

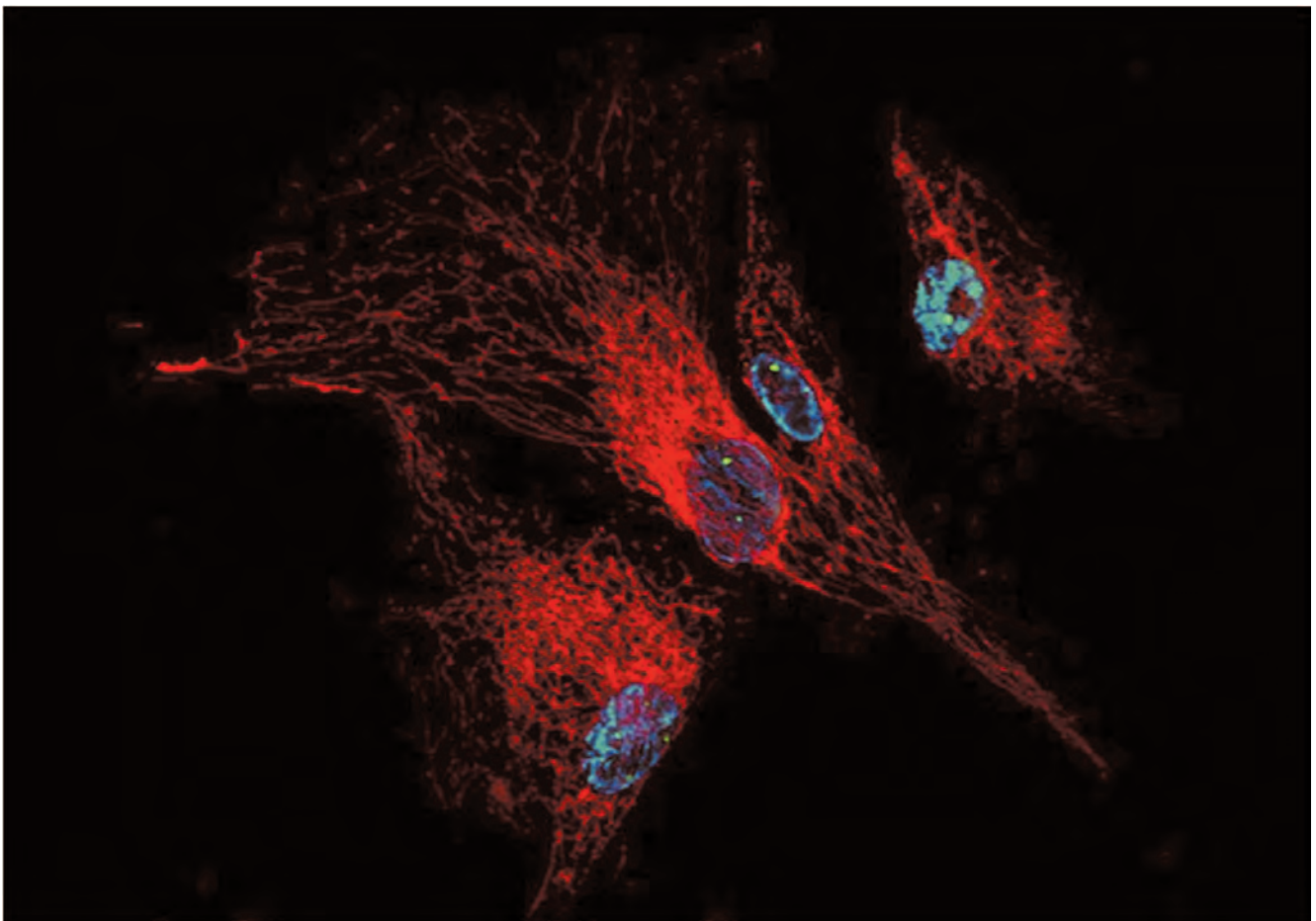


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 21 No. 4

OCTUBRE - DICIEMBRE 2015

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



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

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 21 - Núm. 4 - Año 2015
Vigésimo 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 (2015-2017)

Camilo Rueda Beltz, MD - Presidente
Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - Secretaria
Beatriz Sierra Londoño, MD - Fiscal
Samuel Cantillo Villar, MD - Vocal

Frank José Ospina Morales, MD - Vicepresidente
Andrés Velásquez Gavilanes, MD - Tesorero
María Cecilia Arturo Rojas, MD - Vocal
Rodrigo Henao Flórez, 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

Janire Buelvas Caparrozo, MD - Presidenta
Julio Faciolince Camargo, MD - Vicepresidente
Mónica De La Ossa, MD - Secretaria
Samuel Cantillo Villar, MD - Tesorero
Jaime Barrios Amaya, MD - Fiscal
Irina Sequeda Lujan, MD - Vocal 1
Orlando Bustillo Pareja, MD - Vocal 2
Sandra Mogollón, MD - Vocal 3

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

Periodo 2014 - 2016

Hoover Canaval Erazo, MD - Presidente
María Cecilia Arturo Rojas, MD - Vicepresidenta
Farid Amashta Hissami, MD - Fiscal
Sandra Patricia Alfaro Barragán, MD - Tesorera
Tamara Cantillo Hernández, MD - Secretaria
Óscar Arana Navarro, 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

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidente
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Vicepresidente
Nubia Alexandra Peña Fonseca, MD - Secretaria
German Uriza Gutiérrez, MD - Tesorero
Francisco Pardo Vargas, MD - Tesorero

Armada digital, impresión y acabados

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

Correo electrónico: grafwebgerencia@gmail.com – Bogotá, D. C., Colombia

Revista Colombiana de Menopausia

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 numeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, 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

El Zika, el Chicunguña, el Dengue y la Inmunización en la edad mayor

Gustavo Gómez Tabares, MD

6

ENDOCRINOLOGÍA

Adiponectina una adipocina multifuncional: Parte básica

William Onatra H, Ricardo Luque

8

ACTUALIDAD INMEDIATA

Por qué deben cambiarse las recomendaciones en la indicación en los insertos de los estrógenos vaginales de bajas dosis

24

NAMS. Manejo no hormonal de síntomas vasomotores asociados a la menopausia: declaración de posición 2015 de la North American Menopause Society (NAMS)

35

MENOPAUSIA AL DÍA

Nuevas guías de tamizaje de cáncer de mama de la American Cancer Society. Continúa la confusión, controversia para las mujeres y sus proveedores de salud

OEFFINGER KC, FONTHAM ET, ETZIONI R, ET AL.

46

Revisión del tratamiento de los síntomas de la menopausia subraya mantenerse al día en los datos y la atención individualizada

KAUNITZ AM, MANSON JE.

50

Ventajas y desventajas en los criterios diagnósticos redefinidos para osteoporosis

KANIS JA, MCCLOSKEY EV, HARVEY NC, JOHANSSON H, LESLIE WD.

53

Estado de menopausia afecta aparición de asma y otros síntomas respiratorios

TRIEBNER K, JOHANNESSEN A, PUGGINI L, ET AL.

57

Artículos escogidos por el editor Jefe de «Menopause» noviembre 2015

58

PERLAS

Los suplementos dietéticos tienen más de 20.000 visitas de emergencia (VE) al año Marco regulatorio limitado para los suplementos crea un desafío en el seguimiento con precisión de su seguridad

GELLER AI, SHEHAB N, WEIDLE NJ, ET AL.

59

CONGRESOS	61
------------------	----

ÍNDICES	61
----------------	----

Foto de portada:

Células envejeciendo. Fibroblastos humanos viejos mostrando sus mitocondrias en ramas grandes (rojo), su DNA nuclear (azul) y sitios de daño de DNA (verde). Image: Glyn Nelson/Flickr.

El Zika, el Chicunguña, el Dengue y la Inmunización en la edad mayor

Todos estamos pendientes, alertas, informados y preocupados por la epidemia de Zika, que se ha identificado en todos los países latinos, menos 2 y que Colombia junto con Brasil lidera en cuanto a número de afectados.

En mayo de 2015 se confirmó el primer caso de virus del Zika en Brasil. Desde entonces, el virus que se transmite principalmente por la picadura de mosquitos *Aedes* (los mismos que transmiten el dengue y la chikunguña) se ha esparcido y está presente ya en 26 países del continente.

Hace poco pasamos una epidemia en África del ebola, otro virus que hizo estragos en algunos países africanos más que en otros, y que se logró colar con unos casos a Europa y Estados Unidos.

Ya hemos pasado pandemias de chicunguña y dengue. Todavía veo en mi consulta pacientes mayores con dolores residuales de las articulaciones, problemas de la marcha y recurrencias de las fiebres y los malestares, 6 meses después de tener el diagnóstico al ser afectadas por el virus.

Lo que tal vez más ha hecho que se le haga esa explosión informativa acerca del Zika, es que en las mujeres embarazadas que son afectadas durante la gestación, aumenta considerablemente el riesgo de que los niños se afecten de lesiones congénitas morfológicas y funcionales, incluyendo principalmente la microcefalia y en muchos casos la muerte.

El aumento de casos de microcefalia ha despertado como nunca antes, el debate sobre el derecho de acceso al aborto seguro, para las mujeres que viven en América Latina y la vigencia de leyes restrictivas en la región.

No obstante, ya la Iglesia Católica, con gran influencia sobre la región, ha dejado claro que el aborto, ni siquiera en este caso, es una opción dentro de su institución. Consultado sobre el tema, el papa Francisco dijo, en su vuelo de regreso al Vaticano tras su visita en México, que “el aborto no es un mal menor: es un crimen. Es echar fuera a uno para salvar a otro. Es lo que hace la mafia. Es un crimen, es un mal absoluto”.

Y qué decir del HIV, un virus que ya no mata como antes, que se ha controlado, pero que afecta y estigmatiza, y que necesita tratamiento abundante y permanente para tener la posibilidad de vivir como portador sin morir como afectado.

Lo cierto es que estamos en la era de los virus, contra los cuales no hemos descubierto una cura aunque hemos aprendido en algunos casos, a manejarlos y principalmente a vivir con ellos.

Lo más importante es que en esta era la principal defensa contra ello es la vacunación. Todas las enfermedades virales erradicadas han sido por la vacunación masiva. Desde el polio, la viruela

que dejaron muertos e incapacitados de por vida, junto con el sarampión, la tos ferina, la rubeola, que también afecta a los niños de mujeres embarazadas, y las hepatitis han sido, unas erradicadas y otras casi.

En los adultos mayores que se vuelven más vulnerables con el paso de la edad, las enfermedades respiratorias y las enfermedades que disminuyen sus defensas, los vuelve una presa fácil de los virus. Hay vacunas para la influenza, el meningococo, el herpes zoster y próximamente sale al mercado la vacuna contra el dengue y por ahí derecho deben venir las vacunas del Zika, se ha pronosticado para dentro de 2 años y el del chicunguña.

Sin embargo, las vacunas también juegan un papel crucial a la hora de protegernos contra una amenaza mucho más letal y mucho más predecible: las infecciones resistentes a los medicamentos. A diferencia de los brotes inesperados y de rápida expansión como la epidemia del Zika, la resistencia a los antimicrobianos es como un accidente de coche a cámara lenta que ya ha comenzado. Los patógenos resistentes causan unas 700.000 muertes cada año. Si no tomamos las precauciones necesarias, matarán a unos 10 millones de personas por año para 2050.

Pero ni los adultos mayores, ni los médicos estamos conscientes de la importancia de la vacunación. Todavía hay mitos con relación a la vacunación. Hay que ver la mala propaganda que se le ha hecho a la vacuna contra el virus del papiloma, que ha sido desmentida por las organizaciones de locales, regionales y mundiales de la salud.

La comunidad médica, los ginecólogos, y particularmente los que tratamos con persona de edad mayor debemos saber que prevenir es curar y en muchos casos la única opción para no tener que lidiar con hechos cumplidos que usualmente terminan no solo en episodios de hospitalización y dolor sino en incapacidades y muerte.

No solo los niños deben vacunarse, -que también ha disminuido según las autoridades dicen- sino la población de adultos y adultos mayores deben protegerse, y todo radica en la mentalidad que tengamos los proveedores de salud.

Referencias

1. Project Syndicate, 2016. www.project-syndicate.org
2. Scientific American. 19 de febrero de 2016

Gustavo Gómez Tabares
Editor en Jefe

Publicación revision adiponectina. Primera parte 2016

Adiponectina una adipoquina multifuncional: Parte básica

WILLIAM ONATRA H,* RICARDO LUQUE**

Resumen

El tejido adiposo es un órgano endocrino metabólico multifuncional que ejerce acciones específicas en diferentes niveles como el SNC, el cardiovascular, el endocrino, el metabólico y el inmunológico. Se describen las principales adipoquinas producidas por el tejido adiposo y en especial la adiponectina. La adiponectina es una adipoquina o adipocitoquina de 30 kdaltons dos tipos de receptores: AdipoR1 y AdipoR2. Se describen los principales aspectos biomoleculares de la adiponectina, el mecanismo de acción, su genómica, niveles y acciones en otros tejidos como los cardiomiocitos y el endotelio. Esta revisión pretende destacar las nuevas evidencias sobre las acciones básicas de la adiponectina y en la segunda parte se analizarán sus implicaciones clínicas y terapéuticas.

Palabras clave: adiponectina, adipoquinas, tejido adiposo, efectos fisiológicos de la adiponectina, aspectos clínicos de la adiponectina.

Abstract

Adipose tissue is an endocrine organ metabolic multifunctional specific action exerted at different levels as the CNS, cardiovascular, endocrine, metabolic and immune. Major adipokines produced by adipose tissue and adiponectin particularly described. Adiponectin is an adipokine or adipocytokine 30 kDa. Two types of AdipoR1, AdipoR2 receptors. Biomolecular major aspects of adiponectin, the mechanism of action, its genomic, levels and actions in other tissues such as cardiomyocytes and endothelial described. This review aims to highlight new evidence about the basic actions of adiponectin and the second part the clinical and therapeutic implications are discussed.

Keywords: adiponectin, adipokines, fat, physiological effects of adiponectin, clinical aspects of adiponectin.

1. Introducción

En los últimos años la preconcepción acerca del tejido adiposo, como un tejido de baja actividad metabólica y una pobre participación

en la regulación del metabolismo corporal ha cambiado radicalmente, reconociendo en este momento el papel crucial que juega dicho tejido en el metabolismo energético en particular y en la regulación del metabolismo global del cuerpo

* MD. MSc. Profesor Titular. Universidad Nacional de Colombia. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.

** MD. MSc. Genetista. Universidad Nacional de Colombia. Profesor de la Universidad del Rosario.
Temario: Primera parte.

en general¹. Es así, como en la actualidad se conocen una gran cantidad de productos de secreción de dicho tejido, con actividad en el metabolismo de glucosa, lípidos y modulación del metabolismo energético; a dichas sustancias se les ha denominado adipocitoquinas/ adipoquinas².

El tejido adiposo no es solo un depósito de almacenamiento de energía sino que tiene una serie de funciones complejas en toda la economía. Su comunicación con otros sistemas biológicos está acoplada a la expresión de varios mediadores llamados adipoquinas o adipocitoquinas. Este grupo incluye: adiponectina, leptina, resistina, interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y el inhibidor del activador de plasminogeno-1 (PAI-1)¹. La adiponectina es una proteína parecida a la del colágeno descubierta por Starling en 2001, producida por el adipocito durante su diferenciación². Diferentes estudios posteriores demostraron el papel benéfico sobre los vasos arteriales considerándose como una molécula antiaterogénica³. En estas condiciones, a la adiponectina se le han encontrado una serie de funciones que incluyen: modificación en la expresión de moléculas de adhesión endotelial; inhibición en la proliferación de músculo liso en los vasos arteriales⁴; y regulación de la homeostasis de los hidratos de carbono (vía resistencia a la insulina)⁵, lípidos y su correlación con la enfermedad cardiovascular (CVD), demostrándose su efecto protector. Por otra parte, en los casos de hipoadiponectinemia se demostró su relación con dislipidemia, síndrome metabólico⁶, hipertensión, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica².

Desde su descubrimiento diferentes grupos de investigación experimentales y clínicos evidencian una correlación negativa entre los niveles circulantes de adiponectina y la resistencia a la insulina. Se ha observado niveles disminuidos o bajos de adiponectina en diferentes estados patológicos relacionados con la resistencia a la insulina como la obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Se desconoce si los niveles bajos de adiponectina son de origen etiológico o son una consecuencia de la entidad de base³.

Esta revisión tiene como objetivo describir los principales eventos básicos moleculares y genéticos de la adiponectina y en la segunda parte el papel que juega esta adipocitoquina en diferentes patologías clínicas y su futuro terapéutico.

2. Tejido adiposo

Hasta hace unas décadas la obesidad había sido mirada como un signo de bienestar y de buena salud. Estudios posteriores básicos, clínicos y epidemiológicos demostraron que la obesidad visceral era un factor de riesgo para enfermedades crónicas como hipertensión arterial, arterioesclerosis, síndrome metabólico, diabetes mellitus, osteoartritis, enfermedad renal crónica y cánceres hormono-dependientes⁶. Por otra parte, la vida sedentaria y las dietas de comidas rápidas hacen que este fenómeno se encuentre en aumento. La Organización Mundial de la Salud ha calculado que existen unos 300 millones de personas obesas en el mundo generando comorbilidades como la expectativa de vida que disminuye 8 a 10 años cuando se comparan con personas con un índice de masa corporal (IMC) dentro de límites normales⁷.

El primero en describir que el tejido adiposo era un depósito de glucógeno fue Von Gierke en 1905⁸. Posteriormente se demostró que los ácidos grasos libres en forma de triglicéridos se esterificaban a glicerol. La leptina se descubre en 1994 y por esta época se describen histológicamente dos tipos de tejidos adiposo: el blanco (WAT)⁹, que es un órgano endocrino depósito de sustancias biológicamente activas tanto locales como sistémicas llamadas adipoquinas, y el tejido adiposo pardo (BAT)¹⁰, regulador de la temperatura corporal y de triglicéridos en el recién nacido¹¹.

El compromiso de las células totipotenciales de la línea adipocítica y su diferenciación de predipocitos a adipocitos ocurre no solo durante la embriogénesis sino también cuando el organismo se ha desarrollado. Existen factores endocrinos y paracrinos involucrados en la diferenciación del adipocito^{12, 15} (tabla 1).

Tabla 1. Factores endocrinos y paracrinos involucrados en la diferenciación del adipocito¹⁵

Factores endocrinos	Factores paracrinos
Insulina	Proteína estimulante de la acilación (ASP)
Factores similares a la insulina IGF-1	Angiotensinógeno
Glucocorticoides	Prostaglandinas (Pg)
Triiodotironina (T3)	Antiinflamatorios no esteroideos (Aines)
Hormona de crecimiento	Factor de necrosis tumoral (TFN)
Factores de crecimiento:	
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Deslipialización
Ácido retinoico (RA)	IL-6
Adiponectina	Resistina
Leptina	Fetuina
Adipsina	Omentina
	Quimerina
	FABP4 / RBPA-4
Efectos endocrinos	Acción
Leptina	Regulación del apetito/saciedad
Adiponectina	Sensibilidad a la insulina
Progranulación migración de macrófagos (MCP-1)	Atracción de células inmunes
Leptina, adiponectina, adipsina	Secreción de insulina
Omentina	Función endotelial
Resistina, quimerina, IL-6	Procesos inflamatorios
Fetuina A	Lípidos hepáticos
FABP4	Contracción de cardiomiocitos
RBPA-4	Depósito de grasa

Hay evidencia de que los adipocitos juegan un papel fundamental en la patogénesis de la resistencia a la insulina por tres vías. Primero actúan como un depósito de «seguridad» para los ácidos grasos libres (FFA), acumulando grandes cantidades de lípidos en forma no tóxica para el organismo. Cuando hay exceso de nutrientes o su disminución, aparece la obesidad o la lipodistrofia, acumulando lípidos en exceso; aparece la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina¹³. Segundo, los adipocitos secretan múltiples péptidos bioactivos llamados «adipoquinas» (adiponectina, leptina) que regulan la sensibilidad a la insulina. La disregulación de las adipoquinas aumenta el tejido adiposo y la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico (SM)¹⁴. Tercero, existen una serie de genes que regulan el tejido adiposo por

diferentes vías y estímulos contribuyendo a la hipertrofia o la hiperplasia del adipocito^{15,16}. Experimentalmente se ha podido demostrar que en casos de privación nutricional el paso de preadipocitos a adipocitos maduros está inhibido por signos antiadipogénicos intracelulares (b-catenina); en casos de aumento de energía por aumento de nutrientes el paso de preadipocitos a adipocitos está estimulado por signos intracelulares proadipogénicos (proteína b-unida a la CCAAT) (C/EBPalfa o beta) que llevan a una hiperplasia del adipocito. Si el estímulo es crónico por sobrenutrición, se presenta una disrupción de signos locales con hipertrofia del adipocito y, secundariamente, inflamación con depósito anormal de lípidos a nivel hepático y muscular contribuyendo a la resistencia a la insulina¹⁶.

Adipoquinas/Adipocitoquinas

Las citoquinas son moléculas de bajo peso molecular secretadas por varias células que expresan en sus membranas receptores específicos para una citoquina dada. Funcionan como mensajeros del sistema inmune estimulando o inhibiendo la proliferación de varias células, la secreción de anticuerpos o de otras citoquinas. Las citoquinas se pueden agrupar de acuerdo a sus respuestas: 1) Mediadores de la inmunidad adaptativa: IL-1 (macrófagos), IL-4 e IL-5 (linfocitos Th2). 2) Respuesta innata: IL-1, IL-6, IL-16, factor de necrosis tumoral (TNF.α), interferón (IFN-α, gama). 3) Mediadores de la quimiotaxis o quimioquinas: familia CC y Cx. 4) Mediadores de la hematopoyesis: factor estimulador de colonias granulocito macrófago (GM-CSF), factor estimulador de células precursoras, factor estimulador de macrófagos (M-CSF), IL-3, IL-7 y eritropoyetina (Epo). Las adipoquinas incluyen hormonas, citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y de complemento^{12,16} (tabla 2).

Funciones del tejido adiposo

El tejido adiposo interviene en una serie de eventos metabólicos que comprometen toda la economía incluye: 1) Homeostasis y metabolismo energético: leptina, adiponectina, visfatin. 2) Metabolismo y depósito de lípidos: lipoproteinlipasa, proteína estimulante de la acetilación. 3) Hematopoyesis: leptina. 4) Angiogénesis: factor de crecimiento vascular endotelial, adiponectina, leptina, angiopoeyina-2. 5) Metabolismo óseo: leptina, adiponectina, interleuquina 1-6, factor de necrosis tumoral. 6) Modulación del sistema inmune: IL-6-8, leptina, resistina, adiposina. 7) Función renal: leptina, adiponectina. 8) Esteroidogénesis: 11-β-OH esteroide dehidrogenasa tipo 1. 9) Sistema de coagulación: inhibidor 1 del activador de plasminógeno, leptina. 10) Vasodilatación/ vasoconstricción: óxido nítrico, prostaglandina, angiotensina II, 1.7, adiponectina, omentina, visfatina, resistina. 11) Maduración sexual: leptina^{12,15} (figura 1).

Tabla 2. Clasificación de las diferentes adipoquinas.

Adipoquinas				
Hormonas	Citoquinas	Quimioquinas	F. Crecimiento	F. Complemento
Adiponectina	IL-1b, 6, 8, 10	Proteína-1-	F. C. Epidérmico	F. C. D (adipsina)
Leptina	F. necrosis	quimiotáctica de	unido a la heparina	F. C.: B, C, C3, C1q
Vistatina	tumoral (FNF)	macrófagos y	(HB-EGF)	Inhibidor-1
Apelina	Prostaglandinas	monocitos (MCP-1)	F. C. del nervio	activador del
Resistina	E2,F2	Factor inhibitorio de	(NGF)	plasminogeno
Vaspina	(PGE2,PGF2)	la migración de	F. C. vascular	(PAI-1)
Osteopontina	Endocanabinoide;	macrófagos (MIF)	endotelial (HB-	
Adrenomodulina	2-araquinodol	IFN-y-inductor	EGF). F. C.	
Angiotensinogeno	glicerol(2-AG).	proteína 10 (IP10)	hepatocito (HGF).	
Omentina	Araquinodil-	Proteína Agoti	F. estimulante de	
Chemerina	etanolamina	Proteína estimulante	de las colonias (CSF-1)	
Autotasina	(anadamina)	de la acilación (ASP)	F. C. similares a la	
Lipokaina-2	Óxido nítrico	Dimetilarginina	insulina (IGF-1)	
Péptido	(NO)	asimétrica (ADMA)		
natriurético atrial	Peróxido de	Glicoproteína Zn-a2		
(ANP)	hidrógeno (H2O2)	(ZAG)		
Neuropéptido Y	Sulfidrido de	Proteína-4 unida a		
(NPY)	hidrógeno (H2S)	retinol (RBP-4)		
Renina				

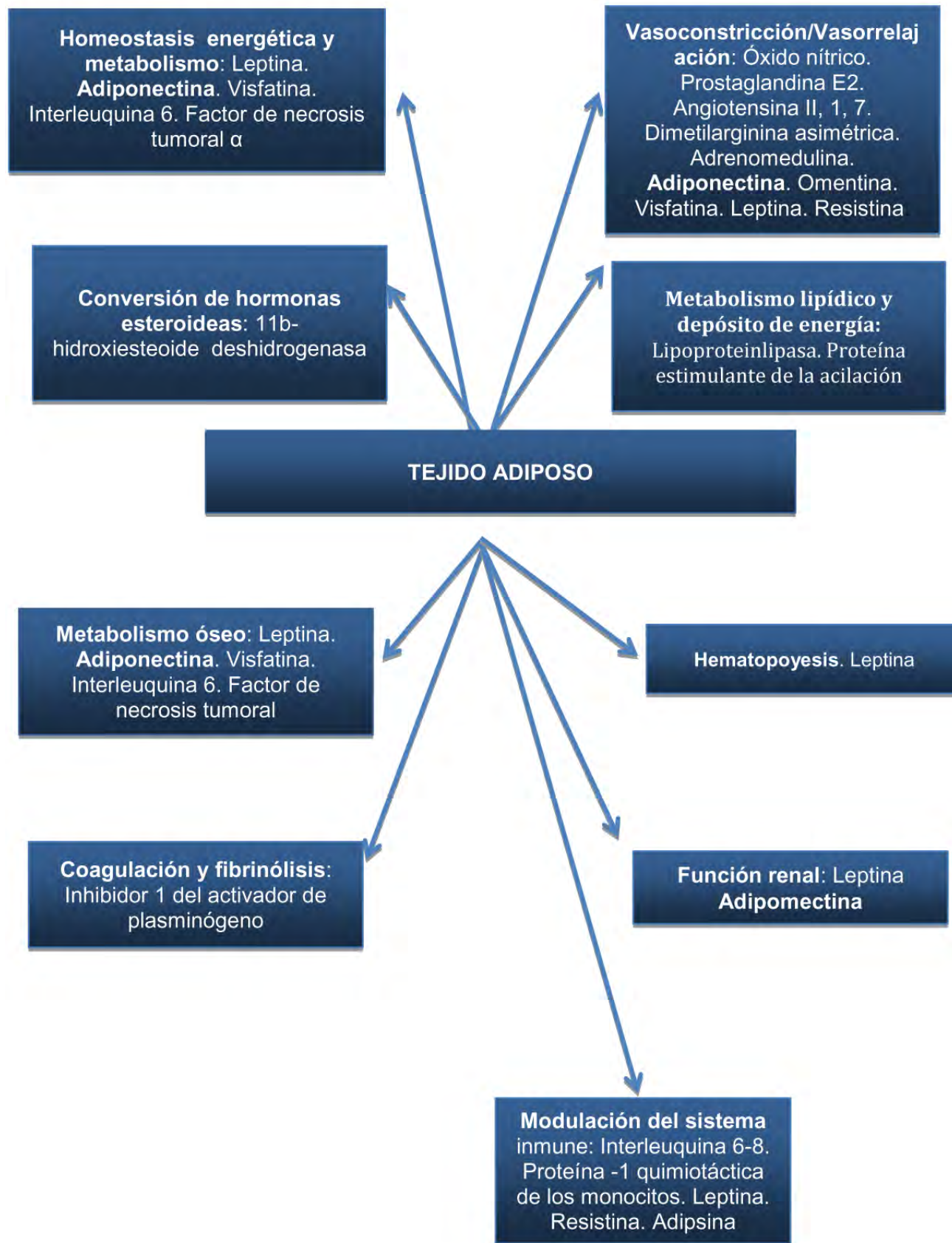


Figura 1. Funciones del tejido adiposo¹²

3. Adiponectina

La adiponectina es una molécula proteica derivada del tejido adiposo identificada por cuatro grupos de investigadores entre 1995 y 1996. Se clonaron diferentes líneas celulares (3T2-L1 y 3T3F4422A), se identificó su localización por inmuno-fluorescencia y se aisló de suero humano recibiendo un nombre según el grupo. En la literatura científica se conoce como una proteína de 30 kDa relacionada con el complemento (Acrep30), Adipo Q, proteína derivada del transcrito de tejido adiposo (apM1) o proteína de unión a gelatina de 28 kDa (GBP28)¹⁷.

La adiponectina es una hormona compuesta de 244 aminoácidos y un peso de 30kDa¹⁷. Se encuentra codificada en el brazo largo del cromosoma 3, locus 3q27. Posee una extensión de 17Kb, compuesta de 3 exones y 7 intrones. Formada por 4 dominios: secuencia señal terminal, región variable, dominio tipo colágeno (cAd) y dominio globular carboxilo terminal (gAd)¹⁸. (figura 2). Es producida por el gen apMI con un estructura muy similar al colágeno VIII y X precerebilina, factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y al factor de complemento Clq¹⁹. Una vez sintetizada la adiponectina se evidencia una serie de hidroxilaciones y glicosilaciones en el dominio tipo colágeno produciendo 8 isoformas. La estructura básica de la adiponectina forma trímeros reflejando su homología con las isoformas del colágeno y al tener relación con miembros del grupo complemento C1q forma homomultímeros.

Por técnicas especiales de laboratorio se logra separar tres especies de adiponectina de acuerdo a su peso molecular (PM). Se presenta en formas de multímeros como trímeros de 67

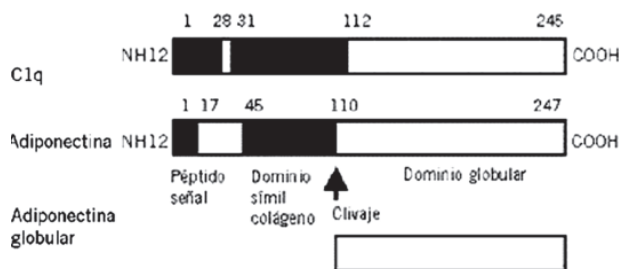


Figura 2. Estructura y dominios de la adiponectina.

kDa, denominada LMW (Low Molecular Weight); hexámeros 136 Kda, denominada MMW (Middle Molecular Weight), y dodecámeros de 300 kDa, denominada HMW (High Molecular Weight). Esta última es la forma más activa y con efectos positivos sobre la sensibilidad a la insulina²⁰ (figura 3).

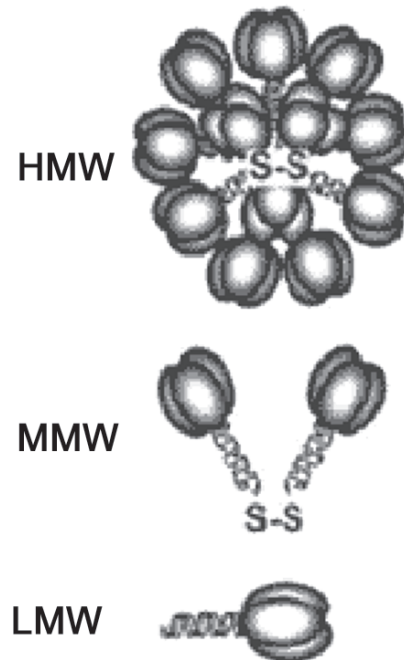


Figura 3. Diferentes tipos de adiponectina. Alto, medio y bajo peso molecular.

3.1 Niveles

La adiponectina es secretada exclusivamente por los adipocitos¹⁹, presenta niveles pulsátiles con un ritmo circadiano de variaciones diurnas, disminuye en la noche y tiene un pico a la madrugada. Este ritmo circadiano es muy parecido al del cortisol y al de la leptina, postulándose que podría haber un mecanismo de retroalimentación entre estas dos hormonas²¹. La secreción de adiponectina se encuentra modulada por diferentes factores como: 1) Insulina: existe evidencia de que disminuye la secreción tanto en humanos como en ratones²². 2) Factor similar a la insulina tipo I (IGF1): aumenta su transcripción y se disminuye con el tratamiento con factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), glucocorticoides, agonistas β adrenérgicos y dibutirik-c-AMP. 3) Prolactina y hormona de crecimiento: disminuye los niveles de adiponectina en cultivos celulares con la administración de prolactina^{21.a, 22,23}.

4) Hormonas esteroideas: experimentalmente en ratones hembras ovariectomizadas no se modifican los niveles de adiponectina, mientras en ratones machos castrados se eleva y al administrar testosterona los niveles bajan mejorando la sensibilidad a la insulina²⁴.

Los niveles de adiponectina son diferentes en hombres y mujeres. La adiponectina circula en el torrente circulatorio entre 5 y 30 µg/ml, que representan el 0,01% de las proteínas plasmática. Los valores normales de adiponectina sérica se iniciaron con estudios cromatográficos, posteriormente se desarrolla el radioinmunoanálisis y en el 2006 se mejora la técnica ELISA estandarizando los niveles de la adiponectina de alto peso molecular²⁵. Estos varían según el grupo de edad y sexo, oscilando entre 2 y 24 µg/ml; excepto niños menores de 3 años con un intervalo de 6 y 40 µg/ml, su concentración es inversamente proporcional al índice de masa corporal (tabla 3). Se han utilizado diferentes métodos para evaluar los niveles sanguíneos, inicialmente cromatográficos (SDS-PAGE), radioinmunoanálisis (RIA), inmunoensayos (ELISA) y recientemente utilizando la afinidad de los anticuerpos por enzimo-inmunoanálisis (EIA), que sigue siendo la más aceptada²⁵.

3.2 Receptores

Dos tipos de receptores de la adiponectina han sido identificados de acuerdo a la unión de

afinidad globular y a la longitud de sus cadenas. AdipoR1 y AdipoR2, que comparten una afinidad de identidad del 96,8% en humanos y 95,2% en ratones. En humanos como en ratones el AdipoR1 está localizado en el cromosoma 1p36.12-q41 1E4 mientras el AdipoR2 se encuentra en los cromosomas 12p13.31 y 6F1. En su estructura molecular ambos receptores son significativamente homólogos, con un N-terminal interno y un C terminal externo. Los receptores AdipoR1 y AdipoR2 hacen parte del grupo complemento C1q del receptor de adiponectina Q (PAQR) cuya secuencia contiene una homología con la ceramidasa alcalina²⁶.

Estudios en ratones han confirmado que el AdipoR1 tenía una expresión ubicua con predilección por el hígado, el músculo esquelético, los macrófagos y el hipotálamo, y el AdipoR2 se expresa en el hígado, el tejido adiposo blanco (WAT) y la vasculatura. Por otra parte, se evidencia que los receptores AdipoR1 y AdipoR2 *in vivo* median acciones metabólicas de la adiponectina. Estos efectos han sido confirmados con AdipoR1 y AdipoR2 en ratones doble knock-out que mostraron intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, demostrando que AdipoR1 y AdipoR2 regulan el metabolismo normal de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Estos efectos dependen de tejidos específicos como el hígado, donde el AdipoR1 se encuentra involucrado en la activación de AMP quinasa (AMPK), regulando de esta manera la glucosa y

Tabla 3. Niveles de adiponectina según edad. Método EIA
(afinidad de los anticuerpos por enzimo-inmunoanálisis).

Edad en años	Mujeres µg/ml	Hombres µg/ml
< 3	2,3-26	5,8-40,3
04-jul	1,4-15,6	3,5-18,6
08-sep	3,6-15,1	5,0-15,4
10-nov	3,1-20,9	3,4-20,2
dic-13	4,9-13,2	2,4-12,2
14-15	2,6-17,7	3,8-15,4
16-19	2,7-14,0	2,0-13,9
20- 29	3,4-17,8	1,3-10,3
30-39	3,6-19,3	1,9-26,6
40-49	4,4-19,6	2,1-11,6
50-59	2,0-23,1	1,4-19,6
> 60	11,2-24,1	3,0-21,1

el metabolismo lipídico²⁸. Es necesaria la activación de Ca²⁺/CAMKKb y AMP/LKB1 para estimular el AMPK modulado por la adiponectina²⁷. El AdipoR2 está implicado en la activación del receptor activador de los peroxisomas gama (PPAR γ), lo que aumenta la sensibilidad a la insulina. Por este mecanismo se aumenta la oxidación de ácidos grasos, y la captación de glucosa por la adiponectina²⁸. La adiponectina ejerce una acción sensibilizadora de la insulina a través del receptor de PPAR α . A su vez, la secreción de adiponectina guarda mayor correlación inversa con el tejido adiposo visceral que con el subcutáneo, al parecer por el efecto inhibitor sobre su secreción del factor de necrosis tumoral (FNT α)²⁹.

La adiponectina a través de AdipoR1 y AdipoR2 disminuye la ceramida, aumenta la esfingosina 1-fosfato (S1P) y por esta vía previene la apoptosis. El efecto de la adiponectina sobre la T-cadherina es crítico en la protección cardíaca en ratones. Un receptor de adiponectina

aún sin identificar, llamado Adipo RX, aumenta IL-6 en los macrófagos a través de la activación del factor de necrosis kappa beta (NF-kappa- β) y el IRS2 en hepatocitos en estado de ayuno³⁰(figura 4).

3.3. Mecanismo de acción

1) La adiponectina aumenta la traducción de señales del receptor de insulina:

Desde el descubrimiento de la adiponectina diferentes investigadores han reportado una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y la resistencia a la insulina. Experimentalmente al administrar adiponectina se encuentra una disminución de la glicemia, aumento de la oxidación de ácidos grasos (AG), pérdida de peso y aumento de la sensibilidad a la insulina³¹. Al bloquear el gen de la adiponectina se encuentra resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión arterial, niveles disminuidos de la proteína

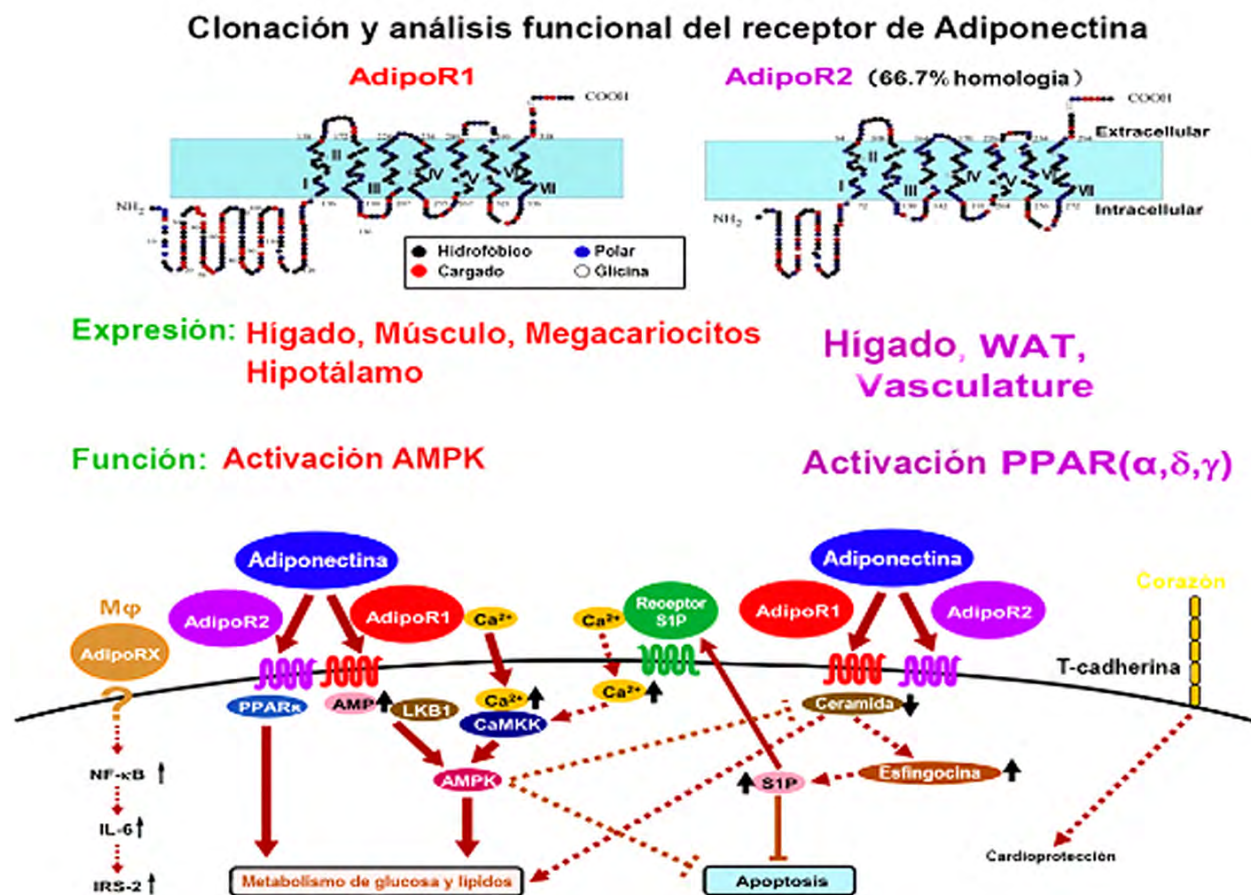


Figura 4. Efectos del receptor de adiponectina.

transportadora de ácidos grasos, aumento de TNF α ; la administración de fragmentos globulares de la adiponectina presenta mejoría de la RI³². Se sabe que el aumento de los triglicéridos (TG) produce una disminución en la sensibilidad de la insulina y sus señales en el receptor, confirmándose experimentalmente que el contenido aumentado de TG interfiere con la activación de la fosfoinositol-3-quinasa (PI-3K) por la insulina con translocación de GLUT4 en la membrana y captación de glucosa.

A nivel del músculo la adiponectina aumenta la expresión de ácidos grasos (CD36), la oxidación de ácidos grasos (acilCoA oxidasa) y la disipación de la energía a partir de ácidos grasos (Uncoupling protein 2, UP-2). Por esta vía se presenta un aumento de AG y una disminución de TG que contribuiría a mejorar las señales del receptor de insulina³³. En ratones lipodistróficos tratados con adiponectina se observó un aumento de la fosforilación y el sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1). En estas condiciones, la adiponectina tendría una acción directa sobre la fosforilación del receptor de insulina y sus segundos mensajeros, y una indirecta disminuyendo los TG³⁴.

2) Aumenta la oxidación muscular y hepática de ácidos grasos:

El AdipoR1 estimula la fosforilación y subsecuentemente la activación del AMPK en el músculo esquelético y en el hígado, a diferencia de la adiponectina globular que solo actúa en el músculo esquelético. Cuando la AMPK es inhibida, la utilización de la glucosa y la combustión de ácidos grasos también se inhiben, evidenciando que la acción de la adiponectina se realiza por activación de AMPK y adicionalmente la oxidación muscular grasa y el transporte de la glucosa se encuentran mediados por la adiponectina globular aumentado la activación de AMPK y la inhibición de la carboxilasa-acetil-CoA³³. Estudios en ratones transgénicos ha demostrado que la disminución de enzimas glucogenéticas como la fosfoenopiruvato carboxilasa y la glucosa-6-fosfatasa están disminuidas por acción de la adiponectina por aumento de la fosforilación de la AMPK hepática³⁵. La delección del supresor tumoral LKB1 indica que la adiponectina suprime la transcrip-

ción hepática del factor SREBP1c (sterol-regulatory-element-binding protein) por vía de la síntesis de ácidos grasos (28). Por lo tanto, la adiponectina activa el AMPK a nivel hepático inhibiendo la síntesis de glucosa y a nivel muscular aumentando de la captación de glucosa y oxidación de ácidos grasos.

3) Activa PPAR α :

El AdipoR2 activa y aumenta la expresión de los ligandos PPAR α incrementando la combustión de ácidos grasos y el consumo de energía. Ese efecto se realiza por los elementos de respuesta que posee el proliferador de los peroxisomas (PPRE)³⁶. No es muy claro cómo la adiponectina al activar los receptores R1 y R2 modula las ceramidas, las cuales por diferentes vías mantienen efectos sobre la sensibilidad a la insulina. Bajos niveles de ceramida activan la ceramidasa, las cuales disminuyen los niveles de esfingosinas que, a su vez, disminuyen la ceramida hepática mejorando la sensibilidad de la insulina³⁷. Por el contrario, unos niveles disminuidos de adiponectina producen un aumento en los niveles de la ceramida hepática produciendo resistencia a la insulina²². Se ha visto que el aumento de la esfingosina-1-fosfato (SIP) incrementan los niveles de adiponectina y previenen la apoptosis induciendo palmitato o C2-ceramida en miocitos cardiacos y en las células beta del páncreas. Por otro lado, la administración de un inhibidor de la ceramida o del SIP reversa dichos efectos^{22,28} (figura 4). Estos datos permiten afirmar que la adiponectina aumentaría la oxidación de ácidos grasos y el gasto de energía vía PPAR α con disminución en el contenido muscular y hepático de TG, con aumento en la sensibilidad a la insulina.

4) Activa la vía de la proteína quinasa por AMP:

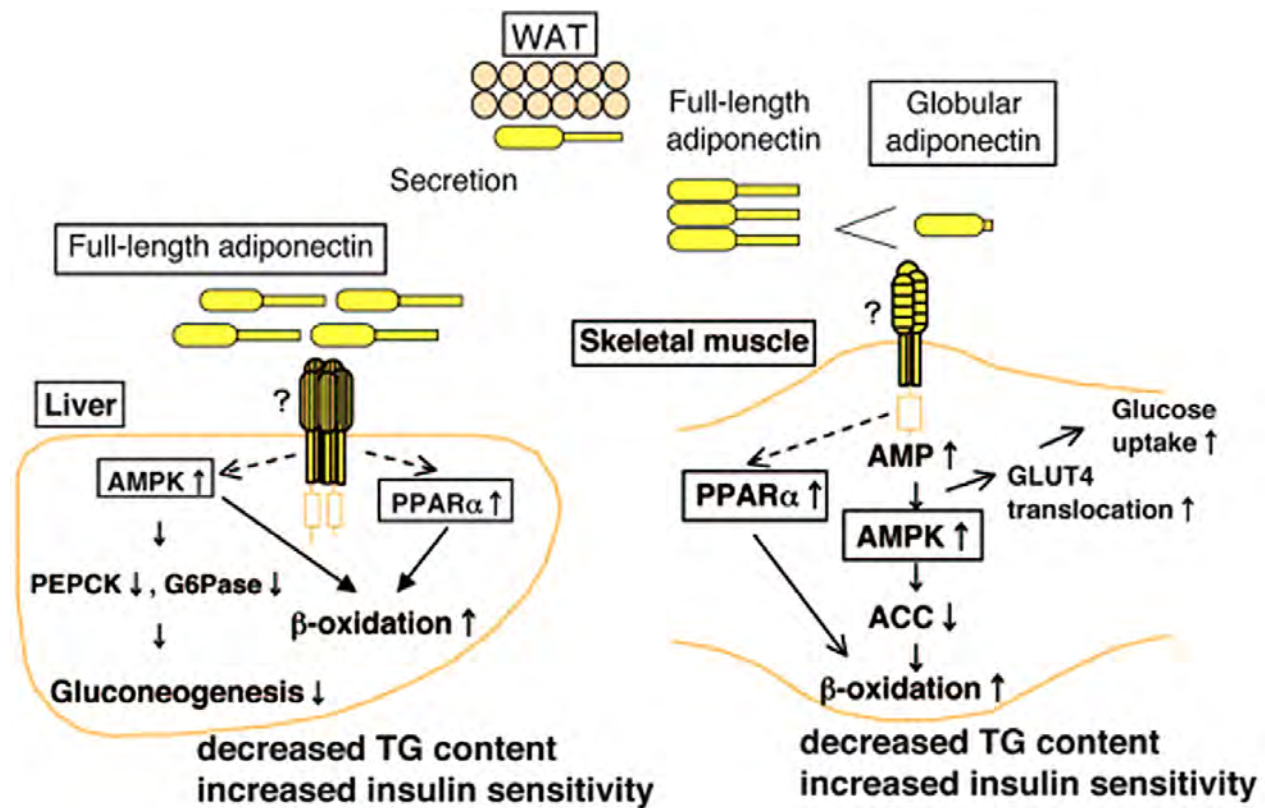
La vía AMPK es un sistema que regula el balance energético activándose cuando existe una disminución en los niveles de ATP. En estas condiciones se inhiben las vías metabólicas que consumen energía y la activación de los genes que generan ATP. La adiponectina a través de AdipoR1 induce flujo intracelular de calcio necesario para activar la proteína quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKKb), y AMPK. Una alteración en el AdipoR1 en músculo suprime las concentraciones

de Ca^{2+} intracelular y disminuye la activación de CaMKK y AMPK²⁷. En estas condiciones hay una disminución en la deacetilación de PGC-1 alfa a nivel de enzimas mitocondriales, en la oxidación Tipo I en la miofibrillas y en la detoxificación de enzimas en el estrés oxidativo en el músculo esquelético, las cuales están asociadas a resistencia a la insulina y a una disminución en la resistencia muscular³³. La adiponectina activa el AMPK y PPAR en el hígado y el músculo esquelético. En el músculo esquelético activa el AMPK, estimulando la fosforilación de la ACC (Acetyl-coenzyme-A carboxylase), la oxidación de ácidos grasos, y la captación de glucosa. La adiponectina por vía PPAR estimula la oxidación de ácidos grasos y la disminución de TG en el músculo. En el hígado, la adiponectina activa el AMPK, reduciendo la gluconeogénesis y aumentando la fosforilación de ACC y la oxidación de ácidos grasos. La adiponectina activa PPAR, estimu-

lando así la oxidación de ácidos grasos y la disminución de tejido contenido de TG en el hígado. Estas alteraciones aumentan la sensibilidad a la insulina *in vivo*³⁸. Estos hechos soportan la evidencia de que una disminución de AdipoR1 en los pacientes diabéticos causa disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina^{27, 35} (figura 5).

5) Unión de la adiponectina a la T-cadherina.

La T-cadherina se encuentra unida a la adiponectina en mioblastos C2C12 y el músculo, pero no se expresa en el hígado³⁸. La T-cadherina no tiene un efecto directo en la señalización celular de la adiponectina sino que más bien puede tratarse de una proteína de unión a la adiponectina. Esta hipótesis se encuentra sustentada en que no se pudo demostrar que la adiponectina ejerciera un efecto sobre el tejido cardíaco en ratones con deficiencia de T-cadherina. Sin embargo, la T-cadherina es crítica



WAT, el tejido adiposo blanco; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; G6Pase, glucosa-6- fosfatasa G6Pase. ACC (Acetyl-coenzyme-A carboxylase).

Figura 5. Efecto de la adiponectina en el hígado y el músculo esquelético.

para cardioprotección mediada por adiponectina en ratones³⁸ (figura 1). Ha sido reportado que la adiponectina modula la respuesta inflamatoria a través de calreticulina, que junto con la CD91 estimula la captación de células apoptóticas. El pretratamiento con anticuerpos anti-calreticulina ha demostrado una disminución en la unión a los miocitos cardíacos, y el aumento de adiponectina inhibe a la activación de Akt y la supervivencia en los cardiomiocitos³⁹ (figura 4).

3.4. Factores genéticos

El gen de la adiponectina se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, locus 3q27. El gen se denomina *apM1* y posee 3 exones y 2 intrones. La proteína posee cuatro dominios: 1. Secuencia señal amino terminal; 2. Región variable; 3. Dominio tipo colágeno; 4. Dominio globular carboxilo-terminal. Estudios por cristalografía de rayos X han demostrado una alta homología estructural de la adiponectina con el factor de necrosis tumoral α ⁴⁰. Diversos reportes han demostrado la existencia de adiponectina de bajo peso molecular (LMW), mediano peso molecular (MMW) y alto peso molecular (HMW), de los cuales, los dos primeros no tienen diferencias entre los diferentes géneros y el último es más común en mujeres que en hombres⁴¹.

Es conocido que la mujer en su vida reproductiva por acción de los estrógenos mantiene una buena funcionalidad de su endotelio. Pero al llegar a la menopausia existe un deterioro progresivo con formación de placa que lleva posteriormente al desarrollo de enfermedad cardiovascular como la hipertensión, infarto y enfermedad cerebro-vascular⁴². El conocer los mecanismos involucrados en el aumento del riesgo cardiovascular en esta etapa es perentorio para implementar las estrategias para prevenir este daño. Existe un relativo consenso en la comunidad científica de que diversos factores genéticos están modulando este riesgo, postulándose más de 50 genes como moduladores de la aparición de esta entidad. Dentro de las variantes genéticas relacionadas con la enfermedad cardiovascular se han descrito 9 polimorfismos que incluyen: apolipoproteína B y E, *cpv7A1-a204c1*, adiponectina (+45TG Y +276GT), CEPT Ba/B2, GP II IPLA I / PLA II, Paroxona I y MTHFR⁴³.

Existen 4 polimorfismos clásicos. El +276GT(Entrón 2), que se encuentra asociado a un aumento en los niveles de insulina, resistencia a la insulina y obesidad⁴⁰. El -11,377CG región promotora del AdipoQ, que se localiza asociado a un aumento en los niveles de glicemia e insulinemia, y disminución de la adiponectina plasmática⁴⁴. El polimorfismo +45TG(Exon 2 del AdipoQ), que se ha relacionado con riesgo de resistencia a insulina, hiperglicemia e hipoadiponectinemia. Y el -11,391GA asociado a un aumento en la insulina, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2⁴⁵.

La encuesta longitudinal de Salud y Nutrición Encuesta Cebú (CLHNS) estudiando la asociación de los locus genéticos con la adiponectina plasmática en 1776 mujeres filipinas demostró que existían tres posiciones genéticas: el CDH13 gen (rs3865188, P? 7.2? 10? 16), cerca del gen ADIPOQ (rs864265, P:3,8x 10 9) y 100 kb de KNG1 (Rs11924390, p = 7,6x 10 7). Las tres señales también se observaron en descendencia en 1.774 adultos jóvenes (CLHNS) y en el análisis combinado que incluye 3.550 madres (p? 1,6? 10? 9). Este es el primer estudio de todo el genoma que proporciona evidencia de la asociación de adiponectina plasmática en el locus CDH13, y el haplotipo KNG1-ADIPOQ con los niveles de adiponectina en mujeres filipinas⁴⁶.

3.4. Estructura y función

El AdipoR1 se encuentra en muchos tejidos del organismo, especialmente en forma abundante en el músculo esquelético, mientras que el Adipo2 se localiza en el hígado. La expresión de estos receptores está representada en órganos blancos para la insulina como el músculo esquelético y el hígado, presentando un aumento en ayuno y una disminución de los AdipoR1/AdipoR2 por insulina vía fosfoinosítolide-3-FoxO1⁴⁷. Adicionalmente, la adiponectina induce la activación de AMPK en músculo y tejido adiposo en roedores ob/ob resistentes a la insulina. Los niveles de AdipoR1/AdipoR2 están significativamente disminuidos en músculo y tejido adiposo en roedores ob/ob resistentes a la insulina, probablemente debido a la obesidad ligada a la hiperinsulinemia vía FoxO1. Adicionalmente la adiponectina induce

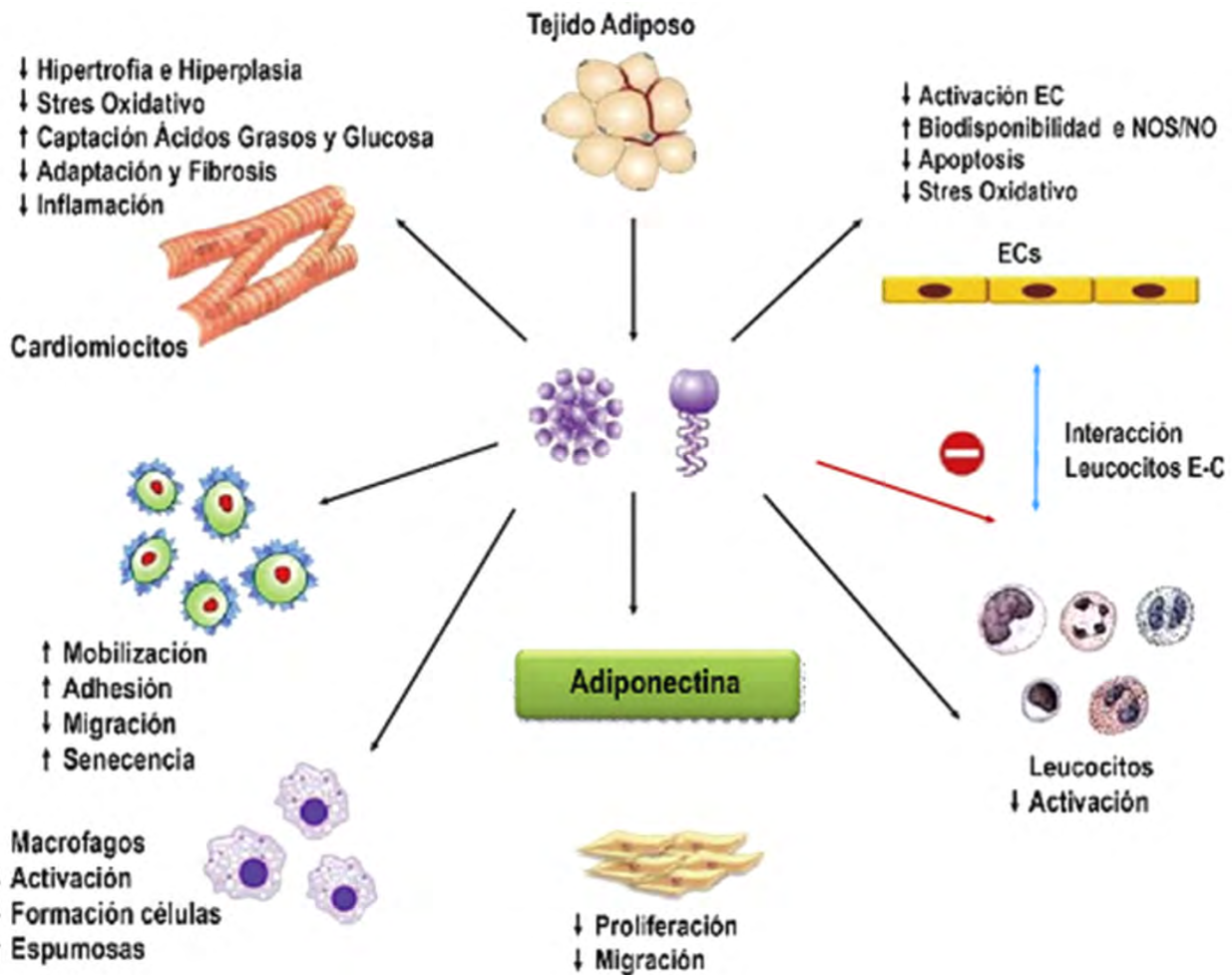
activación del AMPK que se encuentra disminuido en el músculo esquelético de ratones ob/ob, lo cual sugiere que la disminución de expresión de AdipoR1 y AdipoR2 se encuentra asociada a resistencia a la insulina, indicando que la obesidad no solo disminuye los niveles de adiponectina sino que la expresión de AdipoR1/AdipoR2 disminuye la sensibilidad a la adiponectina llevando a una insulino-resistencia, y crea así un círculo vicioso^{47,48} (figura 6).

El AdipoR1 y el AdipoR2 modulan el metabolismo de ácidos grasos en el hígado. En un estudio experimental en roedores se evidencia que en el caso de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, hígado graso con inflamación y fibrosis) en ratas fa-fa- Zucker obesas con dieta rica en grasas, la expresión de

AdipoR1/R2 se encuentra significativamente disminuida, asociada a una disminución de AMPK alfa 1 y alfa 2 y PPARalfa. El aumento de la síntesis y disminución de la oxidación de los ácidos grasos por down-regulation de los receptores de adiponectina contribuye a la progresión de EHNA⁴⁸.

Otra de las funciones de la adiponectina son las propiedades antiinflamatorias por diferentes vías:

1) Promueve el desarrollo de un fenotipo antiinflamatorio sobre los macrófagos, células de Kupffer y los macrófagos RAW264.7, en un mecanismo parcialmente dependiente de AMP quinasa activada²⁵. La inactivación AMPK inducida por ácidos grasos saturados disminuye la



CE: células endoteliales; EPC: células progenitoras endoteliales; CMLV: células vasculares lisas músculos; eNOS: óxido sintasa nítrico endotelial.

Figura 6. Acciones de la adiponectina sobre los diferentes tejidos.

activación de unc-51-quinasa-1 (ULK1), reduce la autofagia y genera ROS mitocondriales. Esto, a su vez, activa el inflammasoma NLRP3-ASC, causando un aumento en la producción de caspasa-1, IL-1, IL-18 que conduce a una resistencia a la insulina⁴⁹.

2) Células endoteliales: Suprime la activación inflamatoria inducida por estímulos-NF-kappa B, que puede contribuir de manera significativa a los efectos antidiabéticos y antiaterogénicos de adiponectina⁵⁰. Por otro lado, actuando sobre las células endoteliales disminuye su activación, aumenta la disponibilidad de óxido nítrico (NO), disminuye el estrés oxidativo y la apoptosis. Mantiene un efecto de retroalimentación negativa sobre los leucocitos disminuyendo su activación y formación celular, lo cual impide la formación de placa aterosclerótica⁵¹.

3) Los mediadores circulantes AdipoR1 y AdipoR2, RPPAR y AMPK aumentan la respuesta inflamatoria por transrepresión del factor nuclear kappa B (NF-kappaB) en genes blanco o diana, incluyendo la COX2, lo cual explica las propiedades antiinflamatorias de la adiponectina⁵².

4) Cardiomiocitos: La activación del factor de transcripción NF-kappa B actúa en otros tipos celulares como miocitos y microtúbulos C2C12⁵³. Los miocitos cardíacos y tejido cardíaco expresan receptores de adiponectina con disminución de la hipertrofia e hiperplasia, estrés oxidativo, adaptación y fibrosis, e inflamación con aumento en la captación de ácidos grasos y glucosa. Disminuye la hiperinsulinemia relacionada con la obesidad, a través de la vía PI3K/Akt y FoxO1⁵⁴. Una disfunción en AdipoR1 disminuye la respuesta angiogénica AMPK-dependiente, y junto con la regulación a la baja de los receptores de adiponectina puede estar causalmente relacionada con disminución de la función cardiovascular^{55,56} (figura 2).

5) La adiponectina eleva la expresión de COX-2 en células estromales con liberación de prostaglandina E(2), bloquea la formación de las células de grasa en el hueso e inhibe la diferenciación de los preadipocitos estromales clonados⁵⁷.

6) Macrófagos: La adiponectina aumenta IL-6 en macrófagos a través de la activación de NF-kappa-β a través de un receptor de adiponectina (no AdipoR1/R2). Este activa STAT3 en los hepatocitos, aumentando el IRS-2 y la sensibilidad a la insulina⁴⁹ (figura 6).

La adiponectina se expresa en otros tejidos como mama, próstata, cerebro y endometrio, con efectos clínicos que serán descritos en la segunda parte de esta revisión.

Conclusión

La adiponectina es una adipocitoquina constituida por dos receptores: el AdipoR1, con efectos sobre el hígado, el músculo esquelético y los megacariocitos, activando la vía del AMPK; y el AdipoR2 con acciones sobre hígado y tejido blanco adiposo vía PPAR (a,g,y). Se revisan los principales mecanismos biomoleculares y genéticos, evidenciando la modulación que tiene la adiponectina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos, cardioprotección, antiinflamación y protección endotelial.

Bibliografía

1. Elissondo N, Gómez L., Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2008; 42 (1): 17-33.
2. Palomera, X., Pérez, A., Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2005; 124(10): 388-95.
3. Viveros AV, Laviada HM, Bastarrachea RS. Influencia endocrina y paracrina sobre la adipogénesis. *Rev Endocrinol Nutri* 2002; 10: 151-64.
4. Mick GJ, Wang X, McCormick K. 2002 White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. *Endocrinology* 2002; 143: 948-53.
5. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.
6. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000

- adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-96.
7. World Health Organization Report. Fact sheet: obesity and overweight. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en>
 8. Von Gierke E. Ueber fett metabolism. *Der Deutsch Ges Path*.1906; 10: 182-5.
 9. Chudek J, Adamczak M, Nieszporek T, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ—a nephrologists' perspective. *Contrib Nephrol*. 2006; 151: 70-90.
 10. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004; 84: 277-359.
 11. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 129-39.
 12. Christodoulides C, Lagathu C, Sethi J, Vidal-Puig A. Adipogenesis and WNT signaling. *Trends Endocrinol Metabol* 2008; 20: 17-24.
 13. Logan, C. Y. and Nusse, R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2004; 20: 781-101.
 14. Lau DCW, Roncari DAK, Hollenberg CH. Release of mitogenic factors by cultured preadipocytes from a massively obese human subjects. *J Clin Invest* 1987; 79: 632-36.
 15. Kloting N, Bluher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014; 15: 277-87.
 16. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nefrol* 2013; 33: 2-13.
 17. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120: 803-12.
 18. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 439-51.
 19. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/ adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 10302-7.
 20. Domínguez R. A. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007; 15(3): 149-155.
 - 20a. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, et al. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2838-43.
 21. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
 22. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-
 23. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 1120-6.
 24. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
 25. ALPCO Diagnostics TM. Adiponectin (Multimeric. EIA. 2007). Available in: <http://www.alpco.com/pdfs/47/47-ADPH-9755.pdf> (accessed June 10, 2015)
 26. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 2011; 17: 55-U22.
 27. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 alpha and mitochondria by Ca2+ and AMPK/SIRT1. *Nature* 2010; 464: 1313-9.
 28. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.
 29. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue-comparison of activation of PPAR alpha, PPAR-gamma, and their combination. *Diabetes* 2005; 54: 3358-70.
 30. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J* 2010; 425: 41-52.

31. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
32. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, *et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/Acrp30. *Nat Med* 2002; 8: 731-7.
33. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, *et al.* Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:16309-13.
34. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2005-10.
35. Miller RA, Chu Q, Le Lay J, *et al.* Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest* 2011; 121: 2518-28.
36. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, *et al.* Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13: 332-9.
37. Hug C, Wang J, Ahmad NS, *et al.* T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10308-13.
38. Takashi K, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrin Reviews* 2005; 26: 439-51.
- 38^a. Denzel MS, Scimia M-C, Zumstein PM, *et al.* T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 4342-52.
39. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-63.
40. Kyriakou T, Collins L, Spencer-Jones N, Malcolm C, Wang X, Snieder H, *et al.* Adiponectin gene ADIPOQ SNP associations with serum adiponectin in two female populations and effects of SNPs on promoter activity. *J Hum Genet* 2008; 53: 718-27.
41. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, *et al.* Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-8.
42. Maturana M, Irigoyen M, Spritzer P. Menopause, estrogens and dysfunction. Current concepts. *Clinics* 2007; 62: 77-86.
43. Vaxillaire M, Dechaume A, Vasseur DV, Lahmidi S, Vatin V, Leprete F, *et al.* Genetic analysis of ADIPOR1 and ADIPOR2 candidate polymorphisms for type 2 diabetes in the Caucasian population. *Diabetes* 2006; 55: 856-61.
44. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 188 (2): 231-44.
45. Tanko L, Siddiq A, Lecoeur C, Larsen P, Christiansen C, Walley A, *et al.* ACDC/Adiponectin and PPAR- γ gene polymorphisms: implications for features of obesity. *Obesity* 2005; 13: 2113-21.
46. Wu Y, Li Y, Lange EM, *et al.* Genome-wide association study for adiponectin levels in Filipino women identifies CDH13 and a novel uncommon haplotype at KNG1-ADIPOQ. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4955-64.
47. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, *et al.* Insulin/foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 30817-22.
48. Matsunami T, Sato Y, Ariga S, *et al.* Regulation of synthesis and oxidation of fatty acids by adiponectin receptors (AdipoR1/R2 and insulin receptor substrate isoforms (IRS-1/-2) of the liver in a nonalcoholic steatohepatitis animal model. *Metab Clin Exp* 2011; 60: 805-14.
49. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, *et al.* Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem* 2010; 285: 6153-60.
50. Mandal P, Pratt BT, Barnes M, *et al.* Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-

- length adiponectin. *J Biol Chem* 2011; 286: 13460-9.
51. Kampoli AM, Tousoulis D, Antoniadis C, *et al.* Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2009; 15: 323-322.
 52. Wen H, Gris D, Lei Y, *et al.* Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol* 2011; 12: 408-U461.
 53. Chandrasekar B, Boylston WH, Venkatachalam K, *et al.* Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF-kappa B/PTEN suppression. *J Biol Chem.* 2008; 283: 24889-98.
 54. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, *et al.* Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002; 277: 29359-62.
 55. Cui X-B, Wang C, Li L, *et al.* Insulin decreases myocardial adiponectin receptor 1 expression via PI3K/Akt and FoxO1 pathway. *Cardiovasc Res* 2012; 93: 69-78.
 56. Shimano M, Ouchi N, Shibata R, *et al.* Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 210-20.
 57. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, *et al.* Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab* 2011; 13: 401-12.

Conflictos de interés

Ninguno declarado.

Agradecimientos

A las directivas de la Universidad, Vicerrectoría de Investigaciones, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciencias Aplicadas por su apoyo en la elaboración de este manuscrito.

Por qué deben cambiarse las recomendaciones en la indicación en los insertos de los estrógenos vaginales de bajas dosis

DOI: 10.1097/gme.0000000000000316 * 2014 by The North American Menopause Society

Este comentario resume las actividades de varios médicos e investigadores para fomentar modificaciones al etiquetado de bajas dosis de estrógeno vaginal. Motivados por la preocupación de la práctica de los médicos de consultar la advertencia en las etiquetas de la caja del medicamento y porque los prospectos de estos productos exageran riesgos potenciales y por lo tanto afectan negativamente a la atención al paciente, líderes en el campo están encabezando un esfuerzo por alentar la consideración de un etiquetado alternativo, como veremos a continuación. Los miembros del Grupo de Trabajo sobre Salud de la Mujer y Bienestar en la Menopausia tienen afiliaciones con varias sociedades médicas, incluyendo la Sociedad Norteamericana de Menopausia, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad de Endocrinología, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer y otras organizaciones profesionales.

Apreciamos la oportunidad de compartir nuestras preocupaciones, la revisión de la literatura, y la propuesta de etiquetado alternativo con miembros de la Food and Drug Administration Division de los EE. UU. (FDA), División de hueso, Reproductor, y productos urológicos a través de una teleconferencia anterior este año. A continuación animamos al examen de nuestra razón de ser y la propuesta tanto de la FDA como de las compañías farmacéuticas que poseen estos productos.

Visión general de la propuesta de cambio en la etiqueta

La atrofia vulvovaginal (AVV; también conocida como el síndrome genitourinario de la

menopausia) es una condición común y progresiva que afecta negativamente a la salud y calidad de vida de muchas mujeres posmenopáusicas.

La alerta en la caja, lo que refleja el etiquetado de clase de estrógeno, menopáusica¹ en cuanto a la AVV sintomática es un problema creciente debido a la confluencia de varios factores, incluyendo la creciente población de mujeres de más edad posmenopáusica y el uso cada vez menor de la terapia hormonal sistémica en la menopausia debido al informe inicial de las mujeres del estudio Health Initiative (WHI)^{2,3}. Nuestra opinión es que un factor adicional de advertencia en la etiqueta del envase de dosis bajas de estrógenos vaginales aleja a los médicos de la prescripción del producto y a las mujeres de usarlo, incluso después de la compra, debido a contraindicaciones como cáncer endometrial, trastornos cardiovasculares, cáncer de mama, y probable demencia; (tales contraindicaciones se basan en extrapolaciones de los datos de los ensayos clínicos de la terapia hormonal sistémica, como el WHI, que involucró a niveles sustancialmente más altos de exposición. Creemos que el recuadro de advertencia no es basado en la evidencia y perjudica a las mujeres, al desalentar el uso de un tratamiento local y altamente eficaz para una condición común con riesgos médicos y efectos adversos sobre la calidad de vida. Nosotros sostenemos que el recuadro de advertencia para una dosis baja de productos de estrógenos vaginales es injustificado, pues se basa en varias líneas de razonamiento que se describen a continuación: (a) las grandes diferencias en los niveles hormonales en sangre alcanzados por estrógenos vaginales en dosis bajas (por ejemplo, las tabletas Vagifem [estradiol 10 ug], Estring [libera estradiol 7,5 ug/d], o dosis bajas comparables de formulaciones de

crema de estrógeno vaginal) versus la terapia convencional de estrógeno sistémico; (b) la ausencia de pruebas de ensayos aleatorizados o pruebas de observación constante vinculando las bajas dosis de estrógeno vaginal con el cáncer, enfermedades cardiovasculares, demencia, o cualquiera de las otras condiciones destacadas en el recuadro de advertencia; y (c) la ausencia de evidencia de que cambios en pequeña magnitud en los niveles de la hormona en la sangre logrados con estos productos aumenten los riesgos de estas condiciones. Como resultado de la alerta en la caja, un gran número de mujeres de edad avanzada con AVV sintomático y síntomas genitourinarios están siendo no tratadas y no reciben los beneficios sustanciales que estos medicamentos podrían proporcionar.

Creemos que las mujeres estarían mejor servidas por una etiqueta modificada que refleje más estrechamente el perfil de seguridad de bajas dosis de estrógenos vaginales y en realidad mejorar la seguridad haciendo hincapié en la información clave que las mujeres y los médicos necesitan saber acerca de los productos. Nuestra propuesta es incluir en la etiqueta del envase, en texto normal y con la fuente, que el estrógeno y el estrógeno-progestina suministrados sistémicamente, en dosis más altas, se han relacionado con las condiciones de salud observadas actualmente en el recuadro de advertencia, pero que la relevancia de una dosis baja de estrógeno en la vagina sigue siendo desconocida dado su aumento mínimo de los niveles de estrógeno en el suero con dosis bajas de productos de estrógenos vaginales. Nosotros recomendamos poner en negrita la frase «*reporte cualquier sangrado vaginal o manchado de inmediato durante el uso de _____*».

También recomendamos añadir en negrilla que mujeres con antecedentes de cáncer de la mama o útero (matriz), u otros cánceres sensibles a hormonas, se animen a consultar con su oncólogo antes del uso de este producto.

Creemos que estos cambios en la etiqueta serán mejores, paradójicamente, para la seguridad del paciente, ya que la información relevante y las precauciones se destacan y serían muy visibles, en lugar de ser oscurecidas por extrañas y alarmantes declaraciones en negrilla y en la caja que, además, carecen de relevancia,

pues no se han demostrado en cuanto al producto.

Por lo tanto, el cambio de etiqueta propuesto serviría al propósito de informar a las mujeres de investigaciones previas y las cuestiones de seguridad de direccionamiento al tiempo que afirmaría que la relevancia de los resultados de investigaciones anteriores sobre los efectos sistémicos de las bajas dosis de estrógenos vaginales es aún desconocida.

La redacción específica surgida de nuestra propuesta que ofrece el cambio de etiqueta se provee al final de este comentario.

Prevalencia de AVV (síndrome genito urinario de la menopausia) y el impacto en la salud de la mujer y calidad de vida

Los síntomas de AVV, como sequedad vaginal, falta de lubricación, dolor o manchado durante las relaciones sexuales, y ardor al orinar, afectan del 20% al 45% de las mujeres de mediana edad y de edad avanzada^{4,5}. En contraste con los síntomas vasomotores, que tienden a mejorar a través del tiempo independientemente del tratamiento, la AVV es generalmente progresiva y poco probable de resolver sin intervención. Los síntomas de AVV pueden tener un efecto significativamente adverso sobre la salud sexual de la mujer y la calidad de vida. En una encuesta *online* realizada en seis países, se estima que el 45% de las mujeres posmenopáusicas han reportado que han experimentado síntomas vaginales⁶. La mayor encuesta de mujeres en EUA, REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes), incluyó 3.046 mujeres con síntomas de AVV⁷. En este estudio, el 85% de las mujeres con pareja ha reportado la pérdida de intimidad, 59% indicó que los síntomas de AVV han restado disfrute del sexo, el 47% de las mujeres con pareja informó que la AVV interfería con su relación, y el 27% informó que la AVV tuvo un efecto negativo en su disfrute general de la vida. Se encontraron resultados similares en el VIVA (Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes)⁶.

El envejecimiento y la disminución de los niveles de estrógeno son los principales contribuyentes a la AVV, la vaginitis atrófica y las infecciones urinarias recurrentes^{1,8}.

La eficacia del tratamiento y el impacto del producto etiquetado/advertencia en caja

Como se destaca en el 2013 en la declaración de posición de la North American Menopause Society sobre AVV¹, el objetivo principal del tratamiento de la AVV sintomática es aliviar los síntomas. Terapias de primera línea incluyen lubricantes no hormonales y cremas hidratantes vaginales de acción prolongada, así como dosis bajas de estrógenos vaginales en aquellas mujeres que siguen sintomáticas, suponiendo que no hay contraindicaciones¹. Para mujeres con dispareunia moderada relacionada con AVV que prefieren la terapia no vaginal, transdérmica o sistémica por vía oral, la terapia hormonal y el estrógeno por vía oral agonista/antagonista ospemifene son opciones. Las mujeres con síntomas vasomotores significativos pueden elegir hormona sistémica (oral o transdérmica).

La terapia también tratará AVV si está presente. Sin embargo, la dosis baja de estrógeno vaginal es el modo preferido de tratamiento cuando los síntomas vaginales son la única queja¹.

Dosis bajas de estrógenos vaginales pueden proporcionar suficiente efecto local para aliviar los síntomas, disminuir el pH vaginal, y aumentar la maduración del epitelio vaginal y uretral, por medio de una absorción sistémica mínima^{1,9-11}. Estos productos han demostrado ser al menos tan eficaces como la terapia sistémica de estrógeno por vía oral para aliviar los síntomas de la AVV; pues un 80% a 90% de las mujeres que usan estrógenos vaginales reportaron una respuesta favorable en comparación con el 75% de las que usan estrógenos orales^{9,10}. En 2006 la revisión Cochrane de 19 ensayos de eficacia informó que todos los estrógenos locales probados tenían una eficacia similar en el alivio de los síntomas¹¹.

También se ha observado beneficio terapéutico del estrógeno vaginal en condiciones distintas de AVV, como infecciones urinarias recurrentes^{12,13} y vejiga hiperactiva^{14,15}. Aunque la terapia sistémica hormonal se ha asociado con un aumento del estrés de incontinencia^{8,16}, el anillo de estradiol en dosis bajas ha sido aprobado para el tratamiento de disuria y urgencia urinaria. La AVV ha sido vinculada a un considerable

deterioro de la calidad de vida; sin embargo, estudios clínicos demuestran que una proporción sustancial de las mujeres han sido mal tratadas¹.

Por otra parte, en nuestra experiencia clínica colectiva y en la de los colegas profesionales que representamos, entre las mujeres que buscan tratamiento y/o reciben recetas de dosis bajas de estrógeno vaginal, una proporción sustancial en última instancia elige no utilizar el producto o dejar de utilizarlo debido a la preocupación y alarma sobre el recuadro de advertencia en el prospecto.

Testimonios de los miembros del grupo de trabajo durante la teleconferencia con la FDA destacaron: el impacto adverso de la AVV en la vida de la mujer, incluido su desarrollo físico y sexual y su salud emocional; la experiencia clínica con la notable eficacia de tratamiento; y el efecto nocivo de la alerta en la caja sobre la salud de la mujer, al desalentar tanto a los colegas clínicos de la prescripción, como a las mujeres de hacer uso, de estas dosis bajas muy eficaces de productos de estrógeno vaginales. Específicamente, varios médicos informaron que muchas mujeres que han adquirido la dosis baja de productos de estrógenos vaginales, a menudo a un costo financiero significativo, finalmente no la utilizan después de leer el recuadro de advertencia.

Comparativos de concentraciones en sangre de estrógenos asociados con dosis bajas de estrógeno vaginal o estrógenos sistémicos versus ningún tratamiento

Nos referimos a dosis baja de estrógenos vaginales, es decir, de productos tales como Estring (anillo vaginal liberando estradiol 7,5 ug/d), Vagifem (10 ug tabletas dos veces a la semana), y a dosis bajas comparables de cremas vaginales (por ejemplo, estradiol) o Premarin [estrógenos conjugados]¹⁷. Se considera que estos productos tienen un perfil de riesgo más favorable que las dosis utilizadas de la terapia de estrógenos sistémicos porque conducen a un pequeño aumento en la concentración de estrógeno sérico^{1,18-23}. Cuando se usa dosis baja de estrógeno vaginal según las indicaciones, los niveles de estrógeno sérico reportado caen generalmente dentro del rango promedio posmenopáusico

(por debajo de 20 pg/ml)^{1,18}. Los niveles de estradiol reportadas oscilaron de 5 a 10 pg/ml con el uso del anillo vaginal (liberando estradiol aproximadamente 7,5 ug/d¹⁹⁻²¹ y de 3 a 11 pg/ml con el uso del tableta vaginal de 10 ug^{22,23}. En contraste, el uso de 0,2 mg (200 kg) de la crema de estradiol llevó a niveles séricos de 80 pg/ml²⁴. Sin embargo, un pequeño estudio piloto mostró que el uso de una vigésima de la dosis de la crema de estradiol (una dosis de 10 ug) se asoció con plena eficacia en los tejidos genitourinarios, mientras que los niveles circulantes de estradiol se midieron usando un ensayo altamente sensible manteniéndose dentro del rango posmenopáusico de 3 a 10 pg/ml²².

La crema de estrógenos conjugados en una dosis de 0,3 mg no produjo cambios en los niveles séricos de estradiol²⁵, pero los productos de estrógenos conjugados contienen varios compuestos estrogénicos, y los niveles plasmáticos de estradiol pueden no reflejar la actividad estrogénica total.

Entre las mujeres tratadas con 0,3 mg de estrógenos equinos conjugados vaginales tres veces a la semana durante 6 meses, los niveles en suero de estrona fueron 61,6 pg/ml en comparación con 55,6 pg/ml basales²⁵.

Es instructivo comparar las concentraciones de estrógeno en suero de las mujeres con dosis bajas de estrógenos vaginales con los niveles endógenos de estrógeno en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas sin tratar, con las concentraciones de la hormona en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos sistémicos. Entre las mujeres no tratadas del Melbourne Women's Midlife Health Project, los niveles medios de estradiol en suero eran 78 pg/ml (rango, 39-158 pg/ml) 4 años antes del período menstrual, 31 pg/ml (rango, 23 a 42 pg/ml) en el momento del último período menstrual y 10 pg/ml (rango, 8-11 pg/ml) 2 años después de la menopausia²⁶. Entre las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógeno sistémico, las concentraciones de estrógenos séricos aumentan notablemente.

Por ejemplo, en un ensayo de 12 semanas de estradiol oral de 1 mg/día, el nivel medio de estradiol en tratamiento fue 164 pg/ml (intervalo, 86-243 pg/ml), lo que representa un

aumento de 9,5 veces respecto al valor basal²⁷. Entre las mujeres en el Kronos Early Estrogen Prevention Study (edad media, 53 años; todo dentro de los 3 años de su último período menstrual), los niveles de estradiol después del tratamiento con un parche transdérmico que contiene estradiol 50 ug/día eran más de tres veces superiores a los niveles de referencia; entre las mujeres tratadas con estrógenos conjugados orales 0,45 mg/día, los niveles de estrona fueron más de dos veces superiores a la línea de base²⁸.

Por lo tanto, el tratamiento con estrógenos sistémicos conduce a un aumento sustancial en los niveles de hormonas en la sangre en comparación con la línea base, mientras que los niveles de hormonas en suero entre las mujeres tratadas con dosis bajas de estrógenos vaginales permanecen dentro de la referencia posmenopáusica.

Bajas dosis de estrógeno vaginal y el endometrio

La respuesta del tejido endometrial es un bioensayo extremadamente sensible para la acción estrogénica y refleja la integración de niveles de estrógeno del suero la con duración de la exposición estrogénica.

Tres dosis de terapias bajas de estrógenos vaginales diferentes han sido evaluadas, y sus efectos endometriales se han evaluado ya sea a través de ecografía transvaginal que mide el grosor del endometrio o biopsia endometrial. El ensayo más grande hasta la fecha es un estudio aleatorizado doble ciego controlado de 1.612 mujeres posmenopáusicas en el que se administraron comprimidos vaginales de estradiol a una dosis de 25 ug/día durante 2 semanas, seguidos de una dosis de 25 ug dos veces por semana durante 12 meses. Este estudio demostró aumentos en los niveles séricos de estradiol en 4 y 12 meses, en comparación con los niveles de referencia (media [DE], 15,7 [2,3] pg/ml {} basal vs. 15,5 [2,5] pg/ml {12} m).²⁹ La ecografía vaginal determinó que el espesor del endometrio se mantuvo esencialmente sin cambios después de 12 meses de tratamiento (media [DE], 3,1 [0,4] mm {} basal vs. 2,9 [0,5] mm {12} m).²⁹ No hubo cambios en el volumen

uterino o la ampliación de los miomas preexistentes a través de 12 meses.

En un estudio separado de un comprimido de estradiol vaginal 10 ug/día, las biopsias endometriales se realizaron en 297 mujeres después de 12 meses del tratamiento; 183 mujeres tenían tejido endometrial que era atrófico o inactivo, mientras que 111 mujeres no tenían tejido o lo tenían insuficiente para el diagnóstico. Hubo un caso de hiperplasia compleja sin atipia. Se han reportado hallazgos similares³⁰ en un ensayo de la crema vaginal de estradiol administrada a una dosis de 10 ug/día durante 3 semanas y luego 10 ug dos veces a la semana. El grosor endometrial se mantuvo estable en menos de 5 mm durante las 12 semanas de tratamiento²². Por otra parte, en un estudio aleatorio de un anillo de estradiol vaginal de dosis baja liberando estradiol 7,5 ug/día, los niveles de estradiol aumentaron menos de 1 pg/ml por encima de la línea de base (P = 0,59) y el espesor del revestimiento endometrial a los 12 meses fue similar al inicio del estudio, con una media (DE) de cambio 0,14 (0,53) mm (P = 0,54) 0,21. Si dosis bajas de estrógenos vaginales tienen efectos ya sea regionales o sistémicos más allá de su acción local, uno esperaría observar la proliferación endometrial, tal como se determina por cualquiera de los medios transvaginales de medir el grosor endometrial, ya sea por medición del endometrio por ultrasonido o por biopsia endometrial. En conjunto, estos estudios demuestran que la terapia con dosis bajas de estrógenos vaginales, incluyendo las evaluaciones de tres preparaciones de estradiol diferentes a los 12 meses de evaluación, no parece tener un impacto significativo endometrial más allá de los efectos estrogénicos vaginales locales. Una dosificación superior, el uso a largo plazo y el uso por las mujeres con comorbilidades pueden llevar a mayores riesgos.

Las dosis bajas de estrógenos vaginales y los resultados relacionados con la mama

La evaluación de los posibles efectos biológicos de las dosis bajas de estrógenos vaginales en el tejido mamario puede ser abordada considerando tres puntos finales distintos: la densidad mamaria mamográfica, el cáncer de mama y el dolor mamario. Aunque no

podríamos encontrar ningún estudio que examinara el punto final de la densidad mamaria en relación con dosis bajas de estrógenos vaginales, un ensayo a 2 años, aleatorizado, controlado con placebo, que examinó una preparación transdérmica que entrega estradiol 14 ug/día no mostró ninguna diferencia en la densidad de mama en 2 años en comparación con el placebo³¹. Respecto a cáncer de mama, un estudio de observación a gran escala de las mujeres finlandesas, incluyendo 18.314 usuarias de estrógenos vaginales, no indicó ningún aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estrógenos vaginales³². Por otra parte, no se espera ningún aumento del riesgo basado en los resultados del brazo de estrógenos sin oposición del WHI^{33,34}. Con 7,2 años de estrógenos equinos conjugados orales (0,625 mg/d), los cocientes de riesgo (95% IC) fueron 0,79 (0,61-1,02) para la fase de intervención y 0,79 (0,65 a 0,97) para la fase de seguimiento acumulativa de 13 años³⁴, sugiriendo ningún aumento del riesgo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados sin oposición a través de este periodo de tiempo. La evidencia de que este hallazgo se aplica a otras formulaciones de estrógeno permanece inconclusa. Sin embargo, no se podría esperar que una dosis aún más baja de estrógeno sin oposición dada por vía vaginal, y con absorción sistémica mínima, tuviera un efecto adverso sobre el riesgo de cáncer de mama. Respecto del dolor de mama, este síntoma se ha reportado con dosis intermedias de estrógeno vaginal. Sin embargo, en un estudio de dosis bajas de estrógenos vaginales (Estring), solo una de 108 mujeres se quejó de dolor de mama, mientras que el anillo estaba en su lugar¹³. El reporte sobre el uso de 10 ug de dosis bajas de estrógenos vaginales no hace ninguna mención de dolor de mama³⁵. Basándose en estos hallazgos colectivos, es improbable que estos productos ejerzan importantes efectos biológicos en el pecho.

Consideraciones especiales para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama

A pesar de la evidencia tranquilizadora que se mencionó anteriormente, las mujeres con

antecedentes de cáncer de mama merecen consideración especial.

La relevancia clínica de muy pequeños aumentos en los niveles circulantes de estrógeno con productos de una dosis baja de estrógeno vaginal en las mujeres con cáncer de mama sigue siendo poco clara. Los inhibidores de aromatasas (AIS), que bloquean el 95% de la síntesis de estrógenos, normalmente se asocian con niveles circulantes de estradiol inferior a 1 pg/ml³⁶. Por lo tanto, como sería de esperar, la administración vaginal de dosis bajas de estrógenos conducirá a niveles basales más altos de estradiol sérico en las mujeres que recibieron terapia con AI³⁷. Como cualquier aumento por encima de estradiol sérico basal puede afectar la eficacia de los AI, el uso de cualquier producto de terapia hormonal en mujeres con cáncer de mama necesita precaución especial, especialmente en vista de la investigación escasa sobre la seguridad de estos productos en las pacientes con cáncer de mama. En un estudio caso-control, las mujeres que reciben tratamiento endocrino (como el tamoxifeno o AIS) para el cáncer de mama no tienen tasas más altas de recurrencia con el uso local de estrógenos en comparación con el no uso³⁸, pero el tratamiento con estrógenos por el anillo o tableta hizo aumentar los niveles circulantes de estrógenos, por lo menos inicialmente³⁹. Para terapia hormonal sistémica, los resultados que se han encontrado en los ensayos aleatorios y observacionales⁴⁰ son inconsistentes para recurrencia del cáncer de mama. Las pacientes con cáncer de mama que tienen AVV sintomática y no responden a terapia no hormonal se animan a discutir los riesgos y beneficios de terapia de estrógenos vaginales de dosis bajas con su oncólogo.

El ospemifeno oral no ha sido probado en mujeres con alto riesgo para cáncer de mama o con un historial de cáncer de mama. Por lo tanto, no se pueden dar recomendaciones para su uso en esta población.

Bajas dosis de estrógeno vaginal y resultados cardiovasculares, cerebrovasculares, cognitivos y otros

En comparación con los estrógenos sistémicos orales, progestina estrógeno, tan estudiados

en el WHI y formando la base para la alerta de la caja, una dosis baja de estrógeno vaginal tiene menor absorción sistémica y similar a las formulaciones de estradiol transdérmico, y evita el primer paso metabólico del hígado y los efectos sobre las enzimas hepáticas^{1,41,42}. Baja dosis transdérmica de estradiol ha demostrado que tiene menos riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)⁴² y, posiblemente, ACV⁴³. Por lo tanto, la absorción sistémica significativamente menor de una dosis baja de estrógeno vaginal hace aún menos probable que aumente el riesgo de TEV y otros eventos cardiovasculares en comparación con el estrógeno sistémico oral^{42,43}. El riesgo aumentado de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso, que ha sido informado con la terapia hormonal sistémica oral^{1,42,43}, no se ha reportado con terapia de dosis bajas de estrógenos vaginales¹.

Por otra parte, el seguimiento a largo plazo de las mujeres con estrógenos sin oposición en el estudio WHI⁴⁴ no mostró mayor riesgo de eventos coronarios o mortalidad por cualquier causa, lo que indica que es poco probable que las dosis bajas de estrógeno vaginal afecten estos resultados. La revisión de AVV 2006 de Cochrane no encontró evidencia de un aumento del riesgo de TEV con estrógeno de dosis baja¹¹, pero los datos para las mujeres con alto riesgo de estos eventos son insuficientes. Se observó un aumento en la probable demencia en el WHI entre mujeres de 65 años o más que fueron tratadas con terapia sistémica estrógeno-progestina oral (resultados equívocos para estrógenos orales sistémicos solos); pero no hay evidencia de que la mínima absorción de preparaciones de estrógenos vaginales en dosis bajas tendría el potencial de afectar el riesgo de demencia entre mujeres en cualquier grupo de edad o que tenga plausibilidad biológica para hacerlo.

Efectos de las concentraciones de estrógenos endógenos dentro del rango de referencia posmenopáusicas

La principal fuente de estrógeno endógeno en mujeres posmenopáusicas es la conversión periférica de precursores de esteroides a través de la enzima aromatasas ubicada principalmente

en el tejido adiposo periférico y el tejido muscular⁴⁵. La obesidad es un factor de riesgo del cáncer de mama, los cánceres endometriales y desórdenes cardiometabólicos^{45,46}. Vías implicadas en la asociación de la obesidad con estos trastornos incluyen resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, factores de crecimiento, y la inflamación^{45,46}, además de la elevación de hormonas esteroides sexuales. La adiposidad central se asocia más con diabetes tipo 2, dislipidemia, y niveles más altos de citocinas inflamatorias, lo que probablemente contribuye también a la enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto, los estudios observacionales que vinculan las concentraciones de estrógenos endógenos dentro del rango posmenopáusico a trastornos cardiometabólicos o cáncer tienen un potencial de confusión por los factores antes mencionados y no se ven como una preocupación por el uso de dosis bajas de productos de estrógeno vaginal.

Conclusiones y propuestas de cambios en la etiqueta

Basándonos en estos datos, consideramos que revisar el etiquetado de dosis bajas de estrógeno vaginal para incluir los cambios señalados a continuación mejoraría la seguridad de las mujeres en salud y bienestar. Como se mencionó anteriormente, la advertencia en la caja de estos productos se basa en extrapolaciones de datos de ensayos de estrógenos sistémicos o su combinación hormonal de estrógeno y progestina, que implican niveles sustancialmente más altos de exposición.

Es de destacar que existen diferencias dramáticas en niveles de estrógenos sanguíneos alcanzados con terapias de dosis bajas de estrógeno vaginal en comparación con la administración sistémica de estrógenos. Nuestro punto de vista es que el recuadro de advertencia altamente visible en dosis bajas de estrógeno vaginal es infundado y no se basa en la evidencia y que está perjudicando a las mujeres, al desalentar el uso de un tratamiento efectivo que proporcionaría beneficios sustanciales a mujeres posmenopáusicas con AVV sintomática. Creemos que las mujeres estarían mejor servidas con una

etiqueta modificada que refleje de cerca el perfil de seguridad de las dosis bajas de estrógenos vaginales y, en última instancia, podría mejorar la seguridad, haciendo hincapié en la información clave que las mujeres y los médicos necesitan saber acerca de los productos.

Nuestra propuesta, como se señaló anteriormente, es mencionar en el producto etiquetado, en texto y fuente normal, que el estrógeno y el estrógeno-progestina suministrados sistémicamente, en dosis más altas, han sido vinculados a las condiciones de salud que actualmente participan en la advertencia de la caja, pero que la relevancia de una dosis baja de estrógeno vaginal sigue siendo desconocida dado el aumento mínimo de los niveles en suero de estrógeno con productos de dosis bajas de estrógeno vaginal.

Nosotros recomendamos colocar en negrilla la frase «*cualquier sangrado vaginal o manchado detectado de inmediato, mientras se esté usando _____*».

También recomendamos añadir en negrilla, «*se anima a que mujeres con antecedentes de cáncer de mama o útero (matriz), u otros cánceres sensibles a hormonas, consulten con su oncólogo ante el uso de este producto*». Este cambio en la etiqueta serviría para informar a las mujeres de las investigaciones anteriores y abordar cuestiones de seguridad, mientras que indica que la relevancia de la investigación del pasado sobre terapia hormonal sistémica a los productos vaginales actuales, es desconocido conclusiones sobre la terapia hormonal sistémica a la vaginal actual productos es desconocido.

En cuanto a otras declaraciones en el recuadro de advertencia, proponemos lo siguiente (todo se enumera en fuente regular y sin negrita, excepto como se indica; ninguno de los textos va en recuadro):

«¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre _____?»

Y en lugar de «*El uso de estrógeno solos puede aumentar su probabilidad de contraer cáncer de útero (matriz). Reporte cualquier sangrado vaginal inusual de forma inmediata mientras está usando _____*. El sangrado vaginal después de la menopausia puede ser

una advertencia o signo de cáncer del útero (matriz). Su proveedor de cuidado de la salud debe comprobar la causa de cualquier sangrado vaginal inusual.»

Cambiar a «Utilizar dosis más altas de estrógenos solos se asocia con una mayor probabilidad de contraer cáncer del útero (matriz), pero la relevancia de estos hallazgos a dosis bajas de estrógeno vaginal es desconocida. No obstante, informe cualquier sangrado vaginal o manchado de inmediato, mientras esté usando _____. El sangrado vaginal después de la menopausia puede ser una señal de advertencia de cáncer de útero (matriz).

Su médico debe revisar cualquier sangrado o manchado vaginal para encontrar la causa.»

E incluir: «No use estrógeno solo para prevenir las enfermedades del corazón, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, o la demencia (deterioro de la función del cerebro).»

Comentarios: Integrar esto en fuente regular sin negrilla; no poner en recuadro.

Y en lugar de «El uso de estrógeno solo puede aumentar sus posibilidades de tener accidentes cerebrovasculares o coágulos de sangre.»

Cambiar a «Utilizando dosis más altas de estrógenos puede aumentar sus posibilidades de tener accidentes cerebrovasculares o coágulos de sangre, pero la relevancia de estos hallazgos a una dosis baja de estrógeno vaginal, que conduce a un incremento mínimo en los niveles de estrógeno en la sangre, es desconocida.»

Y en lugar de «El uso de estrógenos solos puede aumentar su probabilidad de contraer demencia, basado en un estudio de mujeres de 65 años de edad o más.»

Cambiar a «Utilizando dosis más altas de estrógenos puede aumentar su probabilidad de contraer demencia, basado en un estudio de mujeres de 65 años o más, pero la relevancia de estos hallazgos a los estrógenos vaginales en dosis bajas, que conduce a un aumento mínimo en los niveles de estrógeno en la sangre, es desconocida.»

Y en lugar de «El uso de estrógenos con progestinas puede aumentar su probabilidad de contraer cáncer de mama.»

Cambiar a «El uso de estrógenos con progestinas puede aumentar su probabilidad de contraer cáncer de mama, pero la relevancia de estos resultados a bajas dosis de estrógeno vaginal sin progestinas es desconocida.»

Añadir en negrita: «Las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o del útero (matriz), u otros cánceres sensibles a las hormonas, son alentadas a consultar con su oncólogo antes de usar este producto.»

Incluya la siguiente declaración en fuente regular sin negrilla:

«Usted y su médico deben hablar con regularidad acerca de si usted todavía necesita el tratamiento con _____.»

Creemos que estas modificaciones en la etiqueta mejorarán la salud de la mujer.

JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP1
Steven R. Goldstein, MD, NCMP2
Risa Kagan, MD, NCMP3
Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP4
James H. Liu, MD5
JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP6
Robert W. Rebar, MD7
Peter F. Schnatz, DO, NCMP8
Jan L. Shifren, MD, NCMP1
Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP9
Margery L.S. Gass, MD, NCMP5
Wulf H. Utian, MB Bch, PhD, DSc(Med)5
for the Working Group on Women's Health and Well-Being
in Menopause
From the (1) Harvard Medical School, Boston, MA; (2) New York University School of Medicine, New York, NY; (3) University of California, San Francisco, San Francisco, CA; (4) University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, FL; (5) Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH; (6) University of Virginia, Charlottesville, Charlottesville, VA; (7) University of Alabama, Birmingham, Birmingham, AL; (8) Jefferson Medical College, Philadelphia, PA; and (9) University of California, San Diego San Diego.

Referencias

1. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal

- atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
 3. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
 4. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson WO, Muirchearthaigh CA, Waite IJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762-774.
 5. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009; 6: 2133-2142.
 6. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)V results from an international survey. *Climacteric* 2012; 15: 36-44.
 7. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey [published online ahead of print May 16, 2013]. *J Sex Med* 2013; 10: 1790-1799.
 8. Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. The incidence of urinary incontinence across Asian, black, and white women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 378.e1-378.e7.
 9. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 737-743.
 10. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92(pt 2): 722-727.
 11. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD001500.
 12. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-757.
 13. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-1079.
 14. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR Jr. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011; 18: 962-966.
 15. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001405.
 16. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-120.
 17. Bachman GA, Santen R Treatment of vaginal atrophy up to date (updated March 15, 2013). Available at: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vaginal-atrophy?source=search_result&search=vaginal+atrophy&selectedTitle=1%7E49#subscribeMessage. Accessed June 14, 2014.
 18. 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.
 19. Weisberg E, Ayton R, Darling G, *et al.* Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005; 8: 83-92.
 20. Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-A-estradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 253-260.

21. Naessen T, Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17A-estradiol in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 944-947.
22. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, *et al.* Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002; 9: 179-187.
23. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultralow-dose 10 Kg 17A-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219-227.
24. Rigg LA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978; 298: 195-197.
25. 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.
26. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Leher P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-389.
27. Veerananarapanich S, Bunyavejchevin S, Lumlertkittikul S. Serum estradiol level in Thai surgical menopausal women receiving oral micronized 17A-estradiol 1 mg. *J Med Assoc Thai* 2004; S1-S4.
28. Harman SM, Black DM, Naftolin F, *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): a randomized controlled trial. [published online ahead of print July 29, 2014]. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M14-0353. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1891628>. Accessed July 29, 2014.
29. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic-Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82: 187-197.
30. Vagifem [package label]. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con078939.pdf>. Accessed July 25, 2014.
31. Grady D, Vittinghoff E, Lin F, *et al.* Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(pt 1): 391-396.
32. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354-1360.
33. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476-486.
34. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-1368.
35. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013; 16(suppl 1): 37-43.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Col NF, 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.

41. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010; 17: 194-203.
42. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestins. *Circulation* 2007; 115: 840-845.
43. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
44. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-1314.
45. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61:

Declaración de posición. NAMS

Manejo no hormonal de síntomas vasomotores asociados a la menopausia: declaración de posición 2015 de la North American Menopause Society (NAMS). Parte I

Resumen

Objetivo: Actualizar y ampliar la posición basada en la evidencia de la North American Menopause Society (NAMS) sobre el manejo no hormonal de los síntomas vasomotores (SVM), asociados a la menopausia, previamente una parte de la declaración de posición sobre la gestión de SVM.

Métodos: La NAMS convocó expertos clínicos y de investigación en el campo y un bibliotecario de referencia para identificar y revisar la evidencia disponible.

Se utilizaron cinco motores electrónicos de búsqueda diferentes para revisar la literatura relevante. Utilizando la literatura, los expertos crearon un documento para su aprobación definitiva por el Consejo de la NAMS.

Resultados: El manejo no hormonal de SVM es una consideración importante cuando la terapia hormonal no es una opción, ya sea debido a contraindicaciones médicas o elección personal de una mujer. Terapias no hormonales incluyen cambios de estilo de vida, técnicas mente-cuerpo, el manejo de la dieta y los suplementos, terapias de prescripción, y otros.

El costo, tiempo y esfuerzo involucrados, así como efectos adversos, la falta de estudios a largo plazo, y las interacciones potenciales con medicamentos necesitan ser cuidadosamente sopesados contra la posible eficacia en la toma de decisiones.

Conclusiones: Los médicos deben estar bien informados sobre el nivel de evidencia disponible para la amplia gama de opciones de gestión no hormonales actualmente disponibles para mujeres de mediana edad para ayudar a evitar la infratilización de terapias efectivas o el uso de terapias inadecuadas o ineficaces.

Recomendado: La terapia cognitiva-conductual y, en menor medida, la hipnosis clínica han demostrado ser eficaces en la reducción de SVM. La sal de paroxetina es la única medicación hormonal aprobada por la Food and Drug Administration, FDA, de los Estados Unidos para el manejo de los SVM, aunque otros inhibidores de la recaptación de serotonina/inhibidores de la recaptación de norepinefrina, gabapentinoides y clonidina muestran evidencia de eficacia.

Aconsejar con precaución: Algunas terapias que pueden ser beneficiosas para aliviar los SVM son pérdida de peso, reducción de la plena tensión basada en estrés, los derivados de S-equol de isoflavonas de soja y bloqueo del ganglio estrellado; pero se necesitan estudios adicionales de estas terapias.

No recomendado en este momento: Hay datos negativos, insuficientes o no concluyentes que sugieren que las siguientes no deben recomendarse como terapias probadas para el manejo de SVM: técnicas de enfriamiento, la evitación de factores desencadenantes, el ejercicio, el yoga, el ritmo de la respiración, relajación, suplementos de venta libre y las terapias a base de hierbas, acupuntura, calibración de las oscilaciones neuronales, y las intervenciones de la quiropráctica.

La incorporación de la evidencia disponible en la práctica clínica ayudará a asegurar que las mujeres reciban las recomendaciones basadas en la evidencia junto con las precauciones apropiadas para el manejo adecuado y oportuno de los SVM.

Palabras clave: terapias complementarias, fogajes/dietoterapia, fogajes/quimioterapia, fogajes/prevención y control, menopausia, posmenopausia.

Summary

Objective: to update and expand the North American Menopause Society's evidence-based position on nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms (VMS), previously a portion of the position statement on the management of VMS.

Methods: NAMS enlisted clinical and research experts in the field and a reference librarian to identify and review available evidence. Five different electronic search engines were used to cull relevant literature. Using the literature, experts created a document for final approval by the NAMS Board of Trustees.

Results: nonhormonal management of VMS is an important consideration when hormone therapy is not an option, either because of medical contraindications or a woman's personal choice. Nonhormonal therapies include lifestyle changes, mind-body techniques, dietary management and supplements, prescription therapies, and others.

The costs, time, and effort involved as well as adverse effects, lack of long-term studies, and potential interactions with medications all need to be carefully weighed against potential effectiveness during decision making.

Conclusions: clinicians need to be well informed about the level of evidence available for the wide array of nonhormonal management options currently available to midlife women to help prevent underuse of effective therapies or use of inappropriate or ineffective therapies.

Recommended: Cognitive-behavioral therapy and, to a lesser extent, clinical hypnosis have been shown to be effective in reducing VMS. Paroxetine salt is the only nonhormonal medication approved by the US Food and Drug Administration for the management of VMS, although other selective serotonin reuptake/norepinephrine reuptake inhibitors, gabapentinoids, and clonidine show evidence of efficacy. **Recommend with caution:** Some therapies that may be beneficial for alleviating VMS are weight loss, mindfulness-based stress reduction, the S-equol derivatives of soy isoflavones, and stellate ganglion block, but additional studies of these therapies are warranted. **Do not recommend at this time:** There are negative, insufficient, or inconclusive data suggesting the following should not be recommended as proven therapies for managing VMS: cooling techniques, avoidance of triggers, exercise, yoga, paced respiration, relaxation, over-the-counter supplements and herbal therapies, acupuncture, calibration of neural oscillations, and chiropractic interventions.

Incorporating the available evidence into clinical practice will help ensure that women receive evidence-based recommendations along with appropriate cautions for appropriate and timely management of VMS.

Key words: complementary therapies, hot flashes/diet therapy, hot flashes/drug therapy, hot flashes/prevention and control, menopause, post-menopause.

Introducción

Los síntomas vasomotores (SVM) son la manifestación cardinal de la menopausia, que

afecta a más de tres cuartas partes las mujeres de mediana edad. Dichos síntomas suelen durar de 5 a 7 años, aunque algunas mujeres continúan experimentando síntomas de la terapia hormonal

(TH) por más de 10 o 15 años^{1,2}. La TH antes era el pilar del tratamiento, pero se necesitan otras opciones porque esta puede no ser el tratamiento opcional debido a la preferencia personal o a contraindicaciones médicas (por ejemplo, cánceres hormonalmente dependientes). Como resultado, las encuestas sugieren que del 50% al 80% de mujeres de mediana edad utilizan terapias no hormonales para VMS³⁻⁶.

Las decisiones sobre qué opciones no hormonales son las mejores son difíciles. La mayoría de las mujeres de mediana edad indican que no se sienten plenamente informadas o tienen inquietudes sobre diversas opciones de tratamiento^{3,7}. Por ejemplo, una encuesta nacional a 781 mujeres de mediana edad reveló que el 75% de ellas no se sentía plenamente informada acerca de los productos a base de hierbas, el 64% tenían inquietudes o no estaban seguras acerca de las interacciones de los productos herbales con las drogas, y el 61% no se sentían confiadas acerca de la dosificación del producto herbal³. En otra encuesta, casi la mitad de 293 mujeres reportaron sentirse confundidas acerca de las opciones de tratamiento de los síntomas de la menopausia⁷. Debido a que estos retos pueden llevar a la subutilización de terapias eficaces o al uso de terapias inadecuadas o ineficaces, es imperativo que los profesionales de la salud estén plenamente informados y preparados para asistir a la toma de decisiones de las mujeres acerca del tratamiento no hormonal de los SVM.

Once años han pasado desde que la NAMS emitió su última declaración de posición sobre el manejo de SVM⁸. En ese intermedio de tiempo, el National Institute of Health llevó a cabo una conferencia del estado de la ciencia en el manejo no hormonal de SVM, y una gran cantidad de nuevas pruebas ha sido publicada en forma de reseñas, metaanálisis e investigaciones originales. No obstante, la presente actualización de la declaración de posición sobre el manejo no hormonal de SVM, que estaba incluida en la declaración de posición anterior de NAMS, está destinada a proporcionar orientación para guiar el uso basado en la evidencia del manejo no hormonal de los SVM de la menopausia.

Metodología

Para esta declaración de posición, un bibliotecario con experiencia referenciada buscó en cinco bases de datos multidisciplinares usando palabras clave adecuadas. Los tipos de terapias no hormonales incluidos en la búsqueda fueron identificados a partir de la anterior declaración de posición, así como artículos de revisión (por ejemplo, véanse las críticas de Nedrow y colaboradores⁹ y Nelson y colaboradores¹⁰). Las bases de datos investigadas fueron Academic Search Premier, Embase, Family and Society Studies Worldwide, PsychInfo y PubMed. Se identificaron estas bases de datos para buscar en ellas contenido psicológico y sociológico de su médico, que eran todos pertinentes al tema. Las búsquedas se dividieron en tres secciones para diferenciar los resultados para su revisión más fácil: productos farmacéuticos, suplementos, como terapias de venta libre, y no suplementarios.

Después de buscar en cada tipo de tratamiento, 2.919 resultados fueron de regreso a las cinco bases de datos. Después de excluir los artículos que no estaban en inglés, se duplicaron los artículos a través de bases de datos y de las publicaciones de consumidores; 1.428 citas se mantuvieron. Los artículos que incluían hombres, terapia hormonal o revisiones narrativas fueron descartados.

Un nuevo examen por el panel de declaración de posición filtró los resultados para la revisión a 340 artículos de investigación originales y 105 revisiones sistemáticas. De estos, el 83% de los artículos de investigación y el 88% de las revisiones sistemáticas se publicaron entre 2005 y 2015, o después de que la posición anterior de la declaración de NAMS fue publicada, lo que ilustra el crecimiento en la literatura que se necesitó para ser incorporada en esta nueva posición de declaración.

Miembros de los grupos individuales revisaron la evidencia sobre las diferentes terapias para lo cual tenían experiencia especial e hicieron recomendaciones de tratamiento. Otros miembros evaluaron la evidencia de varias terapias no hormonales con el conocimiento de que los ensayos no hormonales de VMS tienen tasa de mejoría placebo del 20% al 60%,

mostrando mayor respuesta a placebo en las mujeres más ansiosas.¹¹

Niveles de evidencia fueron asignados sobre la base de la siguientes categorías: alta calidad, nivel I aleatorizado, ensayos; revisiones sistemáticas de estudios de nivel I. Nivel II, ensayos de menor calidad controlados aleatorios (ECA), revisiones sistemáticas de estudios de nivel II, o estudios de nivel I con resultados inconsistentes. Se incluyeron los ensayos que utilizaron medidas mal validadas (por ejemplo, índice Kupperman) en esta categoría. Nivel III, ensayos no controlados, estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas de estudios nivel III. Nivel IV, serie de casos, los estudios de casos y controles.

Nivel V, opinión de los expertos. Las citas se refieren principalmente a los ECA y comentarios de revisiones de mayor calidad (por ejemplo, metaanálisis, comentarios de Cochrane), sin intentos realizados para citar todos los comentarios disponibles.

Terapias sin receta

Cambios de estilo de vida

Técnicas de enfriamiento

Debido a que los sofocos pueden ser provocados por pequeñas elevaciones de la temperatura central del cuerpo¹²⁻¹⁴, es racional proponer prácticas de estilo de vida para bajar el núcleo de temperatura del cuerpo o pasar del aumento a la disminución de la frecuencia de los SVM.

Esas prácticas incluyen ajustes en la ropa (como vestirse en capas; vistiendo blusas sin mangas, ropa de fibra natural que respira, y ropa de noche de algodón ligero; y evitando suéteres/tapas y bufandas) y los controles ambientales (mantenimiento de un ventilador de mano, ventilador eléctrico, o agua helada cerca o poner una compresa fría bajo la almohada y girando la almohada cuando se siente caliente; usando control dual de cobijas eléctricas, o ventilador de cama [un dispositivo simple que ventea aire sobre las sábanas]; y bajando la temperatura del cuarto).

Sin embargo, no hay evidencia clínica que apoye la eficacia de las intervenciones de enfriamiento como tratamiento de los SVM. Nivel de evidencia I.

Evitar disparadores

También se recomienda a menudo que las mujeres eviten «disparadores» como el alcohol, las comidas picantes y alimentos o líquidos calientes. Los ensayos clínicos no han estudiado el efecto de presuntos desencadenantes, y el Melbourne Women's Midlife Health Project no encontró asociación significativa entre el consumo de alcohol y SVM.¹⁵ Evidencia de nivel V.

Ejercicio

La hipótesis de que el ejercicio aeróbico regular podría estar asociado con una reducción en SVM surgió de estudios de observación que encontraron que las mujeres que hacen ejercicio regularmente reportan tener menos SVM¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, otros no han encontrado ninguna relación entre el nivel de actividad física o ejercicio y SVM¹⁹, y que el ejercicio puede desencadenar SVM en mujeres sintomáticas¹³.

Los numerosos ECA de los efectos del ejercicio sobre SVM han sido resumidos en varias revisiones de Cochrane²⁰⁻²².

La primera revisión²⁰ incluyó un estudio²³, la segunda revisión²¹ incluyó cinco estudios²⁴⁻²⁸, y la tercera²² añade dos estudios^{29,30}.

A través de los informes de los tres estudios de Cochrane, los autores concluyeron que las pruebas eran insuficientes para determinar si el ejercicio es un tratamiento eficaz para los síntomas menopáusicos, y la evidencia global fue vista como pobre.

Los métodos y las intervenciones de ejercicios variaron ampliamente entre los estudios; por ejemplo: caminata estructurada supervisada frente a yoga frente a sin intervención²⁶; ejercicio aeróbico prescrito supervisado frente a yoga frente a la actividad habitual más píldoras omega-3 o placebo en una proporción 1: 1 con cada grupo³⁰; clases de ejercicios aeróbicos tres veces a la semana con supervisión versus terapia²³ hormonal; y sin supervisión cuatro veces a la semana frente a los controles además de

conferencias una o dos veces al mes de actividad física y salud general en ambos grupos²⁹. Cuando se agruparon tres estudios de ejercicio en comparación con ningún ejercicio, el ejercicio no tuvo efecto sobre la frecuencia de SVM²². No se encontraron diferencias entre el yoga y el ejercicio en los dos estudios que hicieron de esta comparación. En la comparación de estudio de ejercicio y TH, la TH era mucho más eficaz que el ejercicio en la reducción de SVM.

En un ensayo aleatorio publicado con posterioridad a las revisiones Cochrane, 261 mujeres se asignaron al azar a 1) consulta uno a uno con una facilitador de actividad física; 2) el mismo asesoramiento más un disco de video digital, un folleto, y cinco folletos de estudio; o 3) un grupo control.³¹ Las mujeres fueron seguidas durante 6 meses. El objetivo del ejercicio fue de 30 minutos de actividad de intensidad moderada de 3 a 5 días por semana. No obstante, la intervención no tuvo un efecto en la frecuencia de SVM o sudores nocturnos totales, que fueron mayores que el control.

Aunque hay muchos beneficios de salud para recomendar el ejercicio en las mujeres de mediana edad, los ensayos aleatorios hasta la fecha no apoyan cualquier beneficio de actividad física para los SVM. Evidencia de nivel I.

Yoga

Estudios clínicos aleatorizados hasta la fecha no son compatibles con el caso de que la práctica regular del yoga reduce los SVM^{32,33}. Una revisión sistemática y metaanálisis de cinco RCT^{25,26,34-36} no encontraron evidencia de que el yoga sea una intervención efectiva para los síntomas menopáusicos de VMS³². El yoga varía de Iyengar a yoga tradicional de la India, un enfoque «integrado» de yoga, y una combinación de Yogasana y yoga tibetano; algunos solo incluyeron poses, mientras que otros incluyen posturas, respiración y meditación. La dosis varió de 1 a 2 horas por sesión, de 1 a 5 sesiones por semana, y de 8 a 12 semanas.

Los grupos de comparación incluyeron ningún tratamiento y el ejercicio, o ambos.

Dos ensayos^{37,38} publicados después de la revisión sistemática tampoco han encontrado

algún efecto de yoga en SVM. Newton y colegas³⁷ llevaron a cabo un ECA en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con al menos dos SVM por día aleatorizadas para yoga (n¹/4107), ejercicio (n¹/4106) o actividad habitual (n¹/4142). La intervención de yoga utiliza 12 clases semanales de 90 minutos con práctica diaria en casa. No hubo diferencia significativa entre los grupos en el cambio en la frecuencia de SVM desde el inicio hasta 6 y 12 semanas. Avis y colegas³⁸ aleatorizaron 54 perimenopáusicas tardías y mujeres posmenopáusicas de edad 45-58 años con al menos cuatro SVM por día a uno de tres grupos: yoga (n¹/418), salud y educación para el bienestar (n¹/419, atención grupo de control) un grupo de control de lista de espera (n¹/419). Yoga y la educación consistía en clases semanales de 90 minutos para 10 semanas, y yoga incluye la práctica recomendada en casa. La frecuencia de SVM disminuyó de manera similar en todos los grupos.

A las 10 semanas, la disminución media de SVM por grupo fue de 6,5 (66%) en el grupo de yoga, 5,9 (63%) en el grupo de la salud y el bienestar, y 4,2 (36%) en el grupo control de lista de espera. Evidencia de nivel I.

Pérdida de peso

Un ECA sugiere que la pérdida de peso puede aliviar los SVM. Cuarenta mujeres con sobrepeso u obesidad, con al menos cuatro SVM por día fueron asignadas al azar a una intervención de pérdida de peso conductual de 6 meses o en lista de espera control³⁹. Las mujeres asignadas al azar a la intervención de pérdida de peso perdieron significativamente más peso (-8,86 kg) que las mujeres aleatorizadas para control (+0,23 kg; P < 0,0001) y tuvieron una reducción significativamente mayor en sofocos del reporte del cuestionario (-63,0 en 2 semanas) que mujeres en el grupo control (-28,0; P ¹/40,03). Las reducciones en peso y sofocos están altamente correlacionadas (r=0,47, P=0,006). El informe diario sobre los cambios en la gravedad de las molestias y el número de sofocos medidos fisiológicamente no difirió entre los grupos.

Evidencia adicional proviene de tres estudios en los que se investigó la pérdida de peso, pero

los sofocos no fueron un resultado primario. El primero fue un estudio de 6 meses de pérdida de peso para incontinencia urinaria que incluyó a 154 mujeres que reportaron sofocos molestos (la pérdida de peso de 7,5 kg en la intervención vs. 2,0 kg de pérdida de control) ⁴⁰. La intervención se asoció con mejoría significativamente mayor en los sofocos molestos versus control. La reducción de peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal se relaciona con una disminución significativa en los fogajes molestos.

En el segundo análisis se utilizaron datos del estudio Women's Health Initiative Dietary Modification (n=17,473), 0,41 presencia de línea de base y la gravedad de los sofocos fueron identificados a través de cuestionario: 65% de los encuestados no reportó SVM; 25% leve; 8% moderada, y el 2% severa. Comparadas con el control, mujeres asignadas al azar a la intervención intensiva para promover la alimentación saludable eran más propensas a perder peso y habían eliminado síntomas VMS a un año (odds ratio, 1,14; intervalo de confianza del 95%, 1,01-1,28). En comparación con las mujeres que mantuvieron su peso, las mujeres que han perdido 10 libras o más eran 23% más propensas a eliminar SVM en un año, y las que perdieron el 10% o más de su peso corporal inicial eran 56% más propensas a tener este resultado. El tercer estudio fue el Women's Healthy Eating and Living, una investigación de intervención dietética para las mujeres con cáncer⁴² de mama; en un análisis secundario, las mujeres fueron clasificadas como no tener síntomas leves frente a los síntomas moderados/severos (36% al inicio del estudio). A los dos años, las mujeres que habían ganado al menos un 10% de su peso prediagnóstico tuvieron un 33% (P=0,003) de mayor riesgo de presentar SVM moderada/severa que aquellas con peso estable; mientras las que perdieron al menos el 10% de su peso, que tenían prediagnóstico 28% (P=0,118), presentaron informes de menor riesgo de SVM de moderada a grave. Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que la pérdida de peso podría estar asociada con una disminución o la eliminación de VMS. Evidencia de nivel II.

Técnicas mente cuerpo

Terapia cognitiva conductual

La terapia cognitiva conductual (TCC) fue eficaz en la reducción de calificaciones del problema de SVM, pero no en la frecuencia de SVM, en dos ensayos controlados aleatorios, doble ciego. El ensayo MENOS 1 mostró eficacia del grupo de TCC en comparación con la atención habitual en 96 sobrevivientes de cáncer de mama⁴³, y el MENOS 2 mostró eficacia de autoguiado del grupo de TCC en comparación con el cuidado habitual en 140 mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas sin antecedentes de cáncer de mama⁴⁴. Un psicólogo clínico administró el grupo de intervención de TCC, que implicaba psicoeducación, ritmo de la respiración, y estrategias cognitivas y conductuales para manejo de los SVM. Las mujeres recibieron capacitación en la relajación y el ritmo de la respiración. Los temas de discusión incluyeron la fisiología de los SVM, el estrés como desencadenante de SVM, creencias negativas sobre SVM y la higiene del sueño. El grupo de atención habitual recibió información sobre SVM, asesoramiento sobre las opciones de tratamiento y manejo de los síntomas, y las instrucciones para ritmo de la respiración de relajación. En ambos estudios, las mejoras se mantuvieron hasta las 26 semanas, y más mujeres en el grupo de TCC (65% a 78% entre los estudios) alcanzaron un umbral de mejora clínicamente significativa en las calificaciones del problema de SVM que en el grupo de atención habitual. La TCC autoguiada era idéntica a TCC grupal e incluyeron un libro de autoayuda completado durante un período de 4 semanas, dos contactos con un psicólogo clínico, la tarea semanal, y un CD para la práctica diaria de relajación y de ritmo de respiración. Un estudio de seguimiento⁴⁵ reveló que las creencias acerca del afrontamiento y control de los SVM y las creencias sobre el sueño y los sudores nocturnos mediaron en las calificaciones al efecto de la TCC sobre el problema de SVM. Tanto el grupo manual TCC⁴⁶ como el autoguiado manual CBT⁴⁷ están disponibles. *La TCC es un tratamiento eficaz para los SVM molestos tanto para las sobrevivientes de cáncer de mama como para las mujeres en menopausia. Evidencia de nivel I.*

La reducción del estrés

La evidencia actual está limitada para la reducción del estrés basado en la atención plena (MBSR) y sofocos. La MBSR enfatiza en la aceptación, la meditación de atención plena y el yoga como mecanismos para manejar el estrés. A 48 participantes se les enseñó a acercarse a los pensamientos, sentimientos y sensaciones en una manera reactiva.

Un ECA de MBSR versus control de lista de espera fue llevado a cabo con 110 mujeres que tenían cinco o más sofocos moderados a severos por día. La intervención MBSR era un programa estandarizado ampliamente utilizado, de 8 semanas, que implicaba 2,5 horas semanales de clases grupales, práctica en casa (45 minutos 6 días/semana) y un retiro de grupo de 8 horas por persona. *Después de 20 semanas, el grupo MBSR mostró una mayor reducción en la intensidad de los sofocos (21,62% frente a 10,50%) y en molestias (44,56% frente a 26,97%) que la lista de espera de controles, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Evidencia de nivel II.*

Ritmo de respiración

Es poco probable que el ritmo de la respiración proporcione algún beneficio para los fogajes. El ritmo de la respiración consiste en tomar de seis a ocho respiraciones profundas y lentas por minuto, inhalando por la nariz y exhalando a través de la boca. Se demostró que el ritmo de la respiración reducía los sofocos en estudios pequeños, basados en laboratorio⁴⁹⁻⁵¹; pero dos estudios más grandes no demostraron ser más eficaces que otras formas de la respiración. En un ensayo aleatorizado de 208 mujeres, el ritmo de la respiración no era mejor que la respiración superficial o la atención habitual para reducir la frecuencia de los sofocos, la gravedad, las molestias o las interferencias⁵². *Del mismo modo, en un estudio aleatorizado de 92 mujeres, el ritmo de la respiración con práctica una o dos veces por día no era mejor que la respiración habitual para reducir los puntajes de los sofocos (frecuencia y gravedad). Evidencia 0,53, nivel I.*

Relajación

La evidencia actual es limitada e inconsistente en cuanto a la relajación para los sofocos. Una

revisión Cochrane de 2014⁵⁴ y otra revisión sistemática de 2008 concluyeron que la evidencia de ECA de la relajación era insuficiente. No se incluye en cualquiera ensayo aleatorizado no ciego, mostrando una reducción en la frecuencia de los fogajes con la relajación aplicada (n¹/433) en comparación con un grupo control de lista de espera (n¹/427) 0,56. En todos los estudios, los resultados eran incompatibles y la calidad era pobre, principalmente debido a muestras de pequeño tamaño y la falta de un control de la atención adecuada. Nivel de evidencia II^{49,50,56-60}

Hipnosis clínica

Las pruebas actuales para la hipnosis clínica son limitadas, pero sugieren que puede ser una estrategia prometedora para el manejo de los fogajes. La hipnosis clínica es una terapia mente-cuerpo que implica un estado de relajación profunda e individualizada con imágenes y sugerencias mentales. Ha sido ampliamente utilizada para manejar otros síntomas crónicos, tales como el dolor y la ansiedad. La hipnosis se ha estudiado para el tratamiento de los sofocos en dos ensayos: uno aleatorizado en sobrevivientes de cáncer de mama⁶¹ y otro ECA en mujeres con al menos siete sofocos por día⁶². En ambos ensayos, la participación de la hipnosis clínica era de 5 sesiones semanales de hipnoterapia por persona con la práctica de una autohipnosis en el hogar.

En el estudio de 60 mujeres con antecedentes de cáncer de mama, la hipnosis clínica fue significativamente mejor en la reducción de los fogajes y la mejoría del estado de ánimo y el sueño que el no tratamiento⁶¹.

El ensayo más reciente, aleatorio, simple ciego, controlado, ensayo clínico de 187 mujeres posmenopáusicas que informan al menos 50 sofocos por semana al inicio del estudio, evaluó la hipnosis clínica de más de 12 semanas versus una atención estructurada activo.

Los participantes control⁶² en el brazo de la hipnosis clínica reportaron significativamente menor frecuencia de los sofocos (74% vs. 17%) y en las puntuaciones de los fogajes (frecuencia por gravedad, 80% vs. 15%) que los controles.

Además, la reducción de los sofocos monitoreados fisiológicamente era significati-

vamente mayor en el grupo de hipnosis que en el grupo de control de atención (57% vs. 10%). Evidencia de nivel I.

Manejo de la dieta y los suplementos

Alimentos y extractos de soya

La soya es el alimento que contiene isoflavonas más utilizado. Las isoflavonas son una clase de fitoquímicos, un amplio grupo de compuestos esteroides de estructura diversa que se unen a los receptores de estrógeno (RE) en animales y seres humanos..

Las isoflavonas tienen una mayor afinidad para ER-B que para ER-A y poseen tanto estrógeno-agonista como antagonista de propiedades similares al estrógeno.

Las isoflavonas incluyen bioquímicos de la genisteína, daidzeína, glycitein, biocanina A y formononetina. La genisteína y daidzeína se encuentran en altas cantidades en la soya y productos de soya, así como en rojo trébol, kudzu y maní (mesa 1). Las cantidades relativas de las isoflavonas varían, dependiendo en la porción de la soya a partir de la cual el material es adquirido. Toda la soya contiene aproximadamente la misma cantidad de genisteína y daidzeína, con cantidades más pequeñas de gliciteína.

Algunos suplementos de soya están hechos de germen de soya, que es mayor en daidzeína que la genisteína. La eficacia terapéutica de la suplementación de soya puede variar en función de las cantidades relativas de genisteína y daidzeína. Isoflavonas individuales, como la genisteína, pueden tener diferentes resultados terapéuticos cuando se administran solas que cuando se administran las mismas cantidades con las tres isoflavonas (genisteína, daidzeína y gliciteína) en el suplemento.

Aunque la proteína de soya es baja en los posibles efectos adversos, los datos de prevalencia de intolerancia a la proteína de soya son escasos. Síntomas comunes de uso incluyen hinchazón, flatulencia y heces sueltas. La proteína de soya está en la lista de alérgenos principales en los Estados Unidos y Canadá.

Alrededor del 30% de las mujeres de América del Norte tienen la capacidad de metabolizar la

daidzeína a equol. El equol es un estrógeno no esteroideo que se une tanto a los receptores de estrógeno, pero con una alta afinidad para ER-b; por lo tanto, a menudo se designa como un agonista de ER-b.

El equol se produce a partir de daidzeína por las bacterias intestinales y se piensa que es una característica estable que se revela mejor después de una exposición de soya de unos pocos días. El equol tiene dos isómeros, S (-) - equol y R (+) - equol. Solo S se detecta en el equol - (-), el plasma de las mujeres productoras de equol, y se cree que tiene alguna actividad biológica. Por mucho, las más interesantes oportunidades de investigación en el área de isoflavonas de soya de la salud de la menopausia se refieren a los beneficios potenciales de equol y la respuesta a la pregunta de si equol es simplemente un marcador para algunos beneficios o efectos de las bacterias del intestino en el metabolismo de los esteroides. Se necesita más investigación que compare los productores de equol con los no productores de equol.

Eficacia. La literatura sobre los alimentos y los extractos de soya, incluyendo derivados y metabolitos, ha sido objeto de intenso escrutinio a través de los metaanálisis (por ejemplo, Chen y colegas⁶³); revisiones sistemáticas (por ejemplo, Utian y colegas⁶⁴; Kronenberg y Fugh-Berman⁶⁵); un Simposio de Ciencia Traslacional NAMS y publicación⁶⁶; y colaboración del análisis Cochrane⁶⁷, todo dentro de los últimos 2 a 4 años.

El estudio clínico más reciente randomizado, ciego, comparativo de isoflavonas de soya, revisando los análisis, ha encontrado que estas son más efectivas que el placebo. La mayoría de los estudios han sido criticados por defectos en el diseño. Otras limitaciones han sido los procesos de manufactura que son múltiples y poco controlados con variaciones en la composición y variación de baño a baño de manufacturación. Con diferencias significativas, y que cualquier beneficio con isoflavoneas puede ocurrir mas espacio y con menos amplitud que las alcanzadas con medicamentos tradicionales. Además puede haber diferencias entre mujeres que pueden convertir la isoflavona daizeína a equol y por lo tanto muestra eficacia de un suplemento y las no convertidoras, quienes no van a hacerlo.

Una deficiencia en la mayoría de los estudios ha sido el hecho de que la población de estudio

no ha sido bien definida. Un suplemento conteniendo equol natural ha sido desarrollado para mujeres que no tienen la capacidad para producir equol^{64,66,67}, pero se necesita investigación adicional para determinar si el suplemento puede ser efectivo en esas mujeres. Nivel de evidencia III.

Referencias

- Dennerstein L, Lehert P, Burger HG, Guthrie JR. New findings from non-linear longitudinal modeling of menopausal hormone changes. *Hum Reprod Update* 2007;13:551-557.
- North American Menopause Society. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 5th ed. Mayfield Heights, OH: North American Menopause Society, 2014.
- Ma J, Drieling R, Stafford RS. US women desire greater professional guidance on hormone and alternative therapies for menopause symptom management. *Menopause* 2006;13:506-516.
- Wathen CN. Health information seeking in context: how women make decisions regarding hormone replacement therapy. *J Health Commun* 2006;11:477-493.
- Bair YA, Gold EB, Zhang G, et al. Use of complementary and alternative medicine during the menopause transition: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008;15: 32-43.
- Peng W, Adams J, Hickman L, Sibbritt DW. Longitudinal analysis of associations between women's consultations with complementary and alternative medicine practitioners/use of self-prescribed complementary and alternative medicine and menopause-related symptoms, 2007-2010 [published online ahead of print June 8, 2015]. *Menopause*.
- Obermeyer CM, Reynolds RF, Price K, Abraham A. Therapeutic decisions for menopause: Results of the DAMES project in central Massachusetts. *Menopause* 2004;11: 456-465.
- North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated VMS: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33.
- Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166: 1453-1465.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071.
- van Die MD, Teede HJ, Bone KM, Reece JE, Burger HG. Predictors of placebo response in a randomized, controlled trial of phytotherapy in menopause. *Menopause* 2009;16:792-796.
- Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 2354-2358.
- Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:66-70.
- Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1996;65:1141-1144.
- Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flashes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996;88: 437-442.
- Ivansson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and VMS in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29:139-146.
- Hammar M, Berg G, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flashes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:409-412.
- Brzezinski A, Hochner-Celnikier D. Regular exercise is the most significant lifestyle parameter associated with the severity of climacteric symptoms: a cross sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170: 229-234.
- Kim MJ, Cho J, Ahn Y, Yim G, Park HY. Association between physical activity and menopausal symptoms in perimenopausal women. *BMC Womens Health* 2014;14:122.
- Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006108.

21. Daley A, Stokes-Lampard H, Macarthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006108.
22. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD006108.
23. Lindh-A° strand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 2004;48:97-105.
24. Bergstro¨m I, Landgren BM, Pyykko¨ I. Training or EPT in perimenopause on balance and flushes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:467-472.
25. Chattha R, Raghuram N, Venkatram P, Hongasandra NR. Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy: a randomized control study. *Menopause* 2008;15:862-870.
26. Elavsky S, McAuley E. Physical activity and mental health outcomes during menopause: a randomized controlled trial. *Ann Behav Med* 2007;33:132-142.
27. Hanachi P, Golkho S. Assessment of soy phytoestrogens and exercise on lipid profiles and menopause symptoms in menopausal women. *J Biol Sci* 2008;8:789-793.
28. Moriyama CM, Oneda B, Bernardo R, et al. A randomized, placebocontrolled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2008;15: 613-618.
29. Luoto R, Moilanen J, Heinonen R, et al. Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life-a randomized controlled trial. *Ann Med* 2012;44:616-626.
30. Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014;21:330-338.
31. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG* 2015;122:565-575.
32. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. Effectiveness of yoga for menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012: 863905.
33. Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009;16:602-608.
34. Afonso RF, Hachul H, Kozasa EH, et al. Yoga decreases insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Menopause* 2012;19:186-193.
35. Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer* 2009;17:1301-1309.
36. Joshi S, Khandwe R, Bapat D, Deshmukh U. Effect of yoga on menopausal symptoms. *Menopause Int* 2011;17:78-81.
37. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, et al. Efficacy of yoga for VMS: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014;21:339-346.
38. Avis NE, Legault C, Russell G, Weaver K, Danhauer SC. Pilot study of integral yoga for menopausal hot flashes. *Menopause* 2014;21: 846-854.
39. Thurston RC, Ewing IJ, Low CA, Christie AJ, Levine MD. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause* 2015;22:59-65.
40. Huang AJ, Subak LL, Wing R, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. *Arch InternMed* 2010;170:1161-1167.
41. Kroenke CH, Caan BJ, Stefanick ML, et al. Effects of a dietary intervention and weight change on VMS in the Women's Health Initiative. *Menopause* 2012;19:980-988.
42. Caan BJ, Emond JA, Su HI, et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:1492-1497.
43. Mann E, Smith M, Hellier J, Hunter MS. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): trial protocol. *BMC Cancer* 2011;11:44.
44. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night

- sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause* 2012;19:749-759.
45. Hunter MS. Beliefs about hot flashes drive treatment benefit. *Menopause* 2014;21:909.
 46. Hunter, MS, Smith, M., *Managing Hot Flushes and Night Sweats with Group Cognitive Behaviour Therapy: An Evidence-Based Treatment Manual for Health Professionals*. East Sussex, NY: Routledge, 2015.
 47. Hunter MS, Smith M. *Managing Hot Flushes and Night Sweats: A Cognitive Behavioural Self-help Guide to the Menopause*. East Sussex, NY: Routledge, 2014.
 48. Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E, Leung K, Churchill L, Olendzki N. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause* 2011;18:611-620.
 49. Germaine LM, Freedman RR. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by objective methods. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:1072-1079.
 50. Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:436-439.
 51. Freedman RR, Woodward S, Brown B, Javaid JI, Pandey GN. Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 1995;2: 211-218.
 52. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, et al. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013;28:193-200.
 53. Sood R, Sood A, Wolf SL, et al. Paced breathing compared with usual breathing for hot flashes. *Menopause* 2013;20:179-184.
 54. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7: CD008582.
 55. Tremblay A, Sheeran L, Aranda SK. Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: a systematic review. *Menopause* 2008;15:193-202.
 56. Lindh-A° strand L, Nedstrand E. Effects of applied relaxation on VMS in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:401-408.
 57. Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996;17:202-207.
 58. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric* 2005;8:243-250.
 59. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Applied relaxation and oral estradiol treatment of VMS in postmenopausal women. *Maturitas* 2005;51:154-162.
 60. Fenlon DR, Corner JL, Haviland JS. A randomized controlled trial of relaxation training to reduce hot flashes in women with primary breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:397-405.
 61. Elkins G, Marcus J, Stearns V, et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:5022-5026.
 62. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291-298.
 63. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015;18:260-269.
 64. Utian WH, Jones M, Setchell KDR. S-equol: A potential nonhormonal agent for menopause-related symptom relief. *J Womens Health* 2015;24:200-208.
 65. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137:805-813.
 66. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/ Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL. (October, 2010). *Menopause* 2011;18:732-753.
 67. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal VMS. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001395.

- 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.

Released November 19, 2015

Nuevas guías de tamizaje de cáncer de mama de la American Cancer Society. Continúa la confusión, controversia para las mujeres y sus proveedores de salud

OEFFINGER KC, FONTHAM ET, ETZIONI R, ET AL.

Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. JAMA. 2015; 314(15): 1599-1614.

Resumen

La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) ha actualizado sus directrices de 2003 para la mamografía de tamizaje. Las nuevas directrices basadas en la evidencia se centran en las mujeres con riesgo promedio de cáncer de mama.

Riesgo medio de cáncer de mama significa:

- Sin historia personal de cáncer de pecho.
- Sin confirmación o sospecha de la mutación genética conocida para aumentar el riesgo de cáncer de mama (por ejemplo, BRCA).
- No hay antecedentes de radioterapia en el pecho a una edad temprana.
- No hay antecedentes familiares importantes de cáncer de mama.
- No hay diagnóstico previo de enfermedad mamaria proliferativa benigna.
- No es significativa la densidad mamaria mamográfica.

Las nuevas directrices se clasifican de acuerdo con la fuerza de la recomendación como ser *fuerte o calificada*.

La ACS define una recomendación *fuerte* como una que la mayoría de las mujeres deben seguir. Una recomendación *calificada* indica que los médicos deben reconocer que puede haber diferentes opciones para diferentes mujeres y que deben ayudar a cada mujer a llegar a una decisión de manejo basado en sus valores y preferencias.

Las nuevas recomendaciones son:

- Mamografía regular comenzando a la edad de 45 años (recomendación fuerte).
- El examen anual en mujeres de 45 a 54 años (recomendación calificada).
- El examen bienal a partir de los 55 años de edad, a menos que la mujer prefiera seguir tamizaje anual (recomendación calificada).
- Mujeres que desean iniciar el tamizaje anual entre los 40 y 44 años podrían acomodarse (recomendación calificada).

- El tamizaje mamográfico podría continuar tanto tiempo como una mujer esté con buena salud y su expectativa de vida sea de al menos 10 años (recomendación calificada).
- Examen clínico de la mama no se recomienda a ninguna edad (recomendación calificada).

Tan pronto la ACS publicó las guías revisadas, la American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) realizó una posición en respuesta, diciendo que ACOG apoya fuertemente la decisión compartida entre doctor y paciente, que en el caso de tamizaje para cáncer de mama es esencial. Reconocemos que las guías y recomendaciones evolucionan cuando aparece una nueva evidencia, pero actualmente la ACOG continúa apoyando la mamografía rutinaria comenzando a los 40 años, como también continúa usando el examen clínico de la mama.

Las recomendaciones actuales de ACOG son:

- Mamografía cada año para mujeres de 40 a 49 años.
- Una mamografía cada año para las mujeres mayores de 50 años o más.
- El autoexamen de la mama tiene el potencial de detectar el cáncer de mama palpable y se puede recomendar.
- Examen clínico de los senos cada año para mujeres de 19 años o más.

Comentario

¿Cuáles son las controversias alrededor del tamizaje para cáncer de mama?

La controversia primaria son las recomendaciones contra el tamizaje rutinario de mujeres entre 40 y 44 años de edad, de tamizaje bianual (mejor que anual) comenzando a los 55 años, y contra el autoexamen.

Aquellos a favor de las nuevas guías de tamizaje de la ACS están preocupados por la exposición a radiación a través de la vida y los costos, en término de dinero, tiempo y salud mental, de las repeticiones o biopsias falso-positivas.

Razones contra continuar la mamografía anual incluyen daños psicológicos (ansiedad) a la mujer, pruebas de exceso o innecesarias de imágenes, biopsias innecesarias en mujeres que no resultan tener cáncer, y la incomodidad y el miedo cuando se producen resultados falso-positivos.

Se aumenta la preocupación por sobrediagnóstico de un cáncer de mama, que nunca podría llegar a ser clínicamente evidente durante la vida de una mujer y tratamientos innecesarios del cáncer de mama temprano no agresivo que puede convertirse en clínicamente aparente pero que en realidad no acorta la vida de una mujer.

Las diferencias se basan en interpretaciones de los riesgos y beneficios del tamizaje. El tamizaje con mamografía regular encuentra el cáncer de mama temprano cuando es más fácil de tratar, tiene menos efecto sobre la calidad de vida de las mujeres y reduce las muertes por cáncer de mama.

Por otro lado, un hallazgo anormal que requiere más pruebas para investigar, pero no tiene efecto en la prolongación de la vida o la disminución de la mortalidad, conduce a riesgos innecesarios de más pruebas o tratamientos.

Con el fin de facilitar el debate sobre las nuevas recomendaciones mamográficas con pacientes, recurrimos a uno de nuestros especialistas de imágenes reconocido a nivel nacional, el Dr. Jennifer Harvey.

El Dr. Harvey discute sus recomendaciones para las mujeres en situación de riesgo medio y alto para el cáncer de mama, incluyendo por qué se sigue recomendando el tamizaje a partir de los 40 años de edad continuándolo anualmente y sus sugerencias de 3D-tomosíntesis u otras modalidades de imágenes para las personas con mamas densas o en mayor riesgo³.

JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP
NAMS Executive Director
Professor of Obstetrics
and Gynecology
Division Director of Midlife Health
University of Virginia
Charlottesville, Virginia

Comentario

El tamizaje por mamografía salva vidas, y las mujeres deben seguir teniendo esta importante prueba. Se han demostrado reducciones de mortalidad por cáncer de mama de hasta el 48% para mujeres de 40 a 79 años de edad que se someten a exámenes regulares¹. El debate es realmente acerca de la edad para iniciar y el intervalo el tamizaje. El mayor beneficio de la mamografía se obtendrá de tamizaje anual a partir de los 40 años de edad.

Iniciación del tamizaje. El cáncer de mama diagnosticado en mujeres jóvenes representa un porcentaje desproporcionado de muertes de cáncer de mama², probablemente debido a la mayor incidencia de cánceres de alto grado. Tumores rápidos observados en las mujeres más jóvenes requieren intervalos de detección más frecuentes para afectar la mortalidad, y por lo tanto, las mujeres de edades menores de 55 años deben obtener una mamografía cada año. El inicio temprano de la detección aumenta la probabilidad de una mamografía de falsos positivos, lo que puede conducir a la ansiedad. Para la gran mayoría de las mujeres, esto representa un estado mínimo y temporal de ansiedad hasta que se obtienen imágenes adicionales que resuelven el hallazgo del tamizaje cuestionado. Ciertamente, algunas mujeres experimentan un nivel mucho más alto de ansiedad relacionada con las imágenes de falsos positivos, pero estos probablemente representan un bajo porcentaje de pacientes. Las mujeres que están preocupadas por un falso positivo deben tener 3D-tomosíntesis, porque esta tecnología reduce retiros por 15% a 30%, mientras que aumentan la detección de los cánceres invasivos en un 30% a 40%³⁻⁶.

Intervalos de tamizaje. La evaluación anual resulta en una mayor reducción de la mortalidad por cáncer de mama. La desventaja es un mayor riesgo de la mamografía de falsos positivos y biopsia de falsos positivos. Una vez más, el riesgo de la ansiedad relacionada con una mamografía de falsos positivos es bajo para la gran mayoría de las mujeres en comparación con el beneficio de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

El riesgo de la biopsia de falsos positivos en una década es 7% para tamizaje anual y 4,8% para bianual⁷. El incremento absoluto en las biopsias de falsos positivos mediante el uso anual en comparación con la mamografía bianual se traduce en dos biopsias falsas positivas que se realizan cada año por cada 1.000 mujeres examinadas. Por cada mujer, este riesgo es mínimo. Además, más del 95% de las biopsias de mama de diagnóstico son mínimamente invasivas con aguja guiada por imagen.

¿Pueden las mujeres con riesgo promedio reducir de manera segura los intervalos de cribado a los 55 años? El gran problema de pasar a un enfoque basado en el riesgo para la revisión es que las estrategias de identificación de riesgos son terriblemente incorrectas. Los modelos de riesgo de cáncer de mama actuales tienen alta calibración (un indicador de la función en el nivel de la población), pero baja la discriminación (un indicador de desempeño a nivel individual), incluso para modelos que incluyen factores de riesgo extensos como el modelo Tyrer-Cuzick⁸.

Los modelos actuales no tienen en cuenta el tejido mamario denso, lo que aumenta el riesgo de cáncer de mama en unas 2 a 4 veces y aumenta el riesgo de una mamografía falsa negativa⁹. Las mujeres con mamas densas deben seguir sometidas a la mamografía anual y considerar una inspección adicional con ultrasonido. Las mujeres que desean maximizar los beneficios de la detección deben comenzar a los 40 años y obtener mamografías anuales durante el tiempo que permanezcan en buen estado de salud y tienen una esperanza de vida de 10 años o más. Las mujeres con tejido mamario denso deben continuar el tamizaje anual y al menos considerar tamizaje auxiliar. Las mujeres que están preocupadas por los resultados falsos positivos deberían considerar seriamente la posibilidad que tiene la mamografía 3D-tomosíntesis. Exámenes regulares⁴ no solo reducen la mortalidad sino que disminuyen el tiempo de tratamiento de la enfermedad cuando es detectada.

Jennifer Harvey, MD, FACR
Professor of Radiology
University of Virginia
Charlottesville, Virginia

Referencias

1. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(11): doi: 10.1093/jnci/dju261.
2. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J. *Deaths: Final Data for 2011*. National Vital Statistics Reports, vol. 63, no. 3. July 27, 2015. www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_03.pdf. Accessed November 16, 2015.
3. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol.* 2013; 23(8): 2061-2071.
4. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology.* 2013; 266(1): 104-113.
5. McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(11): doi: 10.1093/jnci/dju316.
6. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014; 311(24): 2499-2507.
7. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012; 380(9855): 1778-1786.
8. Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 132(2): 365-377.
9. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology.* 2004; 230(1): 29-41.

Revisión del tratamiento de los síntomas de la menopausia subraya mantenerse al día en los datos y la atención individualizada

Disclosure: Dr. Harvey reports grant/research support and stock ownership in Hologic and in Volpara Analytics.

KAUNITZ AM, MANSON JE.

Management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2015; 126(4): 859-876.

Resumen

Un artículo de revisión integral informa sobre actualizaciones en el tratamiento de los síntomas de la menopausia, incluyendo los síntomas vasomotores (SVM) y el síndrome genitourinario de la menopausia. La información más reciente sobre la terapia hormonal (TH), incluyendo las diferentes opciones de TH (oral vs. transdérmicos) y dosis variables, se presenta y explica.

Las opciones de tratamiento no hormonales, incluyendo los tratamientos conductuales para los sofocos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina, gabapentina y , se explican, junto con sus beneficios y riesgos. Otra información incluida en este artículo de revisión es una visión general de la menopausia, incluyendo los síntomas, datos demográficos, historia natural, y los factores de riesgo para diferentes síntomas.

También se abordan las poblaciones especiales de pacientes que pueden ser particularmente desafiantes. Estas incluyen las mujeres con menopausia precoz, las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o con mayor riesgo de osteoporosis que son portadoras del gen BRCA, las mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso o endometriosis, y las mujeres que tienen síntomas de la menopausia persistentes de muy larga duración o quienes pueden solicitar una duración prolongada del tratamiento de la HTA.

En lugar de detener la TH sistémica a los 65 años, los autores sugieren que la duración del tratamiento debe ser individualizada sobre la base del perfil y las preferencias de riesgo de una mujer. También sugieren el uso de herramientas de perfil de riesgo-beneficio para las opciones hormonales y no hormonales para ayudar a las mujeres a tomar decisiones sobre el tratamiento de sonido.

Comentario

Este excelente artículo de revisión actualizada merece atención por cualquier médico al cuidado de la perimenopausia, la posmenopausia y las mujeres menopáusicas. Se incluye una extensa literatura y bastante de esta presenta una importante evolución de los cambios en nuestro enfoque de la terapia para síntomas de la menopausia desde la publicación del estudio de la Women's Health Initiative (WHI). Esto indica que hay algunos puntos adicionales que se deben incluir, entendiendo que se trata de un artículo de revisión y no un libro. Por un lado, si bien todos estamos de acuerdo en que la fisiopatología de los SVM sigue siendo mal caracterizada, Freedman no solo ha demostrado que el punto del sistema termorregulador conjunto se baja como se ha dicho, sino que nos ha ayudado a descartar las endorfinas disminuidas y la secreción pulsátil de la hormona luteinizante como factores causales¹.

Además, cuando solo fogajes moderados y severos se consideran dignos de tratamiento, se debe hacer un intento para definirlos, aunque sin duda es subjetivo. La Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos

(FDA) estableció las siguientes definiciones como directrices para la industria y que son ampliamente utilizadas en los estudios: leve sensación de calor sin sudor; sensación moderada de calor con sudoración, pero capaz de continuar la actividad; sensación severa de calor con sudoración provocando el cese de actividad².

Es importante tener en cuenta la morbilidad asociada que acompaña los síntomas³. Whiteley y sus colaboradores observaron que en las mujeres posmenopáusicas, una mayor gravedad de los SVM se asocia significativamente con los niveles más bajos del estado de salud y la productividad del trabajo y un mayor uso de recursos sanitarios⁴.

El extenso estudio de Thurston y colaboradores, el Study of Women's Health Across the Nation, demostró que los fogajes se asociaron con una mayor incidencia de resistencia a la insulina, y en menor medida, con el aumento de glucosa⁵.

Y en un análisis de subgrupos de los ensayos de Women's Health Initiative de TH, un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular se muestra en las mujeres con una mayor carga de síntomas de menopausia⁶. En aquellas que experimentan la menopausia sintomática ha aumentado significativamente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (hazard ratio [HR], 5,08; intervalo de confianza del 95% [IC]: 2,08 a 12,40) en comparación con sus contrapartes con una menor carga de síntomas de la menopausia. Del mismo modo, el riesgo de accidente cerebrovascular fue significativamente elevado (HR, 3,94; IC del 95%, 01/09 a 01/14). Este análisis ha apoyado la hipótesis de que los síntomas de la menopausia transmiten el riesgo cardiovascular.

También es evidente a partir de los estudios de tomografía por emisión de positrones de Greene en 2007 que no hay disminución significativa del flujo sanguíneo cerebral durante un «flash». ⁷ Esto explica la incapacidad de la mujer para continuar con sus tareas durante un sofoco.

La cuestión de estrógeno solo versus estrógeno-progestina en la relación riesgo-beneficio es, sin duda, cubierta, pero hay que destacarla.

El uso no aprobado de los dispositivos intrauterinos liberadores de progestina es tratado, pero la disponibilidad de una dosis más baja, un dispositivo más pequeño, debe ser mencionada como más apropiada para mujeresmenopáusicas⁸. El bazedoxifene (BZA), combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC), de hecho, puede ser una respuesta a medida que recibamos más información. El estudio sobre monos de Clarkson tiene la esperanza de demostrar que la EEC inhibe la progresión y las complicaciones de la aterosclerosis tanto en las arterias coronarias como en la , y que el BZA no tiene efectos adversos sobre la aterosclerosis en monas posmenopáusicas⁹.

Debido a la que disminución en el deseo sexual es a menudo un síntoma de la menopausia, los problemas de testosterona deben ser abordados, aunque no existe ningún medicamento de testosterona aprobado por la FDA. En un estudio controlado con placebo, de 6 meses, con un seguimiento de 4 años de las pacientes tratadas, un parche de 300 mg al día (que se considera una dosis fisiológica baja) mostró una mejoría estadísticamente significativa en todos los aspectos de la función sexual, incluyendo la satisfacción y el deseo sexual ¹⁰. Kaunitz y Manson deben ser aplaudidos por su revisión exhaustiva y la inclusión de muchas controversias con sus opiniones. De particular interés es la referencia al prospecto de los estrógenos vaginales en dosis bajas, que se convierte en problemática en el uso clínico, y las anticuadas recomendaciones de la Sociedad Americana de Geriatria⁶ que no trata a las mujeres de más de 65 años con estrógenos. Esto ha dado lugar a la denegación de la medicación por las compañías de seguros.

Los autores han dado merecido crédito a la Sociedad Norteamericana de Menopausia y al Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos por luchar por la individualización de los medicamentos hormonales y el tratamiento de los síntomas independientemente de su edad. Los autores deben ser elogiados por ayudar a llevar a los médicos a actualizarse en los enormes datos significativos que abordan el perfil riesgo-beneficio de la TH y señalar que si bien existen contraindicaciones, los riesgos absolutos son pequeños.

Su conclusión de permanecer al tanto de la nueva información es esencial para ayudar a las mujeres con respecto al manejo de los síntomas de la menopausia y debe ser un principio rector.

Referencias

1. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Semin Reprod Med.* 2005; 23(2): 117-125.
2. US Dept of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry: Estrogen and Estrogen/ Progestin Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms— Recommendations for Clinical Evaluation.* January 2003.
3. Nachtigall L. Hot flashes: is a hot flash just a hot flash? *Menopause.* 2014; 21(6): 551-552.
4. Whiteley J, Wagner JS, Bushmakina A, Kopenhafer L, Dibonaventura M, Rackett J. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause.* 2013; 20(5): 518-524.
5. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, et al. Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2011; 18(10): 1044-1051.
6. Greene RA. Cerebral blood flow. *Fertil Steril.* 2000; 73(1): 143.
7. Roussouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297(13): 1465-1477.
8. US Food and Drug Administration. Drug approval package: Skyla (levonorgestrel-releasing intrauterine system). www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203159_skyla_toc.cfm. Accessed October 27, 2015.
9. Clarkson TB, Ethun KF, Chen H, Golden D, Floyd E, Appt SE. Effects of bazedoxifene alone and with conjugated equine estrogens on coronary and peripheral artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys. *Menopause.* 2013; 20(3): 274-281.
10. Nachtigall L, Casson P, Lucas J, Schofield V, Melson C, Simon JA. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(1): 39-48

Ventajas y desventajas en los criterios diagnósticos redefinidos para osteoporosis

Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis.

KANIS JA, MCCLOSKEY EV, HARVEY NC, JOHANSSON H, LESLIE WD.

J Bone Miner Res. 2015; 30(10): 1747-1753.

Resumen

Un reciente documento de posición de la National Bone Health Alliance (NBHA) ha recomendado que los criterios diagnósticos para la osteoporosis sean redefinidos para reflejar más estrechamente los umbrales de tratamiento de la National Osteoporosis Foundation (NOF). El criterio diagnóstico actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la osteoporosis se basa en la medición de la densidad mineral ósea (DMO). La osteoporosis se describe como una densidad mineral ósea en el cuello femoral de 2,5 desviaciones estándar (DE) o más por debajo de la media de adultos jóvenes de sexo femenino (T-score = 2,5-SD).

El NBHA propone ampliar la definición de la osteoporosis que añade criterios adicionales para incluir pacientes con fracturas por fragilidad y de «alto riesgo de fractura». Usando el razonamiento clínico, global y económico, Kanis y sus colegas proporcionan argumentos a favor y en contra de esta definición de la osteoporosis.

En última instancia, Kanis y colegas encuentran «engorrosa» la redefinición de los criterios diagnósticos y puede disuadir a la gestión de la osteoporosis en la práctica clínica habitual.

Sugieren un saldo eventual de los criterios de diagnóstico para la osteoporosis entre la sensibilidad y la justificación clínica, como se ha hecho recientemente para la enfermedad cardiovascular. Ellos argumentan que los criterios diagnósticos todavía deben basarse en la DMO y cuestionan la necesidad de criterio diagnóstico⁷ cuando en ese campo y en otros

campos se mueve hacia la determinación basada en el riesgo y la intervención.

Comentario

Existe confusión entre la definición y los criterios de diagnóstico para los trastornos multifactoriales clínicos tales como la osteoporosis, la hipertensión y la hiperlipidemia.

Cada uno de estos trastornos tiene varios mecanismos patogénicos, y cada uno se vuelve clínicamente evidente solo cuando se producen complicaciones como la fractura, el accidente cerebrovascular o el ataque al corazón.

Al principio de mi carrera, el diagnóstico de osteoporosis se daba cuando un paciente, por lo general una mujer posmenopáusica mayor, se presentaba con fractura de la columna vertebral, la cadera o el hombro. La osteoporosis se define como un trastorno de la masa ósea baja; específicamente, «una condición médica en la que los huesos se vuelven quebradizos y frágiles con pérdida de tejido, típicamente como resultado de los cambios hormonales, o deficiencia de calcio o vitamina D.»¹

La osteoporosis fue una de las *osteopenias* (el significado original de la palabra), pero a diferencia de la osteomalacia y otras formas de la osteopenia, la calidad del hueso en la osteoporosis parecía normal por microscopía de luz.

Sin embargo, con base en estudios histomorfométricos realizados por Parfitt y otros, hemos llegado a apreciar que la disrupción de la microarquitectura, además de una baja masa ósea, es un componente importante de osteoporosis.²

Las hermosas imágenes electrónicas microscópicas de barrido de hueso trabecular de David

Dempster³ y fuera de la porosidad cortical por el Dr. Zabeze⁴ aumentan este entendimiento.

A medida que el complejo de la patogénesis de la fragilidad del esqueleto se desarrolló y nuestra visión de los múltiples factores determinantes de la resistencia ósea ha mejorado, la definición de osteoporosis evolucionó, dando lugar a la inclusión de «deterioro de la microarquitectura» como un requisito componente⁵.

Aunque esta es una descripción exacta de la enfermedad, la influencia de la estructura es difícil de incorporar en un criterio diagnóstico, ya que, hasta hace poco, no pudo ser evaluada en pacientes individuales, y aún hoy en día, solo podemos hacer eso con las técnicas de investigación costosas.

La confusión entre la definición y el diagnóstico de la osteoporosis se amplifica por dos razones históricas. En primer lugar, el término osteoporosis fue originalmente (como todavía es) el que se utilizaba como el diagnóstico en pacientes que se presentaron con una fractura por fragilidad de la cadera o la columna vertebral. Sin embargo, en 1994, sobre la base de consideraciones clínicas epidemiológicas, pero no clínicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas como un valor de densidad mineral ósea (DMO) T-score de -2,5 o menos⁶. Según esto, la osteoporosis se redefinió; ya no es un evento clínico, sino como un importante (pero no el único) factor de riesgo de fractura.

A diferencia de la relación entre la presión arterial alta (factor de riesgo) y el accidente cerebrovascular (un evento clínico), la misma palabra se utiliza para definir tanto el factor de riesgo como la consecuencia clínica. A continuación, nos quedamos con la situación confusa de hacer el diagnóstico de la osteoporosis tanto en los criterios clínicos (pacientes que se presentan con fractura de la columna vertebral o de la cadera), independientemente de la puntuación T, como en aquellos que cumplen con los criterios diagnósticos de la DMO⁸.

En segundo lugar, el término masa ósea baja (o por desgracia, la osteopenia) fue definido por la OMS como un valor T-score entre -1 y -2,5,

la superposición del rango normal de la densidad mineral ósea en adultos jóvenes sanos, que es de -2 hasta +2. Por lo tanto, la verdadera definición de la masa ósea es un valor T-score inferior a -2.

El artículo de Kanis y sus colegas viene en respuesta a un documento de la National Bone Health Alliance (NBHA), una organización estadounidense, que ha propuesto ampliar la definición de la osteoporosis para incluir a pacientes con ciertas fracturas y pacientes con alto riesgo de fractura⁷. Esta sugerencia se basó en la renuencia de las compañías de seguros estadounidenses para cubrir medicamentos para la osteoporosis en pacientes que están en alto riesgo de fractura, pero que no cumplen los criterios diagnósticos de la OMS en cuanto a la DMO. Uniendo los criterios de diagnóstico y tratamiento quizás podrían resolver este problema exclusivamente estadounidense.

Kanis revisa la historia y la justificación de los criterios de diagnóstico para la osteoporosis sobre la base de la densidad mineral ósea y claramente hace la distinción entre la forma en que definimos y diagnosticamos la condición y cómo decidimos quién debe recibir tratamiento para la osteoporosis. La disparidad entre los criterios necesarios de diagnóstico y tratamiento se comparte con otros trastornos clínicos.

Pautas terapéuticas actualizadas para el uso de la terapia con estatinas para reducir el riesgo cardiovascular se han alejado de los valores específicos de lipoproteínas de baja densidad como un umbral de tratamiento hacia la identificación y el tratamiento de pacientes con alto riesgo, al igual que hemos hecho en el campo de la osteoporosis⁸. No es sorprendente que las nuevas directrices engendraran un energético debate^{9,10}.

Kanis también hace que el punto importante de la definición operativa de la OMS de la osteoporosis haya sido bien recibido y funcione muy bien en el resto del mundo, en el que no existen las relaciones difíciles entre los pagadores y los pacientes o los médicos que se encuentran en nuestro país.

El documento de Kanis es una referencia importante para esbozar las relaciones entre las

definiciones, los criterios de diagnóstico y los umbrales de tratamiento. Debe ser leído (y releído) por todos los que toman decisiones sobre cuándo tratar la osteoporosis, la hipertensión o la hiperlipidemia y sobre todo para aquellos que toman parte en la difícil tarea de desarrollar criterios diagnósticos y pautas de tratamiento para problemas médicos complejos con múltiples determinantes distintos e independientes.

Si tuviéramos un nuevo comienzo en el campo de la osteoporosis, haríamos un trabajo mucho mejor siendo específicos y precisos en nuestra terminología. Definiríamos baja masa ósea correctamente como un T-score inferior a -2, haciendo hincapié en la importancia de este factor de riesgo de fractura, al igual que los niveles elevados de presión arterial alta y de lípidos se utilizan en otros campos.

La utilidad de la combinación de una baja masa ósea con otros factores de riesgo como la edad avanzada y antecedentes de fractura antes de realizar las evaluaciones de riesgo de fractura en pacientes individuales sería reconocida, como lo hemos hecho con la herramienta FRAX. Queremos definir claramente nuestro objetivo terapéutico para prevenir las fracturas, o como lo hacemos en Portland, para que sea aún más claro a los pacientes, para evitar «ataques de hueso».

Estaría bien volver el término osteoporosis a su significado como una condición patológica específica y no utilizarlo para definir un factor de riesgo de fractura o un paciente con una fractura o convertirlo en un término más general, de forma análoga a la enfermedad cerebrovascular.

En términos más prácticos, el problema que el NBHA trató de abordar podría resolverse más fácilmente por un simple cambio en el etiquetado de las medicaciones para osteoporosis por la FDA. Con la aprobación de fármacos «para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de fractura» en lugar de para el tratamiento de la osteoporosis, se evaporaría componente principal de las dificultades de reembolso⁹.

Existen precedentes en el campo de los lípidos en donde se indican las estatinas para “reducir el

riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular. . . en pacientes con enfermedad coronaria o sin enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo»¹¹. Tal propuesta fue hecha en un taller reciente de la FDA sobre la terapia de la osteoporosis. Debemos abogar por una estrategia de este tipo, en lugar de confundirnos a nosotros mismos con una nueva definición de la osteoporosis.

Referencias

1. Oxford Advanced Learner's Dictionary. Osteoporosis. www.oxforddictionaries.com/us/definition/american_english/osteoporosis. 2015. Accessed November 17, 2015.
2. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest*. 1983; 72(4): 1396-1409.
3. Dempster DW, Shane E, Horbert W, Lindsay R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. *J Bone Miner Res*. 1986; 1(1): 15-21.
4. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Mbala A, Seeman E. A new method of segmentation of compact-appearing, transitional and trabecular compartments and quantification of cortical porosity from high resolution peripheral quantitative computed tomographic images. *Bone*. 2013; 54(1): 8-20.
5. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993; 94(6): 646-650.
6. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843: 1-129.
7. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014; 25(5): 1439-1443.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 pt B): 2889-2934.
9. Martin SS, Blumenthal RS. Concepts and controversies: the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association risk assessment and cholesterol treatment guidelines. *Ann Intern Med.* 2014; 160(5): 356-358.
 10. Guallar E, Laine C. Controversy over clinical guidelines: listen to the evidence, not the noise. *Ann Intern Med.* 2014; 160(5): 361-362.
 11. Lipitor [package insert]. Dublin, Ireland: Pfizer; 2009.

Michael R. McClung, MD, FACP
Director, Oregon Osteoporosis Center
Portland, Oregon

Estado de menopausia afecta aparición de asma y otros síntomas respiratorios

TRIEBNER K, JOHANNESSEN A, PUGGINI L, ET AL.

Menopause as a predictor of new-onset asthma: a longitudinal Northern European population study [published online ahead of print October 1, 2015]. J Allergy Clin Immunol

Debido a la evidencia limitada y contradictoria sobre el efecto de la menopausia sobre el asma, los investigadores de este estudio longitudinal basado en la población trataron de averiguar si la incidencia de asma y los síntomas respiratorios se diferencian por el estado de la menopausia.

El estudio Respiratory Health in Northern Europe proporcionó datos de los cuestionarios relativos a la salud respiratoria y reproductiva al inicio y durante el seguimiento.

La cohorte de estudio incluyó a mujeres de 45 a 65 años en el seguimiento, sin asma al inicio del estudio, y que no usaban la terapia hormonal ($n = 2.322$).

El estado de la menopausia se define como no menopausia, la transición, posmenopausia temprana y posmenopausia tardía.

Asociaciones con asma (definidas por el uso de medicación para el asma o tener ataques de asma, o ambos) y puntuaciones de los síntomas respiratorios se analizaron mediante el uso de logística (asma) y de dos términos negativos de regresiones (síntomas respiratorios), ajustando por la edad, el índice de masa corporal, la actividad física, el tabaquismo, la educación y centro de estudios.

Las probabilidades de aparición del asma se incrementaron en las mujeres que estaban en transición (odds ratio [OR] = 2,40; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,09-5,30), menopausia temprana (OR, 2,11; IC del 95%, 1,06 -4,20) y menopausia tardía (OR, 3,44; IC del 95%, 1,31-9,5) durante el seguimiento, en comparación con las mujeres no menopaúsicas. El riesgo de síntomas respiratorios aumentó en la posmenopausia temprana (coeficiente, 0,40; IC del 95%, desde 0,06 hasta 0,75) y en la tardía¹⁰.

Artículos escogidos por el editor Jefe de «Menopause» noviembre 2015

- **LISA M. NACKERS, PHD, MPH; BRADLEY M. APPELHANS, PHD; EISUKE SEGAWA, PHD; IMKE JANSSEN, PHD; SHELIA A. DUGAN, MD; AND HOWARD M. KRAVITZ, DO, MPH**

Associations between body mass index and sexual functioning in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation

Asociación entre índice de masa corporal y funcionamiento sexual en mujeres de edad mediana: el Study of Women's Health Across the Nation

- **EUN-OK IM, PHD, MPH, RN, CNS, FAAN; KO YOUNG, PHD; EUNICE CHEE, BS(C); AND WONSHIK CHEE, PHD**

Cluster analysis of midlife women's sleep-related symptoms: racial/ethnic differences

El análisis de agrupamiento de los síntomas relacionados con el sueño de las mujeres de mediana edad: las diferencias raciales/étnicas

- **JULIE L. OTTE, PHD, RN; KEVIN L. RAND, PHD; CAROL A. LANDIS, PHD, RN, FAAN; MISTI L. PAUDEL, PHD; KATHERINE M. NEWTON, PHD; NANCY WOODS, PHD, RN, FAAN; AND JANET S. CARPENTER, PHD, RN, FAAN**

Confirmatory factor analysis of the Pittsburgh Sleep Quality Index in women with hot flashes

El análisis del factor confirmatorio del Pittsburgh Sleep Quality Index en mujeres con fogajes

- **DAVID PORTMAN, MD; LEE SHULMAN, MD; JASON YEAW, MPH; SHA ZENG, MSC; CHIOMA UZOIGWE, MPH; RICARDO MAAMARI, MD, NCMP; AND NEERAJ N. IYER, PHD**

One-year treatment persistence with local estrogen therapy in postmenopausal women diagnosed as having vaginal atrophy

Un año de tratamiento persistente con estrógenos locales en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de atrofia vaginal

Los suplementos dietéticos tienen más de 20.000 EV visitas al año

Marco regulatorio limitado para los suplementos crea un desafío en el seguimiento con precisión de su seguridad.

Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, et al. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. N Engl J Med. 2015; 373(16): 1531-1540.

Resumen

Un estudio realizado por US Food and Drug Association and the Centers for Disease Control and Prevention encontró un estimado de 23.000 visitas de emergencia (EV) en los Estados Unidos cada año, atribuido a eventos adversos (EA) relacionados con los suplementos tales como los nutricionales y herbales y micronutrientes (vitaminas y minerales). Estos son comúnmente consumidos en los Estados Unidos, pero los datos de EA son limitados.

Los investigadores usaron los datos de la supervisión nacional representativos de 63 visitas EV al departamento de emergencias, obtenidos de 3.667 casos desde 2004 hasta 2013, que resultaron en un estimado de 2.154 hospitalizaciones (IC, 95%, 1.342-2.967) anualmente.

Los clínicos atribuyeron el 88,3% de los EA a solamente un suplemento (comparado con múltiples suplementos). Más de la mitad de las visitas de EV relacionadas con los EA involucran pacientes femeninos.

La mayoría de los pacientes eran adultos jóvenes entre 20 y 34 años de edad, niños sin supervisión o adultos mayores.

Después de la exclusión de la ingesta de suplementos dietarios sin supervisión por los niños, el 65,9% de las visitas EV para EA únicos relacionados con los suplementos dietéticos involucró productos herbales o complementos nutricionales y 31,8% involucró micronutrientes.

Los productos herbales o complementos nutricionales para pérdida de peso y aumento de energía fueron comúnmente implicados. Los productos para pérdida de peso o aumento de

energía causaron un 71,8% (IC, 95%, 67,6-76,1) de EA relacionados con suplementos, incluyendo palpitaciones, dolor en el pecho y taquicardia.

Entre otros efectos adversos citados estuvieron reacciones alérgicas severas, náusea y vómito, lo cual se relacionó con una amplia variedad de suplementos. No se sabe si cualquiera de esos EA fue fatal porque no fueron rastreados.

Entre adultos de 65 años o más, asfixia o disfagia inducida causaron el 37,6% (IC, 95%, 29,1-46,2) de todas las visitas EV relacionadas con EA con suplementos; los micronutrientes fueron relacionados con el 83,1% (IC, 95%, 73,3-92,9) de esas visitas.

Comentario

Hay varios mensajes importantes en el artículo de Geller y sus colegas que son relevantes para mejorar la salud de las mujeres menopáusicas. Primero, el intento de medir el uso presente y pasado del uso de suplementos es extremadamente importante para medir los EA y las visitas EV. Aunque las mujeres de edad mediana que usan productos para síntomas menopáusicos no fueron específicamente identificadas en el artículo, esta población fue representativa en el estudio.

Las mujeres fueron se proporciona d qamnete involucradas en las visitas EV asociadas con EAs por suplementos dietarios. Las visitas al departamento de emergencia fueron relacionadas con productos que podrían usarse en la menopausia (para baja energía, pérdida de peso, aumento sexual, para el sueño y la ansiedad, dolor artrítico, salud de la piel y el cabello,

multivitaminas y calcio). Dichas visitas se dan en todos los grupos de edad, incluyendo la edad mediana.

En segundo lugar, la creación de nuevas ayudas y/o la actualización de las pocas ayudas disponibles en la decisión sobre el uso de suplemento alimenticio para las mujeres menopáusicas de edad mediana (y otros grupos de edad) debe ser una prioridad.¹ La decisión de ayuda es una herramienta que proporciona educación, permite aclarar los valores personales de tratamiento, y facilita la decisión compartida con los proveedores de salud. La ayuda en la decisión sobre estos suplementos dietéticos se debe reflejar en la escasa evidencia de la eficacia en el tratamiento de los síntomas menopáusicos y las preguntas sobre su pureza.

Por ejemplo, en un estudio, las micotoxinas asociadas con la contaminación fúngica se encontraron en nueve suplementos alimenticios diferentes destinados a tratar los síntomas de la menopausia, incluidos los productos a base de soya, trébol rojo, semillas de lino, y cohosh negro.³ Ayudas interactivas en la decisión, basadas en computadoras, pueden ser personalizadas y programadas para proporcionar información más exacta y actualizada, de fácil disponibilidad. Esto podría ayudar a evitar las conversaciones repetidas que se producen a través de los pacientes individuales y con ello ahorrar tiempo, contribuyendo a facilitar los debates más ágiles con los proveedores de salud.

Por último, debe considerarse la posibilidad de ajustar la base de datos de vigilancia nacional,

representativa e importante, utilizada por Geller y colaboradores, para que se pueda explicar con más detalle para el producto específico involucrado. Por ejemplo, si la base de datos incluye la capacidad de utilizar un escáner de código de barras, el producto exacto que participa en el EA podría ser escaneado y registrado sistemáticamente. Tales datos podrían identificar mejor productos específicos, ingredientes o fabricantes para justificar en esta forma un examen adicional para la pureza y seguridad.

Janet S. Carpenter, PhD, RN, FAAN
Distinguished Professor and Associate Dean for Research
Indiana University School of Nursing
Indianapolis, Indiana

Referencias

1. Carpenter JS, Studts JL, Byrne MM. A systematic review of menopausal symptom management decision aid trials. *Maturitas*. 2011; 69(1): 11-21.
2. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society [published online ahead of print September 21, 2015]. *Menopause*.
3. Veprikova Z, Zachariasova M, Dzuman Z, et al. Mycotoxins in plant-based dietary supplements: hidden health risk for consumers. *J Agric Food Chem* 2015; 63(29): 6633-6643.

CONGRESOS

CONGRESOS DE GERIATRÍA

5º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HERIDAS - SEHER 2016
del 04 al 06 de febrero de 2016
Madrid, España

**5TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON VITAMIN D DEFICIENCY
AND HUMAN HEALTH**
del 24 al 25 de marzo de 2016
Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos

**58 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRIA Y GERONTOLOGIA
Y 37 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE GERIATRIA Y GERONTOLOGIA**
Sevilla, (España)
del 08 al 10 de junio de 2016

**VIII CURSO INTERNACIONAL DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA GERIATRICA /
III CURSO NACIONAL DE TUMORES MUSCULO ESQUELETICOS**
Bogota, (Colombia)
del 30 de junio al 02 de julio de 2016

IV CONGRESO DE CÉLULAS MADRE, SOLCEMA 2016
Viña del Mar, (Chile)
del 20 al 24 de julio de 2016

CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

INDICACIONES ESTÉTICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A
Madrid, (España)
30 de enero de 2016

3RD INTERNATIONAL CONFERENCE ON NUTRITION AND GROWTH (N&G 2016)
Vienna, (Austria)
del 17 al 19 de marzo de 2016

**XX JORNADAS DE NUTRICIÓN PRÁCTICA Y CONGRESO INTERNACIONAL
DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA**
Madrid, (España)
del 13 Al 15 de abril de 2016

**8TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES IN DIABETES
AND INSULIN THERAPY 2016**
Dubrovnik, (Croacia)
del 21 al 23 de abril de 2016

**CARDIOMETABOLIC HEALTH CME CONFERENCE
NEW ORLEANS, (ESTADOS UNIDOS)
DEL 20 AL 22 DE MAYO DE 2016**

**20TH ANNUAL CME CONFERENCE ON HYPERTENSION,
DIABETES & DYSLIPIDEMIA
Charleston, (Estados Unidos)
del 24 al 26 de junio de 2016**

**V JORNADA ADDINMA
Madrid, (España)
del 11 al 12 de marzo de 2016**

**EL PODER DE LA MEDICINA REGENERATIVA
Quintana Roo, (México)
del 14 al 17 de abril de 2016**

**4º JORNADAS NACIONALES DE DIABETES SEMERGEN
Cáceres, (España)
del 15 al 16 de abril de 2016**

**XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes
Bilbao, (España)
del 20 al 22 de abril de 2016**

**8TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES IN DIABETES
AND INSULIN THERAPY 2016
Dubrovnik, (Croacia)
del 21 al 23 de abril de 2016**

**CARDIOMETABOLIC HEALTH CME CONFERENCE
New Orleans, (Estados Unidos)
del 20 al 22 de mayo de 2016**

**VII JORNADA INTERNACIONAL DE ACTUALIZACION INTEGRAL
DE LA OBESIDAD
Cordoba, (Argentina)
del 29 al 30 de julio de 2016**

**XI CONGRESO FASEN
TERMAS DE RIO HONDO
Santiago del Estero, (Argentina)
del 04 al 08 de octubre de 2016**

**XI CONGRESO FASEN 2016
TERMAS DE RÍO HONDO
Santiago del Estero, (Argentina)
del 05 al 08 de octubre de 2016**

**SEGUNDO CONGRESO COLOMBIANO
DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA Y REPRODUCTIVA.
ACEGYR CALI COLOMBIA
del 11 al 13 de noviembre 2016**

**CONGRESOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
1ER CONGRESO INTERNACIONAL DE LA ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE PISO PÉLVICO
Bogotá, (Colombia)
del 03 al 05 de marzo de 2016**

**CONGRESO GINEFIV. TEMAS ACTUALES EN REPRODUCCION ASISTIDA
Madrid, (España)
del 10 al 11 de marzo de 2016**

**IMMUNOHEMATOLOGY AND PREGNANCY
Barcelona, (España)
del 11 al 13 de marzo de 2016**

**II JORNADA SOBRE ALTERACIONES DE LABORATORIO Y EMBARAZO
Madrid, (España)
14 de marzo de 2016**

**23RD WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN OBSTETRICS,
GYNECOLOGY AND INFERTILITY
Melbourne, (Australia)
del 21 al 23 de marzo de 2016**

**XII CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA ISAMI 2016
Quito, (Ecuador)
del 30 de marzo al 02 de abril de 2016**

**EL PODER DE LA MEDICINA REGENERATIVA
Quintana Roo, (México)
del 14 al 17 de abril de 2016**

**XXXIII JORNADES CITOLOGIQUES CATALANES
Barcelona, (España)
20 de abril de 2016**

**14TH CONGRESS - 2ND GLOBAL CONFERENCE OF THE EUROPEAN SOCIETY
OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH
Basel, (Suiza)
del 04 al 07 de mayo de 2016**

**19TH SIS WORLD CONGRESS ON BREAST HEALTHCARE
Warsaw, (Polonia)
del 05 al 08 de mayo de 2016**

XXX CONGRESO COLOMBIANO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA FECOLSOG
Cali (Colombia)
Del 25 al 28 de Mayo 2016

31º CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD
6º CONGRESO NACIONAL DE ENFERMERÍA DE LA REPRODUCCIÓN
Málaga, (España)
del 19 al 21 de mayo de 2016

32ND ANNUAL MEETING ESHRE 2016
Helsinki, (Finlandia)
del 03 al 06 de julio de 2016

IV CONGRESO DE CÉLULAS MADRE, SOLCEMA 2016
Viña del Mar, (Chile)
del 20 al 24 de julio de 2016

XVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD CUBANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
La Habana, (Cuba)
del 04 al 07 de octubre de 2016

XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA - LINARES 2016
Linares. Jaen, (España)
del 28 al 29 de octubre de 2016

Índice de artículos volumen 21

	Pág.	Núm.
EDITORIALES		
Los médicos y las normas de compliance de los laboratorios	7	1
La nueva vieja crisis de la salud y los hospitales en Colombia	6	2
¿Qué vamos a comer?	6	3
El zika, el chicunguña, el dengue y la inmunización en la edad mayor	6	4
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN		
La obesidad y su relación con la depresión y el sedentarismo en mujeres de mediana edad	9	1
ACTUALIDAD INMEDIATA		
Recomendaciones para el cuidado clínico de la mujer de mediana edad. Parte I. North American Menopause Society (NAMS). 2014	20	1
Recomendaciones para el cuidado clínico de la mujer de mediana edad. North American Menopause Society. Parte II/III	8	2
Recomendaciones para el cuidado clínico de la mujer de mediana edad. North American Menopause Society. Parte III/III	8	3
Testosterona para mujeres de edad mediana: ¿La hormona del deseo?	25	3
Tamizaje de mujeres de edad mediana con problemas de sueño: por qué, cómo, quiénes deben ser remitidas	29	3
Por qué deben cambiarse las recomendaciones en la indicación en los insertos de los estrógenos vaginales de bajas dosis	24	4
Declaración de posición. NAMS/NAMS. Manejo no hormonal de síntomas vasomotores asociados a la menopausia: declaración de posición 2015 de la North American Menopause Society (NAMS). Parte I	35	4
ENDOCRINOLOGÍA		
Publicación revisión adiponectina. Primera parte 2016. Adiponectina: una adipoquina multifuncional: Parte básica	8	4
ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA		
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber asociado a disgenesia gonadal. Reporte de un caso	33	3
ARTÍCULO DE REVISIÓN		
Síndrome genitourinario de la menopausia: revisión	25	2
MENOPAUSIA AL DÍA		
¿Cuál es la relación entre la función sexual y los niveles de hormonas en mujeres de 42 a 52 años de edad?	27	1
Uso de TH en las mujeres veteranas, mucho más alto que en la población civil	30	1
Impacto de los sofocos en el sueño durante la perimenopausia	31	1
Pequeñas masas complejas de ovario en mujeres posmenopáusicas son raramente malignas	33	1
Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista "Menopause". Diciembre de 2014	34	1
Efectos de la menopausia y síntomas depresivos en el sueño	35	1
Protección genética de cáncer en el 6q25, en mujeres latinas	37	1

Efectos del sexo y el estatus menopáusico en la longitud del telómero y la rigidez aórtica	38	1
¿Funciona el trabajo de entrenamiento muscular del piso pélvico para prolapso leve sintomático?	40	1
Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista "Menopause". Enero de 2015	41	1
La terapia hormonal aumenta el riesgo de cáncer de ovario	42	1
Mejora significativa de la dispareunia después de un programa multidisciplinario de vulvodinia	44	1
Para predicción subclínica de arteriosclerosis en mujeres posmenopáusicas, mire la relación cintura-cadera	46	1
Disruptores endocrinos ambientales: ¿debemos estar preocupados?	48	1
Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista "Menopause". Febrero de 2005	49	1
Goserelin para protección ovárica en quimioterapia para cáncer de mama	37	2
Duración de los síntomas vasomotores	38	2
Vitamina D, densidad mineral ósea y riesgo de fracturas en la menopausia	39	2
Se deben buscar alternativas de histerectomía más a menudo	40	2
Artículos escogidos por el editor en jefe de la Revista "Menopause". Marzo 2015	41	2
Metformina para la prevención de diabetes en mujeres obesas de edad mediana	42	2
Reducción de riesgo de cáncer endometrial con el uso de bisfosfonatos orales	45	2
Calidad de vida en mujeres musulmanas viviendo con incontinencia urinaria	46	2
Polipectomía endometrial en consultorio puede tener éxito	48	2
Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista "Menopause". Abril 2015	49	2
Estudio KEE PS-Cog: la terapia hormonal no altera la cognición en mujeres posmenopáusicas recientes	50	2
Uso de SSRI en mujeres de edad mediana sin problemas mentales relacionado con aumento del riesgo de fractura	38	3
Un estudio muestra aumento de riesgo cardiovascular y muerte por ACV en el primer año después de suspender la terapia	41	3
Riesgo cardiovascular en usuarias de estatinas tratadas con terapia hormonal	45	3
Tiempo de fractura osteoporótica en mujeres posmenopáusicas más jóvenes	47	3
Histerectomía y actividad sexual	49	3
Prevención con vacuna de herpes zóster en adultos mayores	50	3
Asociación entre la ingesta de fruta y vegetales y el riesgo de fractura de cadera	51	3
Artículos escogidos por el editor de "Menopause" Julio 2015	52	3
Nuevas guías de tamizaje de cáncer de mama de la American Cancer Society.		
Continúa la confusión, controversia para las mujeres y sus proveedores de salud	46	4
Revisión del tratamiento de los síntomas de la menopausia subraya mantenerse al día en los datos y la atención individualizada	50	4
Ventajas y desventajas en los criterios diagnósticos redefinidos para osteoporosis	53	4
Estado de menopausia afecta aparición de asma y otros síntomas respiratorios	57	4
Artículos escogidos por el editor Jefe de "Menopause" noviembre 2015	58	4

PERLAS

Ácido fólico: una dosis excesiva durante el embarazo supone un riesgo para el bebé	50	1
Café, té y bebidas dulces se relacionan con depresión y enfermedades cognitivas	51	1
Demasiada vitamina D puede resultar poco saludable	53	1
La terapia hormonal no protege el corazón femenino	54	1
La soledad y el aislamiento social como factores de riesgo para mortalidad	56	1
La asociación de testosterona con estrógenos bloquea los efectos benéficos del tratamiento con estrógenos al incrementar la generación de ROS en las células endoteliales aórticas	57	1
Calcificación vascular y densidad mineral ósea en formadores recurrentes de cálculos renales	58	1
La relación cintura-cadera es mejor para predecir arteriosclerosis subclínica		

que el índice de masa corporal y la cintura en mujeres posmenopáusicas	59	1
Evaluación específica del riesgo de fractura en mujeres en la mediana edad	60	1
Efectos del estatus menopáusico en el grosor de la íntima-media carotídea y presencia de placa en una población generacional de mujeres chinas	61	1
Factores hormonales relacionados e inicio de la depresión posmenopáusica: resultados del estudio KNHANES (2010-2012)	62	1
Síntomas depresivos, trastornos del sueño y problemas sexuales en las mujeres de mediana edad: datos seccionados cruzados del estudio Women's Health Across the Nation	63	1
Ganancia de peso y adiposidad relacionados con cáncer: un metaanálisis de estudios prospectivos observacionales de dosis-respuesta	64	1
El ejercicio reduce el riesgo, incluso en cantidades moderadas, de muerte en los ancianos	53	2
El fármaco contra la osteoporosis en fase de investigación, abaloparatida, disminuye el riesgo de fracturas	54	2
La testosterona necesita la ayuda de los estrógenos para inhibir la depresión	56	2
Los productos lácteos con alto contenido de lípidos se relacionan con una disminución del riesgo de diabetes tipo 2	58	2
Un gel nasal de testosterona es eficaz para tratar el hipogonadismo y tiene pocos efectos secundarios	60	2
Las hormonas del estrés podrían volver el cáncer de mama resistente al tratamiento	62	2
Científicos identifican variantes genéticas clave para comprender los orígenes del cáncer de ovario	63	2
El mito del "viagra femenino"	65	2
Comer chocolate puede prevenir las enfermedades cardiovasculares	66	2
Un fármaco para tratar la osteoporosis muestra perspectivas favorables en la investigación de la diabetes	68	2
Ablación endometrial en mujeres con hemorragia uterina anormal relacionada con disfunción ovulatoria	53	3
Científicos resuelven el misterio genético del cáncer de mama y de ovario	54	3
Efectos de cabergolina y bromocriptina en pacientes con incremento de las concentraciones de prolactina	55	3
Estudios sobre eutanasia, terminación de la vida y el suicidio asistido por médico	57	3
La diabetes de tipo 2 produce efectos a largo plazo sobre la memoria	59	3
La exposición al virus de la leucemia bovina se relaciona con el cáncer de mama en los seres humanos	60	3
El Alzheimer tiene tres subtipos diferentes	61	3
La radiación parcial de la mama podría reducir la duración total del tratamiento a una semana	62	3
Las mujeres con menopausia tienen menor riesgo cardiovascular que los hombres	63	3
Una reevaluación del tratamiento con andrógenos en las mujeres	64	3
La OMS declara cancerígena la carne procesada	66	3
Los suplementos dietéticos tienen más de 20.000 EV visitas de emergencia (VE) al año	59	4

Índice de autores

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
Aedo, S.	9	1	Gerber, M. R.	27	1
Ahmadiyah, N.	37	1	Gerber, M. R.	30	1
Aittokallio, J.	35	1	Gleason, C. E.	50	2
Allsworth, J. E.	48	1	Godeaux, O.	50	3
Alper, T.	49	3	Gómez Tabares, G.	7	1
Andersen, M.	45	3	Gómez Tabares, G.	6	2
Avis, N. E.	27	1	Gómez Tabares, G.	6	3
Avis, N. E.	38	2	Gómez Tabares, G.	33	3
Azrael, D.	38	3	Gómez Tabares, G.	6	4
Baker, F. C.	31	1	Gómez, G.	9	1
Barón, G.	9	1	Gourlay, M. L.	47	3
Bell, R. J.	42	2	Greendale, G.	38	2
Bellavia, A.	51	3	Greendale, G. A.	27	1
Bencosmea, A.	9	1	Greendale, G. A.	39	2
Benítez, Z.	9	1	Grindler, N. M.	48	1
Berger, M. Y.	40	1	Hamid, T. A.	46	2
Berglind, I. A.	45	3	Harlow, S. D.	27	1
Bildircin, D.	49	3	Harvey, N. C.	53	4
Blümela, J. E.	9	1	Hernández Ángeles, L. C. E.	25	2
Bravo, L. M.	9	1	Hernández-Bueno, J. A.	9	1
Brooksbank, R. L.	38	1	Hong, H. C.	46	1
Brotto, L. A.	44	1	Hu, D.	37	1
Calle, A.	9	1	Hung, Y. Y.	33	1
Castelo-Branco, C.	25	2	Hwang, S. Y.	46	1
Cauley, J. A.	39	2	Ibrahim, R.	46	2
Celik, H.	49	3	Jane, F.	42	2
Chedraui, P.	9	1	Javitz, H. S.	31	1
Citarella, A.	45	3	Johannessen, A.	57	4
Clark, T. J.	48	2	Johansson, H.	53	4
Colrain, I. M.	31	1	Kanis, J. A.	53	4
Cooper, A. R.	48	1	Kannan, K.	48	1
Corona L. E.	40	2	Kauko, T.	35	1
Crawford, S. L.	38	2	Kaunitz, A. M.	51	4
Cunningham, A. L.	50	3	Kieler, H.	45	3
Dastjerdi, M. V.	46	2	King, M. W.	27	1
Davis, S. R.	42	2	King, M. W.	30	1
De Zambotti, M.	31	1	Kinney, W.	33	1
Dekker, J. H.	40	1	Kokcu, A.	49	3
Dowling, N. M.	50	2	Kollen, B. J.	40	1
Espinoza, M. T.	9	1	Kurtoglu, E.	49	3
Etzioni, R.	46	4	Labyberg, L.	51	3
Fejerman, L.	37	1	Lal, H.	50	3
Fica, J.	9	1	Lampio, L.	35	1
Fine, J. P.	47	3	Lanteigne, A.	38	3
Flores, D.	9	1	Laribezco, F.	9	1
Fontham, E. T.	46	4	Lee, H. J.	46	1
Geller, A. I.	44	4	Leslie, W. D.	53	4

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
Lima, S.	9	1	Polo-Kantola, P.	35	1
Linder, M.	45	3	Puggnii, L.	57	4
Lisman-van Leeuwen, Y.	40	1	Randolph, J. F.	27	1
Luque, R.	8	4	Raymond, A. R.	38	1
Lyytinen, H.	41	3	Robinson, P. J.	42	2
Macones, G. A.	48	1	Roehl, K. A.	48	1
Manson, J. E.	51	4	Ruppert, K.	39	2
Martino, M.	9	1	Saaresranta, T.	35	1
McCloskey, E. V.	53	4	Sadownik, L. A.	44	1
Mezones-Holguín, E.	9	1	Sánchez Chambueta, N.	33	3
Michaëlsson, K.	51	3	Sánchez, H.	9	1
Middleton, L.	48	2	Sheetz K. H.	40	2
Mikkola, T. S.	41	3	Shehab, N.	44	4
Miller, M.	38	3	Sheu, Y. H.	38	3
Monterrosa, Á.	9	1	Smith, K. B.	44	1
Moore, H. C.	37	2	Stürmer, T.	38	3
Mostajo, D.	9	1	Suh-Burgmann, E.	33	1
Newcomb, P. A.	45	2	Sundström, A.	45	3
Norton, G. R.	38	1	Swenson C. W.	40	2
Oeffinger, K. C.	46	4	Triebner, K.	57	4
Ojeda, E.	9	1	Tserotas, K.	9	1
Onatra, W.	9	1	Tuomikoski, P.	41	3
Onatra, W.	8	4	Unger, J. M.	37	2
Orsini, N.	51	3	Vallejo M. S.	9	1
Overman, R. A.	47	3	Weidle, N. J.	44	4
Pakgohar, M.	46	2	Wharton, W.	50	2
Panman, C. M.	40	1	Witis, S.	9	1
Passarelli, M. N.	45	2	Wolk, A.	51	3
Pate, V.	38	3	Woodiwiss, A. J.	38	1
Phillips, K. A.	37	2	Worsley, R.	42	2
Phipps, A. I.	45	2	Yong, P.	44	1
Pineles, S. L.	27	1	Zheng, H.	27	1
Pineles, S. L.	30	1	Zúñiga, M.	9	1
Polo, O.	35	1			

Índice de palabras clave

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
Adiponectina	8	4	Menopausia	25	2
Adipoquinas	8	4	Menopausia	36	4
Aspectos clínicos de la adiponectina	8	4	Obesidad	9	1
Atrofia vulvovaginal	25	2	Posmenopausia	36	4
Cuadro clínico	33	3	Sedentarismo	9	1
Disgenesia gonadal	33	3	Síndrome de Klippel-		
Edad mediana	9	1	Trenaunay-Weber (SKT)	33	3
Efectos fisiológicos de la adiponectina	8	4	Síndrome genitourinario		
Fogajes/dietoterapia	36	4	de la menopausia	25	2
Fogajes/prevención y control	36	4	Síntomas depresivos	9	1
Fogajes/quimioterapia	36	4	Tejido adiposo	8	4
Futuro obstétrico	33	3	Terapias complementarias	36	4
Menopausia	9	1	Vaginitis atrófica	25	2

SUSCRÍBASE AHORA



- Revisión de los últimos artículos mundiales sobre menopausia
- Expertos latino-iberoamericanos dan sus opiniones
- Los temas actuales en revisiones profundas
- La producción intelectual de nuestros expertos y profesores universitarios



REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA ORDEN DE SUSCRIPCIÓN

Año 2015 (incluye último número del 2014)

Colombia (incluye envío) Pesos \$100.000.00 Extranjero (incluye envío) US\$ 40



Nombre : _____

Dirección : _____

Ciudad : _____

País : _____

Teléfono : _____ Fax: _____ e-mail: _____

Pago en : Efectivo Consignación a ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE MENOPAUSIA Cuenta Núm. 016-12545-2
BANCO AV VILLAS.

Suscripción on-line: www.encolombia.com/comite.htm

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
Carrera 13 Núm. 48-26 Of. 103 • Tels.: 245 70 93 - 285 31 73 • Telefax 245 96 46
E-mail: asomenopausia@hotmail.com – asomenopausia@tutopia.com