



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 22 No. 1

ENERO-MARZO DE 2016

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 22 - Núm. 1 - Año 2016
Vigésimo segundo- 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

Cambios Promisorios en la Revista Colombiana de Menopausia

Gustavo Gómez Tabares, MD

6

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Terapia hormonal y no hormonal en la vaginitis atrófica posmenopáusica: cura y satisfacción a mediano y a largo plazo de los síntomas

Franklin J. Espitia De La Hoz; Hoover Orozco Gallego;

Lina María Echeverri Ocampo

8

ACTUALIDAD INMEDIATA

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 II

18

Uso de Terapia Hormonal Sistémica en portadores de mutación BCRA

35

NAMS. Posición sobre continuar el uso de la Terapia Hormonal Sistémica después de los 65 años de edad

39

MENOPAUSIA AL DÍA

La evidencia de los datos de ensayos para la aprobación de la FDA de flibanserina se consideró baja en el metaanálisis

JASPERS L, FEYS F, BRAMER WM, FRANCO OH, LEUSINK P, LAAN ET.

40

Un método de tamizaje para cáncer de ovario aparecerá pronto, dicen los investigadores

JACOBS IJ, MENON U, RYAN A, ET AL.

43

El ejercicio regular muestra ser protector contra la disminución cognitiva en adultos mayores

WILLEY JZ, GARDENER H, CAUNCA MR, ET AL.

46

Frecuencia de migraña asociada con estados de transición menopáusica

MARTIN VT, PAVLOVIC J, FANNING KM, BUSE DC, REED ML, LIPTON RB.

47

Tasas de mastectomía contralateral profiláctica se han triplicado, lo cual no muestra beneficio de supervivencia a largo plazo

WONG SM, FREEDMAN RA, SAGARA Y, AYDOGAN F, BARRY WT, GOLSHAN M.

48

Artículos escogidos por el editor en jefe de "Menopause". Marzo de 2016

49

El aumento del riesgo de cáncer de mama está ligado a historia de falsos positivos en la mamografía

HENDERSON LM, HUBBARD RA, SPRAGUE BL, ZHU W, KERLIKOWSKE K.

50

Administración temprana de estradiol después de la menopausia muestra beneficios en la acción de la insulina, pero daño posterior

PEREIRA RI, CASEY BA, SWIBAS TA, ERICKSON CB, WOLFE P, VAN PELT RE.

53

Tienen los niveles circulantes de testosterona efecto sobre los miomas uterinos?

WONG JY, GOLD EB, JOHNSON WO, LEE JS.

56

La acupuntura no demostró ser superior a la acupuntura simulada para los sofocos EE C, XUE C, CHONDROS P, ET AL.	58
Efecto protector de estrógenos naturales y sintéticos contra la gripe PERETZ J, PEKOSZ A, LANE AP, KLINE SL.	59
Artículos escogidos por el editor en jefe de «Menopause». Abril de 2016	60

PERLAS

Asociación entre triglicéridos/HDL y arterioesclerosis de la carótida en mujeres posmenopáusicas de edad mediana MASSON W, SINIAWSKI D, LOBO M, MOLINERO G, HUERÍN M.	61
Esquema diagnóstico para sangrado posmenopáusico: un ensayo randomizado controlado VAN HANEGEM N, BREIJER MC, SLOCKERS SA, ZAFARMAND MH, GEOMINI P, CATSHOEK R, PIJNENBORG J, VAN DER VOET LF, ET AL.	62
Asociación entre avitaminosis D en la mujer mayor de mortalidad a corto y a largo plazo . Resultados del Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort. BUCHEBNER D, MCGUIGAN F, GERDHEM P, RIDDERSTRÅLE M, AKESSON K.	63
Fogajes: aparecen factores de riesgo cardiovasculares en posmenopáusicas recientes y tardías y su asociación con aumento de presión arterial SILVEIRA JS, CLAPAUCH R, SOUZA MD, BOUSKELA E.	64

CONGRESOS	65
------------------	----

Foto de portada:

REPARACIÓN DE CORAZÓN: recolección de las células madre semiespecializadas a partir de un corazón enfermo, ayudándoles a hacer millones de copias de sí mismas e inyectar esas células en el corazón para permitir al órgano romper el tejido cicatrizal y hacer crecer el músculo nuevo.

Imagen: Bryan Christie. Scientific American. Basic Science. April 05, 2013.

Cambios promisorios en la Revista Colombiana de Menopausia

La historia natural de las revistas científicas, al menos las nacionales, es que no perduran.

Hay varias razones para eso dentro de las cuales podemos mencionar como las más observadas:

- a. No están permanentemente financiadas y las ediciones son costosas.
- b. Son muy escasas las publicaciones científicas que los médicos nativos consideren superiores a los publicados en revistas internacionales acerca de un tema.
- c. Usualmente no han tenido un doliente (entiéndase editor con sentido de pertenencia).
- d. Y actualmente, un poco más que antes, los usuarios no les gusta leer y otros ya no leen ni guardan publicaciones escritas en papel.
- e. Es difícil conseguir colaboradores de papeles de investigación y aun de otro tipo.

En conjunto con la última junta directiva de la asociación, las de la revista y la página Web, se han analizado esos y otros varios factores y se ha llegado a la conclusión que una de las apuestas al día con la evolución y modernización acelerada de las comunicaciones, es lograr una publicación en la Web.

Se ha desarrollado una plataforma donde se subiría la revista que da las opciones más ágiles y modernas para consulta, revisión y participación, sin nada que envidiarle a las de todas las revista importantes.

Además cada número tiene reducción muy importante de costos de publicación y se va a masificar.

Igualmente se ha generado una estrategia comercial muy atractiva para anunciante no solo de la industria sino en general, lo que ha sido bien acogido entre los representantes de las casas farmacéuticas.

Obviamente, todo esto va acompañado de cambios en la página Web de la asociación, modernizándola, haciéndola más atractiva y visible.

También se han discutido varias estrategias para lograr metas cercanas no solo la de ampliación de nuestros lectores, sino, la obtención de artículos de investigación, revisión, presentación de casos, sitios de opinión necesarios para cumplir con los requisitos de Colciencias.

Estamos en negociaciones para que la revista sea el órgano oficial de la Asociación Colombiana de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva ACEGYR con lo que se busca ampliar lectores, ampliar colaboradores con la revista y diversificar aún más su contenido. Esta acción también es importante para ACEGYR para consolidarse como la representante de la endocrinología reproductiva.

Ahora ya es un hecho asentado en los libros de actas de la Federación Latinoamericana de Climaterio y Menopausia FLASCYM que la revista es el órgano oficial de la entidad latinoamericana y solo falta operativizarla, lo que se planea hacer en estos meses venideros, ahora que tenemos representación activa en la Junta Directiva.

Todo lo anterior nos hace estar muy optimistas acerca del futuro de la Revista que tiene el antecedente difícilmente igualado en Latinoamérica de salir ininterrumpidamente desde 1995 inicialmente con 3 números al año y hace más de 10 años con 4 números.

¡Tenemos razones múltiples para estar motivados y con muchas expectativas de lo bueno por venir!

Que así sea.

Gustavo Gómez Tabares
Editor en Jefe

Terapia hormonal y no hormonal en la vaginitis atrófica posmenopáusica: cura y satisfacción a mediano y a largo plazo de los síntomas

FRANKLIN J. ESPITIA DE LA HOZ*; HOOVER OROZCO GALLEGO**; LINA MARÍA ECHEVERRI OCAMPO***

Resumen

Objetivos: Evaluar la mejoría de la vaginitis atrófica a mediano plazo en las pacientes sometidas a tratamiento médico con lubricante (K-Y Gel ®) y comparar esta terapia con estriol, estrógenos conjugados equinos y ácido hialurónico.

Método: Evaluación prospectiva de 216 pacientes con vaginitis atrófica sometidas a alguna de las terapias señaladas entre julio de 2013 y junio de 2015 en la clínica La Sagrada Familia de Armenia, Quindío, Colombia, Suramérica. Se formuló lubricante en 60, estriol en 54, estrógenos equinos conjugados (EEC) en 54 y ácido hialurónico en 48 pacientes. Las pacientes fueron evaluadas en el seguimiento por el mismo especialista.

Resultados: El seguimiento promedio para el lubricante fue 10,5, estriol 12,9, estrógenos equinos conjugados 11,7 y ácido hialurónico 8,7 meses. La mejoría total o parcial fue de 87% para el lubricante, estriol 75%, estrógenos conjugados equinos 63% y ácido hialurónico 72%. La mejoría a 18 meses para el lubricante fue de 81%, estriol 78%, estrógenos equinos conjugados 54% y ácido hialurónico 48%. Las pacientes que se formularon con solo el lubricante mantienen la mejoría en un 96%, significativamente mejor al 75,9% de las que se sometieron a otra terapia.

Conclusiones: La terapia con el lubricante tiene excelentes resultados sobre la vaginitis atrófica a mediano plazo; esta mejoría se logra y mantiene con más frecuencia, cuando se practica actividad sexual. Los síntomas urogenitales ceden en un porcentaje importante de pacientes, independiente de la terapia utilizada; aunque esto es mucho más significativo con la hormonoterapia.

Palabras clave: atrofia vulvovaginal, menopausia, sequedad vaginal, estrógeno vaginal, dispareunia.

Summary

Objectives: To evaluate the improvement of medium-term atrophic vaginitis in patients undergoing medical treatment with lubricant and compare this therapy with estriol, conjugated equine estrogen and hyaluronic acid.

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

** Licenciatura en Física y Matemáticas, Maestría en Física, Universidad Tecnológica de Pereira (UTP)

*** Médico y cirujano. Universidad del Quindío. Hospitalaria Medicina Materno Fetal, Clínica La Sagrada Familia, Armenia, Quindío, Colombia.

Method: Prospective evaluation of 216 patients with atrophic vaginitis subject to any of the aforementioned therapies between July 2013 and June 2015 in the Clínica La Sagrada Familia in Armenia, Quindío, Colombia, South America. Estriol was given to 54 patients, conjugated equine estrogens (CEE) at 54, hyaluronic acid to 48 and lubricant was formulated in 60 patients' respectively. Patients were assessed at follow-up by the same specialist.

Results: The mean follow-up to the lubricant was 10.5, estriol 12.9, conjugated equine estrogen and hyaluronic acid 11.7 8.7 months respectively. The total or partial improvement was for the lubricant 87%, estriol 75%, conjugated equine estrogens and hyaluronic acid 63% and 72%. The improvement at 18 months for the lubricant was 81%, estriol 78%, conjugated equine estrogen 54% and 48%. Patients that were formulated with only the lubricant maintain improvement by 96%, significantly better than 75.9% of those on other therapy.

Conclusions: Therapy with the lubricant has excellent results on atrophic vaginitis in the medium term; this improvement is achieved and maintained more often when sexual activity is practiced. Urogenital symptoms subside a major, independent of the therapy used, and percentage of patients being much more significant with the hormone.

Key words: Vulvovaginal atrophy. Menopause. Vaginal dryness. Vaginal estrogen. Dyspareunia.

Introducción

Las molestias en la vulva y la vagina (labios externos, introito y demás) son comunes en las mujeres de todas las edades; sin embargo, se incrementan con la menopausia. La disminución en la producción de estrógenos después de la menopausia se asocia frecuentemente con atrofia vaginal^{1,2}. Dicha disminución lleva a la sequedad vaginal (27% a 55%) —a menudo el primer síntoma reportado—³, enrojecimiento e irritación vaginal (50%), prurito, ardor, flujo vaginal, dolor y dispareunia (32 % a 41%)^{4,5}; con el tiempo, puede encogerse y estrecharse la apertura de la cavidad vaginal y la vagina misma; también pueden presentarse síntomas urinarios (urgencia urinaria, nicturia y disuria)^{6,7}. Esta conjugación de síntomas puede afectar negativamente tanto la función sexual⁸ como la calidad de vida de la mujer, en general^{9,10}. Todos estos cambios anatómicos y fisiológicos surgen de un estado hipoestrogénico que caracteriza esta época de la mujer; e incluyen la disminución de la vascularización vaginal, lubricación vaginal reducida, y adelgazamiento del epitelio vaginal, junto con proliferación de tejido conectivo, la fragmentación de la elastina y la hialinización del colágeno¹¹.

La disposición de menos células epiteliales vaginales para ser exfoliadas, aunada a un contenido inferior de glucógeno, conduce a una

disminución de la hidrólisis en glucosa y a posteriormente a la menor conversión en ácido láctico por los lactobacilos; en consecuencia, hay un aumento en el pH vaginal y pérdida de los lactobacilos, lo que lleva a la colonización de patógenos oportunistas¹²⁻¹⁴.

El diagnóstico de la vaginitis atrófica se realiza a través de síntomas informados por las pacientes y se confirma por el examen ginecológico. El clínico debe ser consciente de los signos visibles y de los síntomas reportados¹. El examen ginecológico revela el vello vulvar escaso, la disminución de la grasa subcutánea en el monte de Venus, los labios reducidos de volumen, el clítoris retraído, y la lubricación vaginal inadecuada o ausente con un introito seco, brillante y pálido^{11,15}. El nivel de células parabasales se utiliza para definir el índice de maduración vaginal (IMV), que es la relación proporcional entre las células parabasales, intermedias y superficiales en el epitelio escamoso vaginal¹⁶; se puede utilizar como un indicador del grado de atrofia vaginal. Un IMV de = 49 sugiere poco o ningún efecto estrogénico, 50-64 indica un efecto estrogénico moderado y 65-100 es compatible con un efecto estrogénico dominante¹¹.

La vaginitis atrófica es crónica, progresiva y a diferencia de los síntomas vasomotores, no se resolverá con el tiempo y sin tratamiento, por lo

que con frecuencia requiere tratamiento^{17,18}, ya que sus síntomas suelen ser más severos y molestos. La vaginitis atrófica, consecuencia del déficit estrogénico, dificulta el coito al disminuir la lubricación¹⁹, lo cual no facilita la sexualidad penetrativa, puesto que hay una disminución del flujo sanguíneo, disminución de la percepción sensorial periférica y como consecuencia se desencadena una dificultad en la capacidad de respuesta al estímulo sexual que lleva a la anorgasmia y la dispareunia.

En el tratamiento de la vaginitis atrófica se han incluido diferentes estrategias, clasificadas en no farmacológicas y farmacológicas; estas últimas se han dividido en no hormonales u hormonales. El estímulo de hábitos de vida saludables, abandonar el tabaquismo, moderar la ingesta de alcohol, evitar el sedentarismo, prevenir la obesidad mediante la práctica de ejercicio físico diario y procurar llevar una vida sexual activa, son las estrategias no farmacológicas recomendadas²⁰; la masturbación también ha demostrado que aumenta el flujo sanguíneo genital en mujeres menopáusicas, lo que puede ayudar a mantener la salud urogenital²³.

Las estrategias farmacológicas no hormonales son los lubricantes e hidratantes vaginales, isoflavonas, vitaminas D y E, y otros diversos tratamientos alternativos complementarios homeopáticos²⁴. Los lubricantes vaginales son eficaces para el alivio de la sequedad e irritación vaginal a corto plazo, pero deben aplicarse con frecuencia a fin de proporcionar un alivio permanente, y además requieren de una nueva aplicación antes del coito para disminuir la irritación durante la actividad sexual¹⁵. Los hidratantes vaginales proporcionan alivio a largo plazo de la sequedad vaginal^{25,26}. Las isoflavonas locales producen cambios madurativos en la citología, generando un efecto beneficioso sobre la hidratación vaginal, recuperación del pH y mejoría de la elasticidad y el volumen del fluido vaginal²⁷. A la vitamina D se la ha implicado en la regulación del crecimiento y diferenciación del epitelio escamoso poliestratificado de la vagina²⁸; y se da un aumento en la lubricación vaginal con la Vitamina E²⁹. Los beneficios del ácido hialurónico incluyen la restauración de la superficie de la mucosa vaginal, la adecuada hidratación y la protección

contra el ambiente externo, así como la disminución en el envejecimiento fisiológico de los tejidos vulvares y vaginales³⁰.

La terapia estrogénica ha demostrado ser el tratamiento más efectivo³³⁻³⁵, y su uso tópico local es preferible a los medicamentos sistémicos cuando los síntomas vaginales son la única queja^{36,37}; la elección de la terapia dependerá de la gravedad de los síntomas, la eficacia y seguridad del tratamiento para cada paciente, así como de sus preferencias³⁸.

El uso del láser vaginal de CO2 fraccional ha demostrado que proporciona seguros y eficaces resultados de remodelación tisular en la vaginitis atrófica^{39,40}.

Objetivos del estudio: Evaluar la mejoría de la vaginitis atrófica a mediano plazo en las pacientes sometidas a tratamiento médico con lubricante y comparar esta terapia con estriol, estrógenos conjugados equinos y ácido hialurónico.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo comparativo de todas las pacientes con vaginitis atrófica diagnosticadas clínicamente (criterios clínicos: combinando los síntomas referidos por las pacientes, la situación clínica y la inspección visual), sometidas a algún tipo de tratamiento en la clínica La Sagrada Familia, Armenia, Quindío, Colombia, Suramérica, entre julio de 2013 y junio de 2015. En este estudio se compararon cuatro tratamientos: lubricante (K-Y Gel ®), estriol, estrógenos equinos conjugados y ácido hialurónico, en mujeres entre 54 y 75 años de edad con vaginitis atrófica sintomática, las cuales fueron controladas durante 24 meses. Se consideraron 216 pacientes que fueron asignadas aleatoriamente en grupos A, B, C y D. La población fue aleatorizada secuencialmente, incluyéndola en el estudio a través de un sistema de sorteo de exposición utilizando números aleatorios mantenidos en sobres sellados y opacos en cada uno de los tratamientos. El Grupo A, integrado por 60 mujeres, recibió tratamiento con lubricante: se aplicaban 5 cc cada 6 horas, distribuidos en la vulva e intravaginal; el grupo B se integró con 54 mujeres, las cuales recibieron tratamiento con estriol, aplicándose 0,5 gr/día, dos veces por semana, intravaginal;

el grupo C fue integrado con 54 pacientes, las cuales recibieron estrógenos equinos conjugados, aplicándose 0,5 gramos/día, dos veces por semana, intravaginal; y el grupo D lo integraron 48 mujeres, las cuales recibieron tratamiento con ácido hialurónico 5 mg/día, dos veces por semana, intravaginal. A cada una de las mujeres se le revisó con un intervalo de cuatro semanas y se les proporcionó el tratamiento en el mismo periodo. Con el propósito de evaluar el efecto del tratamiento local sobre los síntomas urogenitales, se usó una puntuación validada y modificada de la Menopause Rating Scale (MRS)⁴¹, una escala específica para evaluar la calidad de vida en el climaterio, para la sintomatología referida: se pidió a las mujeres valorar su sequedad vaginal, sensación de ardor o quemazón, prurito vulvar y vaginal, dispareunia, disuria, nicturia, polaquiuria e incontinencia urinaria. Los síntomas fueron calificados en función de su intensidad (0: nulo, 1: leve, 2: moderado y 3: severo). Véase la tabla 1.

Tabla 1. Intensidad de los síntomas relacionados con la vaginitis atrófica

Síntomas	Puntuación media \pm SD
Dispareunia,	2.16 \pm 0.42
Disuria,	1.35 \pm 0.39
Incontinencia urinaria	1.51 \pm 0.36
Nicturia,	1.83 \pm 0.33
Polaquiuria	1.95 \pm 0.48
Prurito vulvar y vaginal,	2.07 \pm 0.42
Sensación de ardor o quemazón,	2.25 \pm 0.45
Sequedad vaginal	2.49 \pm 1.74

En cada visita las pacientes contestaron un cuestionario referente a la respuesta clínica percibida por ellas, y reportaron las complicaciones asociadas a cada uno de los tratamientos; al finalizar el estudio las mujeres contestaron un cuestionario referente a la respuesta clínica percibida al terminar el tratamiento. El comité de ética médica aprobó la investigación al considerarla sin riesgos biológicos, fisiológicos, psicológicos y sociales, y estableció las normas para el manejo de la historia clínica. Las participantes en el estudio dieron su consentimiento informado firmado.

El criterio de inclusión fueron mujeres con vaginitis atrófica sintomática; los criterios de exclusión fueron la presencia de citologías anormales e infecciones vaginales, y el uso de la terapia hormonal o tratamiento vaginal en los últimos 6 meses. Las características demográficas y los datos basales fueron similares en todos grupos.

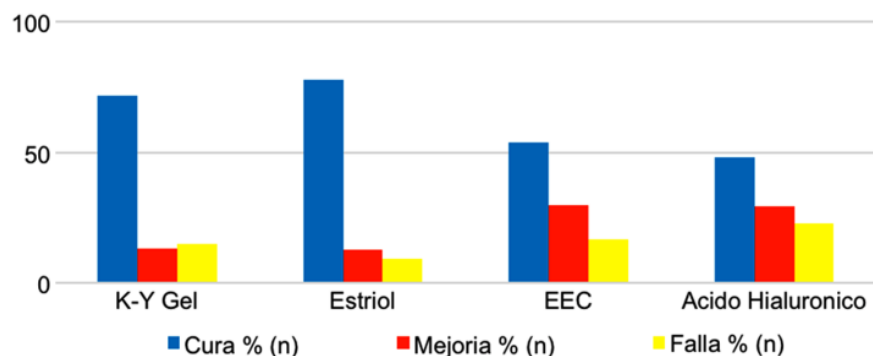
Análisis estadístico. Los datos obtenidos en la historia clínica se analizaron con base en la distribución por edad, raza, paridad, índice de masa corporal (IMC), nivel educativo, estado civil, adicción al tabaquismo, área de procedencia, nivel socioeconómico y régimen de salud; mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación de variables continuas de distribución normal se utilizó la prueba de ANOVA; las variables ordinales y las continuas de distribución no paramétrica se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis para valorar la significancia estadística de los resultados. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado (X^2). La correlación entre variables ordinales se midió con el índice de correlación (ρ) de Spearman. Las variables continuas se expresan como promedio, desviación estándar (DE) y rango; las categóricas y ordinales, como porcentaje, a menos que se indique lo contrario. En el análisis de los datos se utilizó el programa STATA 9.2 (Stata Soft Corp, TX, Estados Unidos).

Resultados

Características sociodemográficas de los cuatro grupos de acuerdo a su régimen terapéutico (tabla 2).

Los cuatro grupos estudiados, A (lubricante (K-Y Gel®), B (estriol), C (estrógenos equinos conjugados) y D (ácido hialurónico), no muestran diferencias en sus características generales de edad, paridad e índice de masa corporal, entre otras.

La desaparición de la sintomatología con el lubricante, en un plazo promedio de 13,8 meses, es del 71,6%, llegando a 84,9% al incluir a las pacientes que mejoraron parcialmente (gráfica 1).



Gráfica 1. Resultados del tratamiento.

La desaparición de la sintomatología a mediano plazo con las otras terapias fue menor al lubricante y al estriol, siendo el estriol la terapia que tiene mejores resultados (90,6%). Estas diferencias no son estadísticamente significativas si se incluyen las mujeres que mejoraron parcialmente (tabla 3).

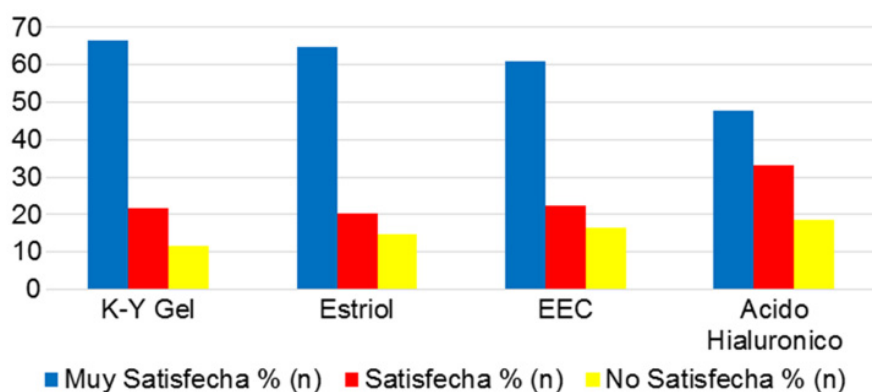
El grado de satisfacción de las terapias se correlaciona con el grado de curación ($r = 0,6891$; $p < 0,0001$), mostrándose satisfechas o muy satisfechas el 84,9% % de las pacientes tratadas con el lubricante y el 90,6% con estriol (gráfica 2). La satisfacción con las otras terapias es alta a pesar de que la desaparición de la sintomatología es menor al estriol; 83,3% para los estrógenos conjugados equinos y 81,2% para el ácido hialurónico (tabla 3).

Los efectos adversos más frecuentes fueron la pigmentación de los genitales externos con el estriol y los estrógenos conjugados equinos, siendo más frecuentes con este último; además de que su uso prolongado desencadenó efectos

sistémicos (pigmentación areolar, aumento de volumen mamario), encontrándose en un 22,22% (12/54) para el estriol y 38,88% (21/54) para los estrógenos equinos conjugados; efectos que no se presentaron en ninguna de las mujeres tratadas con el lubricante ni con el ácido hialurónico.

Todas las mujeres tratadas con el lubricante y el estriol se mantuvieron asintomáticas al final de los 24 meses de seguimiento, lo que resultó significativamente mayor al 83,3% de las tratadas con estrógenos equinos conjugados o al 81,2% de las tratadas con ácido hialurónico. Hubo una tendencia estadísticamente no significativa, a menores eventos adversos y mayor mejoría de los síntomas urinarios, en las pacientes del grupo de estriol y de estrógenos equinos conjugados sexualmente activas.

El análisis de sobrevida muestra diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$) entre las mujeres tratadas con estriol y las tratadas con ácido hialurónico, que a 18 meses evidencia un 77,7% y 47,9% de satisfacción, respectivamente.



Gráfica 2. Grado de satisfacción de los pacientes.

Tabla 2. Características sociodemográficas de las pacientes

Variable	K-Y Gel	Estriol	EEC	Ácido hialurónico	Valor p
Pacientes (n: 72)	60	54	54	48	-
Edad (rango)	57,6 ± 9,3 (55-71)	58,5 ± 8,4 (54-75)	50,7 ± 4,2 (57-75)	61 ± 10,4 (52-71)	0,06
Raza					0,45
Blanca	71,6% (43/60)	68,5% (37/54)	59,2% (32/54)	85,4% (41/48)	
Negra	28,3% (17/60)	31,4% (17/54)	40,7% (22/54)	14,5% (7/54)	
Paridad (rango)	3,6 ± 2,4 (1-9)	4,5 ± 2,5 (1-12)	5,6 ± 3,9 (1-15)	5,4 ± 2,7 (1-6)	0,3
IMC promedio ± DE (rango)	24,6 (21,4-43,7)	28,1 ± 4,6 (24,5-37,6)	30,2 ± 3,1 (26,7-34,5)	31,5 ± 3,57 (27,5-35,8)	0,75
Nivel educativo					0,69
Primaria	41,6% (25/60)	33,3% (18/54)	27,7% (15/54)	18,7% (9/48)	
Secundaria	35% (21/60)	20,3% (11/54)	51,8% (28/54)	29,1% (14/48)	
Superior	23,3% (14/60)	46,2% (25/54)	20,3% (11/54)	52% (25/48)	
Estado civil					<0,01
Con pareja	76,6% (46/60)	88,8% (48/54)	64,8% (35/54)	89,5% (43/48)	
Sin pareja	23,3% (14/60)	11,1% (6/54)	35,1% (19/54)	10,4% (5/48)	
Tabaquismo					0,12
Si	53,3% (32/60)	38,8% (21/54)	48,1% (26/54)	31,2% (15/48)	
No	46,6% (28/60)	61,1% (33/54)	51,8% (28/54)	68,7% (33/48)	
Procedencia					0,09
Rural	18,3% (11/60)	25,9% (14/54)	29,6% (16/54)	14,5% (7/48)	
Urbano	81,6% (49/60)	74% (40/54)	70,3% (38/54)	85,4% (41/48)	
Nivel socioeconómico					0,87
Alto	41,6% (25/60)	44,4% (24/54)	27,7% (15/54)	56,2% (27/48)	
Medio	35% (21/60)	38,8% (21/54)	62,9% (34/54)	31,2% (15/48)	
Bajo	23,3% (14/60)	16,6% (9/54)	9,2% (5/54)	12,5% (6/48)	
Régimen de salud					0,72
Contributivo	76,6% (46/60)	66,6% (36/54)	77,7% (42/54)	85,4% (41/48)	
Subsidiado	23,3% (14/60)	33,3% (18/54)	22,2% (12/54)	14,5% (7/48)	

Tabla 3. Resultados a mediano plazo y satisfacción de las pacientes.

Variable	K-Y Gel	Estriol	EEC	Ácido hialurónico	Valor p
Seguimiento(meses) promedio \pm DE (mínimo - máximo)	13,8 \pm 5,7 (5,4-24)	17,4 \pm 8,1 (10,2-24)	14,1 \pm 5,1 (7,2-24)	11,4 \pm 4,8 (8,4-24)	0,18
Cura % (n)	71.6 (43/60)	77.7 (42/54)	53.7 (29/54)	47.9 (23/48)	0,15
Mejoría % (n)	13.3 (8/60)	12.9 (7/54)	29.6 (16/54)	29.1 (14/48)	
Falla % (n)	15 (9/60)	9.2 (5/54)	16.6 (9/54)	22.9 (11/48)	
Muy Satisfecha % (n)	66.6 (40/60)	64.8 (35/54)	61.1 (33/54)	47.9 (23/48)	0,69
Satisfecha % (n)	21.6 (13/60)	20.3 (11/54)	22.2 (12/54)	33.3 (16/48)	
No satisfecha % (n)	11.6 (7/60)	14.8 (8/54)	16.6 (9/54)	18.7 (9/48)	

Esta diferencia no se aprecia al comparar el estriol con el lubricante, que muestra una satisfacción a los 18 meses de 88,2%, ni con los estrógenos equinos conjugados que muestran un 83,3% de satisfacción.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados de cura y satisfacción a los dos años de iniciado el estriol y el lubricante son de 87,6% y 81,3% respectivamente, lo que prueba que son eficaces para el tratamiento de la vaginitis atrófica posmenopáusica, tal como lo muestran otros estudios^{42,43}; mientras que con los estrógenos equinos conjugados y el ácido hialurónico son de 64,8% y 53,7% respectivamente, lo que demuestra que ambas opciones pueden ser útiles si las comparamos con otros estudios^{44,45}. Esto es destacable, ya que nuestras pacientes son sexualmente activas en un gran porcentaje (84,9%).

Las pacientes tratadas con estriol y estrógenos equinos conjugados tienen una mayor proporción de cura y satisfacción de la sintomatología urinaria a los dos años de seguimiento, en relación con las que se trataron con el lubricante y el ácido hialurónico, demostrándose en este estudio, al igual que en otros, una vez más, que la terapia básica para vaginitis atrófica es la estrogenterapia^{46,47}. Las mujeres tratadas con ácido hialurónico tuvieron más recidiva de la sintomatología al compararlas con las otras terapias.

Es alentador reportar que existe una mejoría significativa, superior al 72%, en las mujeres tratadas con cualquiera de las terapias utilizadas en este estudio, evidenciando una mejoría de la sequedad vaginal en más del 78% de las pacientes a los dos años de seguimiento. Cifras similares o superiores se obtuvieron para la mejoría de los otros síntomas de la vaginitis atrófica, como la dispareunia, la disuria, la nicturia, la poliaquiuria, el prurito vulvovaginal y la sensación de ardor o quemazón. Lo que demuestra que la terapia local con estrógenos, administrada por vía vaginal, no siempre es necesaria, opinión que comparten otros estudios⁴⁸; por lo tanto, las cremas o geles que contienen ácido hialurónico o el lubricante K-Y Gel [®] pueden representar una opción alternativa de tratamiento en aquellas mujeres que no aceptan la terapia estrogénica o que la tienen contraindicada, ya que alivian o mejoran la sequedad, la irritación y el ardor o quemazón mediante el aumento de la humedad, tal como lo han descrito otros estudios^{49,50}.

En este estudio los efectos adversos están relacionados con el tratamiento hormonal (estriol y estrógenos equinos conjugados), mientras que no fueron mencionados por las pacientes durante el tratamiento no hormonal (lubricante y ácido hialurónico). Sin embargo, se hacen necesarias más investigaciones para evaluar los potenciales beneficios de una terapia más larga de las terapias no estrogénicas, así como su comparación con otros tratamientos no hormonales.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CONCLUSIONES

En nuestra serie la terapia con estriol y el lubricante (K-Y Gel ®) mostró resultados a mediano plazo promisorios de cura y satisfacción, con cifras de efectos adversos aceptables. Los síntomas urinarios mostraron una franca mejoría luego de instaurada cualquiera de las terapias, siendo mayor la satisfacción con la terapia con estrógenos a largo plazo. Las mujeres tratadas con el estriol y el lubricante tuvieron mejores resultados a mediano y a largo plazo en la satisfacción sexual.

La eficacia y seguridad de la terapia tópica local con estrógenos (estriol y estrógenos equinos conjugados) a largo plazo es fácil de observar cuando se realiza un seguimiento adecuado de las pacientes.

En este estudio la respuesta de la mucosa vaginal atrófica a la terapia no hormonal, por vía vaginal, fue efectiva para su recuperación parcial o total; por lo tanto, la recomendamos como terapia de primera línea, sin desconocer que la estrogenoterapia es el tratamiento más efectivo.

Es importante señalar que los resultados de este estudio, aunque significativos, provienen de medidas evaluadas subjetivamente de vaginitis atrófica.

Referencias

1. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med.* 2009; 6(8): 2133-2142.
2. Moreira ED, Glasser DB, Nicolosi A, Nicolosi A, Duarte FG, Gingell C; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems and help-seeking behavior in adults in the United Kingdom and continental Europe. *BJU Int.* 2008; 101(8): 1005-1011.
3. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. *Br J Hosp Med.* 1993; 49(11): 799-808.
4. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause.* 2010; 17(1): 194-203.
5. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattingus S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas.* 1996; 24: 31-36.
6. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas.* 2004; 49(4): 292-303.
7. Brown KH, Hammond CB. Urogenital atrophy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987; 14(1): 13-32.
8. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause.* 2008; 15(4 Pt 1): 661-666.
9. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric.* 2012; 15(1): 36-44.
10. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281(6): 537-544.
11. Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther.* 2010; 23(5): 514-522.
12. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(1): 87-94.
13. Bachman GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000; 61: 3090-3096.
14. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci.* 1997; 314(4): 228-231.
15. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005; 52: S46-S52.
16. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause—Cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas.* 1995; 21: 51-56.
17. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013; 20(9): 888-902.

18. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010; 13(6): 509-522.
19. Gupta P, Ozel B, Stanczyk FZ, Felix JC, Mishell DR Jr. The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status. *Menopause*. 2008; 15(1): 94-97.
20. Sinha A, Ewis AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013; 16(3): 305-312.
21. Palacios S, Cancelo M, Castelo-Branco C, González S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. *Prog Obstet Ginecol*. 2012; 55: 408-415.
22. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*. 2000; 152: 463-473.
23. Laan E, van Lunsen RHW. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 1997; 18: 126-133.
24. Jenkins MR and Sikon AL. Update on Nonhormonal Approaches to Menopausal Management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2008; 75: S17-S24.
25. Bygdeman M, Swah ML. Replens versus dienestrol cream in symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996; 23: 259-263.
26. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril*. 1994; 61: 178-180.
27. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21: 257-264.
28. Yildirim B, Kaleli B, Düzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2004; 49: 334-337.
29. Weed S. Menopausal Years: The Wise Woman Way – Alternative Approaches for Women. Woodstock, New York: Ash Tree, 1992.
30. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Vaginal Gel to Ease Vaginal Dryness: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label, Parallel-Group, Clinical Trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10: 1575-1584- .
31. Ekin M, Yasar L, Savan K, et al. The Comparison of Hyaluronic Acid Vaginal Tablets with Estradiol Vaginal Tablets in the Treatment of Atrophic Vaginitis: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011; 283: 539-543.
32. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005; 19: 308-318.
33. 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. *J. Sex Med*. 2013; 10: 1790-1799.
34. North American Menopause Society. The hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19(3): 257-271.
35. Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009; 12: 91-105.
36. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9): 888-902; quiz 903.
37. Cayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol – drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *The Journal of Sexual Medicine*. 2008; 5: 132-138.
38. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010; 13(6): 509-522.
39. Zerbinati N, et al. Microscopic and ultra-structural modifications of postmenopausal

- atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2015; 30: 429-436.
40. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2014; 17: 363-369.
 41. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider H, Strelow F, Lothar Heinemann L, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2004; 2: 45-52.
 42. Cano A, Estévez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause.* 2012; 19: 1130-1139.
 43. Tan O, Bradshaw K, Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012; 19: 109-117.
 44. Ibe C, Simon JA. Vulvovaginal atrophy: Current and future therapies. *J Sex Med.* 2010; 7: 1042-1050.
 45. Karaosmanoglu O, Cogendez E, Sozen H, Asoglu MR, Akdemir Y, Eren S. Hyaluronic acid in the treatment of postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113: 156-157.
 46. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005; 52S: S46-S52.
 47. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WF, Hepburn DS. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2000; 7(3): 156-161.
 48. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril.* 1994; 61: 178-180.
 49. Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: An up-to-date review. *Menopause.* 2012; 19: 109-117.
 50. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J.* 2011; 17: 403-408.

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 II

Black cohosh

Nombre científico *Actaea Racemosa* (anteriormente *Cinicifugae Racemosa*). Ha sido usado por los nativos americanos como una planta medicinal, pero no fue usado en la medicina folclórica como un remedio para la menopausia. Sin embargo, es la botánica más comúnmente comprada para los síntomas menopaúsicos.

Los ingredientes activos en los extractos Black cohosh son desconocidos, y el mecanismo de acción es poco claro. Hubo un tiempo en que se pensaba que era estrogénico, con ensayos *in vitro* e *in vivo* que indicaban actividad similar al estrógeno.⁶⁸

Estudios más recientes indican una actividad similar a los moduladores selectivos de RE⁶⁹ o modulación de las vías serotoninérgicas, así como efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

Una revisión de Cochrane 2012⁷⁰ analizó 16 ECA (Estudios Controlados Aleatorizados) de 2027 mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas tratadas con Black cohosh utilizando una dosis diaria media de 40 mg con una duración media de 23 semanas. No hubo diferencia significativa entre Black cohosh y el placebo en la frecuencia de los sofocos. Los datos sobre la seguridad también fueron no concluyentes. Los autores llegaron a la conclusión de que, en este momento, no hay pruebas suficientes para apoyar el uso del Black cohosh para los síntomas menopaúsicos. Evidencia de nivel I.

El Black cohosh parece no tener ningún efecto sobre la hormona luteinizante (LH) circulante, hormona estimulante del folículo (FSH),

prolactina o estradiol. Un estudio de 52 semanas tranquilizadamente demostró que el Black cohosh no aumenta el espesor del endometrio en los informes de ultrasonido.⁷¹ Reportes de posible hepatotoxicidad han comenzado a aparecer después del año 2000. Tras examinar todos los casos reportados por la US Pharmacopeial Convention's Dietary Supplements-Botanicals Expert Committee encuentra solo 30 informes posiblemente relacionadas con el Black cohosh. El comité emitió una directiva acerca de que los productos de Black cohosh deben llevar una declaración de advertencia:

«Suspenda su uso y consulte a un profesional de la salud si usted tiene un trastorno hepático o presenta síntomas de problemas de hígado, tales como dolor abdominal, orina oscura, o ictericia.»⁷²

Crinum

Los crinums (género *Crinum*) son miembros de la familia amaryllis (*Amaryllidaceae*) y son ampliamente utilizados en la medicina popular en Asia del Sur. Los extractos se dice que ejercen efectos antitumoral, inmuno-modulador, analgésico y antimicrobiano.⁷³ El producto de marca, Crila, se vende para SVM. Pero no se pueden encontrar estudios de Crila en la investigación de la literatura médica. Nivel de evidencia V.

Dioscorea

(*ñame silvestre*). *Dioscorea barbasco*, *D mexicana*, *villosa* y *D* son las variedades más comúnmente utilizadas. *D villosa*, también

conocido como ñame mexicano o la raíz de ñame silvestre, contiene la diosgenina, un precursor de esteroides utilizados en la fabricación de esteroides sintéticos. La diosgenina se convierte *in vitro* a la progesterona, pero no hay ninguna vía bioquímica para esta conversión *in vivo*. Practicantes de medicina alternativa sugieren ñames que tienen una actividad similar a la dehidroepiandrosterona y pueden servir como precursores para la producción endógena de hormonas sexuales, incluyendo el estrógeno y la progesterona. Cuando D alata fue sustituido por otros hidratos de carbono dos veces al día durante 30 días en las dietas de 24 mujeres japonesas, estas mostraron aumentos significativos en las concentraciones séricas de estrógeno (26%) y globulina (9,5%) y una casi significativa fijación de hormonas sexuales, un aumento de estradiol (27%), a diferencia de 19 mujeres alimentadas con patatas dulces.⁷⁴ La vía para estos efectos hormonales pueden residir en alteraciones metabólicas distintas de conversión esteroidea, quizás modificación de la circulación enterohepática.

La evidencia de la eficacia de Dioscorea en SVM es limitada. Un ensayo clínico empleando una crema de ñame para el tratamiento de los síntomas de la menopausia no mostró beneficios significativos.⁷⁵ Además, se ha probado que las cremas muchas veces no contienen ningún extracto de ñame, pues han sido adulteradas con esteroides no revelados, incluyendo estrógenos, progesterona y acetato de medroxi-progesterona (AMP). Debido al daño potencial que podría resultar de los adulterantes y a la falta de datos de eficacia, las cremas de ñame no se recomiendan para VMS. Nivel II.

El dong quai

Dong quai, también conocida como Angelica sinensis, Dang gui y Tang Kuei, es la raíz de la polymorpha Angelica Maxim var sinensis Oliv. Se ha utilizado como agente en la medicina tradicional china y como una panacea para quejas ginecológicas. El dong quai tiene fama de ser estrogénico, según los informes de sangrado uterino con su uso y sus efectos uterotrópicos en los estudios en ratas.⁷⁶ En estudios en humanos, sin embargo, no se ha encontrado ninguna evidencia de actividad estrogénica.

Dong quai no parece ser efectiva para SVM, y hay una serie de problemas de seguridad, incluyendo la posible fotosensibilización y anticoagulación, y la probable carcinogenicidad. Hirata y colegas⁷⁷ inscribieron 71 mujeres en un ECA con 4,5 g de dong quai por día o placebo. Después de 24 semanas, hubo diferencias en la frecuencia de SVM; las puntuaciones del índice de Kupperman; los niveles de FSH, LH y estradiol; el índice de maduración vaginal; y el grosor endometrial. Los críticos han señalado que la dosis fue mucho menor que en las formulaciones de la medicina tradicional china y que el dong quai no se utiliza solo, sino que debe ser administrado en conjunto con otros productos botánicos para promover las sinergias necesarias para el efecto terapéutico. (Consultese la información en combinación de productos botánicos.) Nivel de evidencia II.

Onagra

Oenothera biennis L es una planta rica en ácido linoléico y ácido gama-linoléico. Se recomienda el aceite de onagra (EPO) para una amplia gama de trastornos inflamatorios y autoinmunes, incluyendo alergias, eczema, artritis, neuropatía diabética, mastalgia/mastodinia y enfermedad inflamatoria del intestino irritable. Existe un único ensayo de EPO para la menopausia en el que 56 mujeres fueron asignadas al azar a 500 mg de EPO por día o placebo durante 6 meses. Solo 18 mujeres que tomaron EPO y 17 que tomaban placebo completaron la prueba. EPO ha demostrado ser ineficaz, en la disminución de los sofocos a 1.0 por día, mientras que se redujeron en un 2,6 por día con el placebo.⁷⁸ Nivel II de evidencia.

Linaza

La linaza o semillas de lino (Linum usitatissimum) es una rica fuente de lignanos, esteroides polifenólicos que, cuando actúa por la microbiota en el intestino, produce enterodiól y enterolactona, ambos esteroides débilmente estrogénicos. Los lignanos en linaza residen en las paredes celulares y no son biodisponibles sin extensa trituración. La harina de lino altamente refinado y harina de lino, pero no semillas de lino, son fuentes de lignanos en la dieta humana.

El aceite de linaza, una buena fuente de ácidos grasos poliinsaturados tales como ácido alfa-linolénico, no proporciona lignanos. En cuanto a la linaza, la harina y el aceite son seguros como alimentos. Pero hasta la fecha, las pruebas acumuladas de linaza no permiten apoyar su uso para SVM. Rocío y Williamson⁷⁹ revisaron la linaza como un remedio de la menopausia y se encontró un total de cinco estudios pertinentes que constan de al menos 437 con linaza y voluntarias como placebo, pero ninguno mostró un beneficio para la frecuencia o gravedad de los SVM más allá de placebo. Dentro de su opinión, Pruthi y colegas⁸⁰ mencionaron que se inscribieron 188 mujeres en un ensayo aleatorio utilizando una barra nutricional de linaza con 410 mg de lignanos o una barra de placebo durante 6 semanas. Aunque la puntuación de cambio de gravedad de los fogajes no fue significativa, 4,9 en el grupo linaza y 3,5 en el grupo de placebo ($P^{1/4}$ 0,29), los autores observaron una mejora significativa en la interferencia de los SVM con actividades de ocio. LeMay⁸¹ informó a cerca de la linaza como un eficaz remedio, ya que parecía tener una eficacia comparable a 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados (CEE) como algo positivo para controlar. Las puntuaciones del índice de Kupperman disminuyeron desde la línea de base por 24,2% ($p < 0,001$) y 32,7% ($p < 0,01$) para el lino y TH, respectivamente. El brazo de placebo no se incluyó en el estudio. Nivel de evidencia I.

Ginseng

Hay dos verdaderos ginsengs distintos de uso común: el *Panax ginseng*, también conocido como ginseng rojo asiático, coreano o chino, y el ginseng americano (*Panax quinquefolius*), a veces llamado ginseng blanco. Una tercera sustancia, el ginseng Siberia (*senticosus Acanthopanax* o *Eleutherococcus senticosus*), no es un verdadero ginseng, pero es un miembro de una familia de plantas estrechamente relacionada. Araliacea, que también incluye la zarzaparrilla.

Se han planteado algunos temas de seguridad, en particular cuando el ginseng se utiliza en las bebidas energéticas con otros estimulantes. Ginseng no parece ser eficaz para los SVM. En un estudio de un producto de propiedad

específica, G115, que se vende en los Estados Unidos como Ginsana⁸², 384 mujeres posmenopáusicas fueron asignadas al azar a G115 o placebo. Después de 16 semanas, las mujeres asignadas a G115 mostraron poco alivio general de los síntomas, pero los cambios no fueron estadísticamente significativos ($p < 0,1$) y correspondieron a mejoras en la depresión, el bienestar y las puntuaciones de salud, mas no en los SVM. Ginseng no tuvo efecto sobre la FSH, el estradiol, el grosor endometrial, el índice de maduración vaginal ni el pH vaginal. Kim y sus colegas midieron la frecuencia de los sofocos con ginseng rojo coreano frente a placebo y encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre grupos.⁸³ Un segundo estudio del mismo grupo⁸⁴ encontró que el ginseng mejoraba tanto el índice de Kupperman ($P^{1/4}$ 0,032), como puntuaciones de la escala de calificación de menopausia ($P^{1/4}$ 0,035), pero fallaron en concreto en afectar los puntajes de sofocos, ya sea dentro de la escala ($P^{1/4}$ 0,046 y $P^{1/4}$ 0,121, respectivamente). Estos resultados se resumen más adelante en una revisión de Kim y colaboradores.⁸⁵ Nivel I de evidencia.

Lúpulo

Las flores femeninas de lúpulo (*Humulus lupulus*), también llamadas conos de semillas o estróbilos, se utilizan en la cerveza, a menudo para añadir un sabor amargo o agrio a otros granos. La planta produce un flavonoide, 8-prenilnaringenina, que se dice tiene una mayor actividad estrogénica derivada de las isoflavonas de soja.

Pero la evidencia de lúpulo es limitada e inconsistente. Hay dos ensayos que utilizaron lúpulo para tratar los síntomas de la menopausia. El primero incluyó a 67 mujeres asignadas al azar a dos dosis estandarizadas de extracto de lúpulo (100 mg o 250 mg) o placebo.⁸⁶ El lúpulo de 100 mg era mejor que el placebo a las 6 semanas ($P^{1/4}$ 0,023), pero no a las 12 semanas ($P^{1/4}$ 0,086). La dosis de 250 mg no ofreció ninguna eficacia terapéutica sobre el placebo. En el segundo estudio,⁸⁷ eran 36 mujeres asignadas al azar a cualquiera de los dos tratamientos, lúpulo o placebo, durante 8 semanas y luego cruzadas durante 8 semanas adicionales de tratamiento alternativo.

Las medidas de resultado incluyeron las puntuaciones en el índice de Kupperman, valoración de la escala de menopausia, y una escala analógica multifactorial visual en la línea base, 8 y 16 semanas. Los investigadores informaron que no hubo reducción significativa en la escala de clasificación (P=0,06) en la menopausia después de 16 semanas. Nivel II.

Maca

(*Lepidium Meyenii* Walp, *Lepidium peruvianum* Chacón) es un alimento tradicional de América del Sur, es una raíz crucífera que crece exclusivamente en los Andes centrales peruanos a 12.000 a 14.000 pies de altitud. Se recomienda como tónico y adaptógeno, caracterizado como «ginseng peruano», y se utiliza, por consiguiente, para la fuerza y la resistencia, el rendimiento deportivo, la anemia y la fertilidad, y como afrodisíaco.

El mecanismo de acción hormonal de la maca en el macho y la hembra queda por esclarecer, pero se postula de ser modulador de la dinámica de esteroide-receptor sexual. Maca presenta un débil contenido de fitosteroles, beta-sitosterol, que también se encuentra en otros productos botánicos, tales como la palma enana americana, que a menudo se recomienda como un tratamiento para los problemas de próstata. Los extractos tanto metanólico como acuosos de maca exhiben actividad estrogénica *in vitro*, pero los estudios no han encontrado efectos estrogénicos *in vivo*.

En una revisión sistemática, solo cuatro estudios de maca fueron evaluables. Todos mostraron mejoras en puntajes de escala de Greene o índice de Kupperman del climaterio, pero todos eran de mala calidad, con un mal diseño de los ensayos, muestras muy pequeñas o presentación limitada de los informes de datos de los estudios. Por lo tanto, estos estudios no son suficientemente fuertes para apoyar el uso de la maca para SVM. Nivel de evidencia II.

Los ácidos grasos omega-3

Los suplementos de omega-3 contienen grasas poliinsaturadas, ácidos grasos, incluyendo los ácidos eicosapentaenoico (EPA), docosa-

hexaenoico (DHA) y alfa-linolénico. Los fosfolípidos, un componente principal de las células neuronales, contienen una alta prevalencia de ácidos grasos. Dos ensayos han evaluado omega-3 para SVM. En un ensayo de 8 semanas en 91 mujeres asignadas al azar con el placebo o suplemento omega 3- (dosis diaria total: EPA 1.100 mg DHA 150 mg), la frecuencia y la intensidad de SVM se ha mejorado significativamente con ácidos grasos omega-3 en comparación con placebo.⁸⁹ En un ensayo de 12 semanas, las mujeres se asignaron al azar en una proporción 1: 1 para los omega-3 (n=177) o placebo (n=178) y al mismo tiempo en 3: 3: 4 al yoga (n=107), ejercicio aeróbico (n=106) o su actividad física habitual (n=142).

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de SVM molestos con los omega-3 o el placebo. La dosis diaria total de omega-3 EPA era 1.275 mg; DHA, 300 mg; y otra variedad de omega-3, 270 mg.⁹⁰ Nivel de evidencia II.

Corteza de pino

La corteza del pino mediterráneo (Pinus pinaster) sirve como una fuente de proantocianidinas, el mismo grupo de compuestos que se encuentran en las semillas de uva. Las proantocianidinas derivadas de la corteza de pino son promovidas como antioxidantes y son vendidas bajo el nombre de marca registrada Pycnogenol.

Tres ensayos evaluaron Pycnogenol para los síntomas menopáusicos, pero ninguno incluyó medidas detalladas de SVM. El primero asignó al azar 200 mujeres a 200 mg o placebo;⁹¹ con 175 completaron, y 155 proporcionaron datos completos. Utilizando el Cuestionario de Salud de la Mujer, los investigadores informaron mejoras significativas en todos los dominios de escala, incluyendo uno perteneciente a los síntomas de SVM. En otro ensayo, 38 mujeres con 100 mg de Pycnogenol al día durante 8 semanas mostraron una mayor mejoría en los SVM, comparadas con un grupo paralelo (no aleatorio) de 32 mujeres sin tratar.⁹² En un tercer grupo, 170 mujeres perimenopáusicas se asignaron al azar a 30 mg dos veces al día con Pycnogenol o placebo con 156 mujeres; 78 mujeres en cada brazo completaron el estudio.⁹³ Después de 12 semanas, los

síntomas habían mejorado significativamente con el tratamiento, en comparación con el placebo, basándose en los resultados de los puntajes vasomotores del Women's Health Questionnaire ($P < 0,05$) y el total de las puntuaciones del índice de Kupperman ($P < 0,05$).

Estos estudios sugieren que el Pycnogenol puede ofrecer beneficios en el alivio de los síntomas, pero los datos hasta hoy no son de suficiente calidad para documentar el grado de beneficio terapéutico y la dosis efectiva no se ha determinado aún. El Pycnogenol es posiblemente seguro, pero la seguridad de otra corteza de pino no se puede asegurar. Nivel de evidencia II

El extracto de polen

Un extracto patentado, hecho de flor de polen, Relizen, se ha introducido recientemente en los Estados Unidos. Este producto ha estado disponible en la Unión Europea (UE) desde 1999 y se vende bajo los nombres de marca Serelys, Femal y Femalem. Sus componentes son el extracto citoplasmático de polen (GC Fem) y el extracto de pistilo (PI 82), y según la propuesta de mecanismo de acción se dice que es antioxidante y antiinflamatorio.

El producto actual contiene 40 mg de GC el Fem y 120 mg de PI 82. Anteriores formulaciones vendidas en EE. UU. también contenían vitamina E. El fabricante dice que no hay polen en el producto y que es seguro para personas con alergia al polen.

Los estudios *in vitro* y en animales encontraron que el extracto de polen no se une específicamente a receptores de estrógeno y no tiene actividad estrogénica⁹⁴ (Prof. Dr. Eduardo Muñoz, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, VivaCell Biotecnología GmbH. Datos no publicados, 2012).

Solo hay un ECA pequeño de los extractos de polen en la menopausia.⁹⁵ Sesenta y cuatro mujeres posmenopáusicas fueron asignadas al azar, con los datos reportados para 53 participantes que finalizaron. Después de 3 meses y en comparación con placebo, una reducción significativa en SVM fue vista en la Menopause Rating Scale, MRS, (65% vs. 38% informaron

reducciones) y los registros diarios (27% mayor reducción con el tratamiento). La Menopause Rating Scale evidencia mejoras significativas en otros parámetros de calidad de vida en el grupo de extracto de polen ($P < 0,031$). Pero son necesarios más estudios. Evidencia nivel II.

Puerperia

Pueraria mirifica, también conocida como kwao krua, es una planta que se encuentra en Tailandia del norte y el noreste y en Myanmar. Se estima que la planta contiene 8% a 10% de isoflavonas en peso seco.

Dos pequeños estudios informaron los efectos de *puerperia* en síntomas de la menopausia, pero tampoco incluyeron medidas específicas de SVM. En un estudio, 52 mujeres histerectomizadas, sintomáticas, se asignaron al azar y a 25 mg o 50 mg de P mirifica por día, y fueron seguidos por 6 meses. No se incluyó placebo. En la Escala Climatérica de Greene, las puntuaciones de línea de base fueron $24,19 \pm 9,11$ y $23,19 \pm 7,89$, respectivamente.

Después de 3 meses de tratamiento, las puntuaciones fueron $17,92 \pm 10,40$ dosis baja y $15,35 \pm 8,44$ ($P = 0,332$) para la dosis alta.

Después de 6 meses, las puntuaciones fueron $14,08 \pm 10,30$ de la dosis baja y $12,46 \pm 6,38$ ($P = 0,500$) para la dosis alta.⁹⁶ No se observaron efectos adversos significativos en ninguna de las dosis. En un segundo estudio, 71 mujeres se asignaron al azar a 50 mg de P mirifica en bruto o 0,625 mg de EEC, con o sin 2,5 mg de MPA, dependiendo de si tenían útero intacto.⁹⁷

Se informó que finalizaron 60, pero le faltaban detalles. Los investigadores afirmaron que ambos tratamientos fueron realizados igualmente bien y que tanto las medidas de estradiol, FSH y LH, como las del mirifica P y grupos de EEC fueron similares. La falta de un brazo de placebo y la mala comunicación de los datos de ambos estudios son limitaciones. Nivel de evidencia II.

Ruibarbo Siberiano (*Rheum raphonticum*)

Se utiliza como un alimento y como planta medicinal para el estreñimiento, la diarrea y

otros problemas gastrointestinales. Tiene cualidades laxantes que son similares a los extractos de plantas *Senna*. Dos hydrostilbenes que se encuentran en el ruibarbo, rhapontigenin y desoxyrhapontigenin tienen afinidad de unión muy débil para RE-alfa, pero presentan mayor afinidad por RE-beta. Los estudios *in vitro* e *in vivo* apoyan la hipótesis de que los hydrostilbenes en el ruibarbo actúan como moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) con actividad agonista/antagonista.⁹⁸

Una preparación comercial única de extracto de ruibarbo, la cual se ha utilizado en Alemania durante más de 20 años, fue introducida en los Estados Unidos y se vende como Estrovera. El producto contiene un extracto patentado llamado «raponticina» o «Extract ERr 731».

Un estudio evaluó este producto para los síntomas menopáusicos, pero no incluyó medidas detalladas de SVM. Heger y colegas⁹⁹ asignaron al azar a 109 mujeres sintomáticas perimenopáusicas un comprimido con recubrimiento entérico de ERr 731 (n¹/454) o placebo (n¹/455) al día durante 12 semanas. Solo 7 de 55 mujeres aleatorizadas a placebo (12,7% tasa de retención) y 39 de 54 mujeres asignadas al azar al tratamiento activo completaron el ensayo.

Dado el pequeño número de mujeres que completaron el estudio, es probable la poca potencia estadística. No obstante, los investigadores informaron que por 12 semanas, la puntuación total de la Menopause Rating Scale, MRS, y cada uno de los síntomas dentro de esta escala, mejoró significativamente en el grupo de tratamiento activo frente a placebo ($p < 0,0001$).

El fabricante tiene datos de seguridad a largo plazo recogidos de perros Beagle y afirma que no se han visto resultados hematológicos anormales o tendencias metabólicas, incluso a alta dosis.¹⁰⁰

Datos de seguridad humana se obtuvieron de un grupo de 23 mujeres seguidas durante 48 semanas, 20 de los cuales completaron un período de observación de 96 semanas. Pocos eventos adversos fueron reportados.¹⁰¹

Se necesita evidencia adicional sobre la eficacia y la seguridad para su uso en SVM. Evidencia nivel II.

Combinación de remedios botánicos

La combinación de remedios botánicos se utiliza con frecuencia por los profesionales de la medicina a base de hierbas, con mayor frecuencia alguna variación en una formulación botánica múltiple es recomendada en la medicina tradicional china. Las combinaciones, se dice, ofrecen mejores resultados debido a la complejidad y variedad de los síntomas relacionados con la menopausia. Si esto suena lógico, no obstante está en duda, debido a un agente, el estrógeno, que efectivamente mitiga la mayoría, si no todos, los síntomas de la menopausia.

En cambio las combinaciones botánicas, aunque profieren mejor alivio de síntomas, son difíciles de evaluar, dada la complejidad de las formulaciones, el potencial de eventos adversos y la dificultad en la predicción de las interacciones fármaco-hierba. Las combinaciones botánicas enumeradas se han probado en al menos un ensayo clínico publicado. La mayoría de los ensayos referenciados adolecen de los mismos tipos de problemas metodológicos indicados anteriormente en cuanto a los remedios botánicos como agente único. Evidencia de nivel II.

Vitaminas

Tres ensayos muestran una variación de evidencias para la vitamina E en SVM. En un ensayo cruzado, se asignó al azar a 120 mujeres a 4 semanas de vitamina E (800 IU) seguida de placebo o viceversa.¹¹⁵ Aunque hubo una disminución subjetiva de SVM con la vitamina E, la reducción fue solamente por cerca de un sofoco por día. Los autores concluyeron que esto no fue clínicamente significativo.

Sin embargo, en otro estudio cruzado de 50 mujeres posmenopáusicas que compara 4 semanas de vitamina E (400 IU) seguida de placebo o viceversa se vio una mayor reducción de la frecuencia de sofocos, de aproximadamente dos sofocos por día ($P < 0,0001$), y la severidad de estos también disminuyó ($P < 0,0001$) con vitamina E.¹¹⁶

En un tercer ensayo, 115 mujeres se asignaron al azar a la vitamina E o gabapentina con una reducción significativamente mayor en SVM

con gabapentina. Treinta y cinco por ciento del grupo de la vitamina E abandonaron la investigación, debido a la falta de evidencia de eficacia. Evidencia de nivel I.¹¹⁷

La evidencia de otros suplementos vitamínicos es mixta. Un suplemento multivitamínico y mineral se estudió en un estudio doble ciego, ensayo aleatorizado, controlado con placebo de 99 mujeres, 70 de las cuales completaron el estudio. A los 3 meses, no hubo diferencia significativa en SVM entre grupos.¹¹⁸ En otro estudio de 46 mujeres, con 5mg al día de vitamina B9 (ácido fólico) durante 4 semanas, se encontró que los SVM se reducen significativamente más que con el placebo.¹¹⁹

Se necesitan ensayos adicionales para tratar de replicar estos resultados en muestras más diversas y más grandes. Evidencia nivel II.

Terapias de medicamentos

Una sal de paroxetina en dosis bajas (7,5 mg / d) es el único fármaco no hormonal aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los SVM de moderados a severos de la menopausia, con mejoras encontradas en la frecuencia y la gravedad de los SVM hasta 24 meses y mejoras en la interrupción del sueño sin efectos negativos sobre la libido o la ganancia de peso.¹²⁰ Evidencia nivel I.

Muchos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), junto con la gabapentina y la clonidina, han sido probados y muestran un cierto grado de eficacia en la menopausia sintomática de la mujer. El inicio de acción es rápido, generalmente en dos semanas.

Los ensayos clínicos realizados para la aprobación de la FDA se evalúan para determinar la significancia sobre el placebo a las 4 semanas y 12 semanas, y la persistencia es evaluada entre las 12 y las 24 semanas. Nivel I-II de evidencia.

La evidencia limitada sugiere que la TH en la menopausia es más efectiva que los agentes no hormonales en la reducción de la frecuencia y la gravedad de los sofocos. ECAs cabeza a cabeza son limitados, con comparaciones entre ellos

que incluyen diversos tipos, dosis y vías de administración con agentes no hormonales.^{10, 121-124} Un estudio¹²¹ informó que 75 mg por día de venlafaxina fueron tan eficaces como una baja dosis de estradiol oral de 0,5 mg por día. En este ECA, el estradiol oral redujo la frecuencia de los sofocos en un 2,3 más por día que el placebo ($P < 0,001$), mientras que la venlafaxina los redujo en un 1,8 más por día que el placebo ($P^{1/4}0,005$). Sin embargo, este ensayo no permitió la escalada de dosis, en la que se esperaría que el estradiol proporcionaría 77% en la mejora de los sofocos en promedio.¹²⁵ Evidencia de nivel II.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y epinefrina.

En los meta-análisis, un análisis combinado^{10,126-128} en una revisión de Cochrane,¹²⁴ se centró en pruebas en las supervivientes de cáncer, proporciona evidencia de que los ISRS y los IRSN son asociados con leves mejorías en síntomas moderados en las mujeres posmenopáusicas, sin importar si la menopausia es natural o quirúrgica. Los comentarios están limitados por variabilidad en los criterios de inclusión, la población analizada, la dosificación, la duración del tratamiento y los resultados de la prueba. Aquellos con estadísticamente significativas en los sofocos en estudios grandes, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de mujeres sintomáticas incluyen la paroxetina, el escitalopram, el citalopram, la venlafaxina y la desvenlafaxina. La reducción de los sofocos varía del 25% al 69%, con mejoras en la frecuencia y la severidad de los fogajes del 27% al 61%. Resultados menos consistentes se han visto con sertralina y fluoxetina. (Tendencia estadísticamente no significativa hacia la mejora en los fogajes).^{10,130-134} Nivel I-II de evidencia.

Las contraindicaciones para los ISRS y los IRSN incluyen síndrome neuroléptico previo, síndrome de la serotonina (cuidado de la posible sinergia con otros medicamentos) y uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa. Hay que tener con las pacientes con la enfermedad bipolar, convulsiones no controladas, hígado o riñón insuficiente, hiponatremia no controlada o mal controlada, hipertensión,

uso concurrente de otros ISRS o IRSN, o polimorfismos relevantes en las vías enzimáticas del citocromo P450.

Para las mujeres que usan tamoxifeno, la coadministración de los ISRS puede dar lugar a la inhibición de CYP2D6 (la enzima que convierte tamoxifeno en su metabolito más activo, endoxifeno). La más potente inhibición de CYP2D6 se produce con paroxetina y fluoxetina, por lo que estos se deben evitar en las usuarias de tamoxifeno.

Opciones más seguras incluyen venlafaxina o desvenlafaxina (IRSN) o escitalopram o citalopram (ISRS). Advertencias de caja negra incluyen pensamientos suicidas poco comunes dentro de los primeros meses.

Los posibles riesgos reportados incluyen el riesgo de aumento de fractura ósea^{135,136} (informes de pérdida de masa ósea y fractura mixta); IRSN puede producir náuseas o mareos significativos, lo que mejora después de 1 a 2 semanas.

Se sugirió la dosificación de la sal de paroxetina de 7,5 mg por día; para paroxetina, 10 a 25 mg por día; para el escitalopram, 10 y 20 mg por día; para citalopram, 10 a 20 mg por día; para desvenlafaxina, 100 a 150 mg por día; y para la venlafaxina, 37,5 a 150 mg por día.

Gabapentinoides

La gabapentina es un fármaco antiepiléptico aprobado por la FDA, usado para neuropatía diabética y neuralgia posherpética. En múltiples ensayos, 900 mg (300 mg 3x día) mejoran la frecuencia y la gravedad de los SVM.^{137,138} Los eventos adversos incluyen mareos, inestabilidad y somnolencia en la primer semana (en comparación con placebo), lo que mejora en la semana 2 y vuelve a la línea de base a la semana 4. El gabapentin de liberación prolongada en la dosificación asimétrica de 1.800 mg por día ha demostrado ser eficaz, pero no ha sido aprobado por FDA para SVM. Las dosis más altas de la gabapentina (tituladas a 2.400 mg/d) fueron tan eficaces como los estrógenos (CEE 0,625/d) en la reducción de las puntuaciones de gravedad de fogajes en un ensayo controlado con placebo.

Sin embargo, los eventos adversos de la gabapentina en esta dosis incluyen mareos, do-

lor de cabeza y desorientación, por lo que la efectividad fue limitada.¹²³ La gabapentina puede ser una buena opción para las mujeres con el sueño perturbado por los SVM, porque la somnolencia es un evento adverso. La pregabalina es eficaz en el alivio de los fogajes, pero esta es menos bien estudiada. Evidencia de nivel I.¹³⁹

Las advertencias de caja negra para gabapentina y pregabalina incluyen infrecuentes pensamientos o conductas suicidas.

Eventos adversos incluyen somnolencia, mareos y trastornos del equilibrio o de la coordinación.

La pregabalina puede afectar la memoria o la concentración.

La dosificación sugerida para la gabapentina es de 900 mg por día, a 2.400 mg por día, y para la pregabalina, 150 a 300 mg por día.

La clonidina

La clonidina es un agonista adrenérgico alfa-2 activo a nivel central que ha mostrado ser ligeramente más eficaz que placebo¹⁰ pero menos eficaz que ISRS, IRSN y gabapentin.^{10,124}

Sin embargo, se utiliza con poca frecuencia debido a eventos adversos, incluyendo hipotensión, mareos, dolor de cabeza, boca seca, mareos, sedación y estreñimiento. El cese repentino puede conducir a elevaciones significativas de la presión arterial. Nivel II de evidencia.

Otros tratamientos

Acupuntura

La acupuntura es un componente tradicional de la medicina china en la que agujas finas se insertan en la piel en puntos clave en el cuerpo para equilibrar el flujo de energía o chi. La acupuntura *Sham* es un tratamiento con placebo con agujas insertadas en puntos no vinculados en el cuerpo o el uso de agujas especiales que no perforan la piel.

Sobre la base de un cuerpo considerable de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas^{140,141} y una revisión 2013 Cochrane concluyen¹⁴² que, aunque la acupuntura es superior a ningún tratamiento o una lista de espera de control,¹⁴³⁻¹⁴⁷ no es superior a la Sham.¹⁴⁸⁻¹⁵⁴ Una revisión 2015 y

su metaanálisis concluyeron que la acupuntura es eficaz en la reducción de la frecuencia de SVM y su gravedad, así como en la mejora de la calidad de vida y aspectos psiquiátricos, somáticos y urogenitales de la Menopause Rating Scale (MRS).¹⁵⁵ Sin embargo, un metaanálisis del 2015 de ensayos combinados que compararon la acupuntura con ensayos de la acupuntura simulada (Sham) comparó la acupuntura con los controles en lista de espera, y también se incluye un ensayo de 2014 en el que el tamaño del efecto de reducción de frecuencia de SVM fue el más grande entre todos los estudios que compararon la acupuntura Sham.¹¹⁴

La mayoría de los ensayos que compararon la acupuntura con la acupuntura simulada no encontraron ninguna diferencia significativa en la frecuencia o gravedad de los SVM entre los dos tratamientos, mientras que la mayoría de los ensayos utilizando una lista de espera control encontraron que la acupuntura reduce la frecuencia y gravedad de SVM. Existe un considerable debate sobre cuál es el adecuado grupo de control en los estudios de acupuntura.

Algunos¹⁵⁵ han sugerido que el toque ligero de la piel durante la acupuntura simulada podría inducir una «respuesta al toque límbico» que puede inducir la liberación de endorfinas beta, un mecanismo que se ha implicado en SVM.¹⁵⁶ En general, sin embargo, la punción en los puntos de acupuntura no parece reducir la frecuencia de SVM o intensidad independientemente del contacto superficial de una aguja simulada.

La acupuntura no puede ser recomendada para el tratamiento de la SVM. Evidencia de nivel I.

Bloqueo del ganglio estrellado

Nuevas evidencias sugieren que el bloqueo del ganglio estrellado (SGB), un tratamiento de anestesia ampliamente utilizado para el manejo del dolor, es un tratamiento prometedor para SVM, pero se necesitan ensayos más grandes. El ganglio estrellado es una estructura neuronal bilateral situada en la región de C6-T2 de la columna vertebral cervical anterior y puede ser bloqueado de forma segura a través de inyección de anestésico local por imagen guiada (por ejemplo, bupivacaína) en el nivel C6.

El mecanismo exacto de acción de SGB en SVM es poco claro. Los eventos adversos, tales como convulsiones o un sangrado transitorio, ocurren muy rara vez.¹⁵⁷ Los eventos adversos incluyen dolor con la inyección y hematomas transitorios en el lugar de la inyección. Cuatro estudios de etiqueta abierta no controlada mostraron que SGB reduce los SVM, con efectos que van de una reducción de 45% a 90% 6 semanas a varios meses después de bloqueo.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ Ha habido un estudio aleatorizado, controlado de SGB activo con bupivacaína versus un procedimiento simulado que involucra la inyección de solución salina por vía subcutánea en mujeres con menopausia natural o quirúrgica (N¹/440).¹⁶² Después de 6 meses de seguimiento, no hubo efecto significativo del SGB en la frecuencia global de SVM. Sin embargo, se redujo significativamente la frecuencia SVM subjetivos muy graves y moderados de los y la intensidad de SVM entre las mujeres tratadas con SGB en comparación con el grupo control simulado. La frecuencia de SVM fisiológicos, medida con monitores ambulatorios de conductancia de la piel, se redujo 21% desde el inicio hasta 3 meses en el grupo de SGB, mientras el grupo de control simulado no mostró ninguna reducción. Ninguna de las participantes en el estudio experimentaron acontecimientos adversos.

Los resultados sugieren que un SGB podría ser un tratamiento no hormonal efectivo para SVM moderada a muy grave, pero se necesitan estudios más amplios. Evidencia nivel II.

Rangos de dosificación sugerida para terapias de medicamentos no hormonales

ISRS

Paroxetina 7,5 mg de sal dosis única, sin la titulación necesaria.

Paroxetina 10-25 mg/d. Comience con 10 mg/día.

Citalopram 10-20 mg/d. Comience con 10 mg/día.

Escitalopram 10-20 mg/d. Comience con 10 mg/día (para las mujeres sensibles o mayores, comenzar con 5 mg/d para la titulación; pero para esta dosis no se ha probado la eficacia).

IRSN

Desvenlafaxina 100-150 mg/d. Comience con 25-50 mg/día y titular por esa cantidad cada día. La venlafaxina 37,5 a 150 mg/d. Comience con 37,5 mg/día.

Gabapentinoids

Gabapentina 900-2,400 mg/d. Comience con 300 mg por la noche, a continuación, añadir 300 mg por la noche, y luego una dosis de 300 mg por separado en la mañana (empiece con 100 mg si está preocupado acerca de la sensibilidad).

Pregabalina 150-300 mg/d. Abreviaturas: IRSN, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

La calibración de las oscilaciones neurales

En un estudio no controlado, 14 mujeres mostraron una significativa reducción en la frecuencia y severidad de los SVM después de la administración de una intervención dirigida a la calibración automática de onda cerebral.¹⁶³ La técnica, denominada de alta resolución, relacional, reflejo electroencefálico basado en resonancia (HIRREM), tiene como objetivo reducir los aumentos relacionados con SVM en las amplitudes de alta frecuencia de la actividad eléctrica cerebral. No obstante, HIRREM no es recomendada para el tratamiento de SVM debido a la falta de ensayos controlados. Evidencia de nivel III.

Intervención quiropráctica

Hasta la fecha, no ha habido pruebas clínicas de intervenciones quiroprácticas para SVM, y los estudios epidemiológicos disponibles desde los datos de la encuesta no muestran ninguna asociación entre el uso de dichas intervenciones y SVM.¹⁶⁴ Las intervenciones quiroprácticas no se recomiendan para el tratamiento de SVM. Evidencia de nivel III.

Recomendaciones

Estas recomendaciones se basan en la evidencia revisada. Debido a que la mayoría de los ensayos tuvieron una duración entre 8 y 24 semanas, los datos sobre el uso a largo plazo son limitados.

Consideraciones al suspender o cambiar de terapias:

Las pruebas de ensayos farmacéuticos relativamente a corto plazo (por ejemplo, 8-12 semanas) sugieren que hay un retorno de los SVM cuando se interrumpe el tratamiento. Sin embargo, no hay datos disponibles sobre los efectos potenciales de la retirada de los ISRS o IRSN después de un período de 2 a 3 años cuando se utiliza para SVM en mujeres no deprimidas.

Pruebas similares no están disponibles en ensayos de intervención no farmacológicos, y no hormonales.

Recomendados no farmacéuticos:

Dos terapias mente-cuerpo tienen evidencia de nivel I que muestran eficacia en aliviar los SVM: la terapia cognitivo-conductual de acuerdo a los protocolos MENOS 1 y MENOS 2 e hipnosis clínica de acuerdo con el protocolo Elkins. Estas son terapias relativamente libres de riesgo. Las mujeres pueden necesitar educación y ayuda al sopesar los beneficios potenciales contra las barreras, tales como el compromiso de tiempo y las dificultades para encontrar adecuados proveedores acreditados.

Farmacéuticos recomendados

Terapias farmacológicas no hormonales efectivas incluyen la baja dosis aprobada por la FDA de sal de paroxetina en 7,5 mg/día y el uso no aprobado de otros antidepresivos (ISRS y IRSN), gabapentina o pregabalina, y clonidina.

Para todas las terapias, la dosis más baja debe probarse primero y ajustarse según sea necesario para evitar o reducir al mínimo los eventos adversos. El inicio de acción es rápido, generalmente en 2 semanas.

Con titulación, estos agentes son generalmente bien tolerados. Las contraindicaciones incluyen hipersensibilidad o anteriores reacciones adversas a esos medicamentos. Los SVM a menudo mejoran con el tiempo, y las pruebas limitadas de los ensayos clínicos sugieren que la terapia no hormonal se disminuya gradualmente a lo largo 1 a 2 semanas para evitar los síntomas de abstinencia de drogas.

No hay recomendaciones claras que se puedan darse para la eficacia de una terapia de prescripción no hormonal sobre otra porque hay pocas pruebas y ensayos de eficacia y comparación cabeza a cabeza y los ensayos tienen variabilidad en el número y la gravedad de los sofocos.

La elección de la terapia depende de la eficacia previa y la tolerancia, la historia de la paciente, el perfil de los eventos adversos, los medicamentos administrados conjuntamente o beneficio de un evento adverso como la somnolencia (gabapentina), la coexistencia de un estado de trastorno de ánimo, si los sofocos molestos durante el día o la noche, la sensibilidad a los medicamentos, la tolerancia de las pacientes a efectos adversos potenciales, la prueba farmacogenética y la preferencia de la paciente.

La terapia debe ser cuidadosamente evaluada de manera regular (por ejemplo, cada 6 a 12 meses) porque los datos sobre el uso a largo plazo están limitados.

Recomendar con precaución

Algunas terapias tienen el nivel II de evidencia que sugiere que pueden ser beneficiosas para aliviar los SVM: pérdida de peso, atención plena basada en la reducción del estrés, los derivados de S-equol de extractos de isoflavonas de soja y bloqueo del ganglio estrellado. Estudios adicionales de estas terapias están garantizados.

Las mujeres son propensas a ser capaces de acceder a programas de pérdida de peso y programas de reducción de estrés basados en la atención dentro de sus comunidades. Las mujeres pueden necesitar educación y la ayuda frente a barreras de tiempo y costo en relación con los beneficios potenciales. Estas terapias no pueden ser mejores para las mujeres con SVM graves o para las que buscan un alivio inmediato.

En las mujeres posmenopáusicas con síntomas ligeros a moderados, con fogajes molestos, los derivados de S-equol de las isoflavonas pueden ser una opción razonable, siempre y cuando no haya antecedentes de intolerancia o alergia a la soja. Si una mujer responde a la suplementación S-equol, el tratamiento puede

continuar con el seguimiento de eventos adversos; si una mujer no responde después de 12 semanas, otras opciones de tratamientos deben ser discutidas. Fogajes muy severos serán aliviados de manera más eficaz con las terapias de prescripción. La toma de decisiones compartida es valiosa en este ajuste.

En general, aunque se reportaron beneficios de un solo ensayo que investigaba un extracto del fitoestrógeno de la planta de ruibarbo (ERR 731) y un suplemento equol (SE5-OH), los datos eran insuficientes para permitir la determinación de si cualquier otro tipo de producto fitoestrógeno tenía efectos significativos en los SVM.⁶⁷

El bloqueo del ganglio estrellado puede ser una opción para algunas mujeres.

- *No recomendar en este momento*

Varias terapias tienen nivel II o menor de evidencia que demuestra que es poco probable que sean benéficas en el alivio de SVM: suplementos de venta libre y terapias a base de plantas (incluyendo el cohosh negro, Crinum, Dioscorea, dong quai, onagra, semillas de lino, ginseng, lúpulo, la maca, omega-3, corteza de pino, extracto de polen, puerperia, ginseng siberiano, y la administración de suplementos vitamínicos, así como la relajación, la calibración de las oscilaciones neurales y la intervención quiropráctica. Hasta que la evidencia adicional de ensayos bien controlados esté disponible, estos tratamientos no se deben recomendar para SVM.

- *No recomendar en este momento*

Algunas terapias aparecen libre de riesgo, pero no cuentan con ninguna evidencia que pruebe sus efectos sobre la SVM, y su uso puede llevar a un retraso en la opción de tratamientos más apropiados y eficaces. Estos incluyen las técnicas de refrigeración y la evitación de «disparadores». La investigación de estas recomendaciones se justifica.

- *No recomendar en este momento*

Varias terapias tienen el nivel I de evidencia que muestra que son poco probables para aliviar los SVM de la menopausia: el ejercicio, el

yoga, el ritmo de la respiración y la acupuntura. Aunque hay muchos beneficios para la salud asociados con estos tratamientos, es probable que los intentos de usar estas terapias retrasen la recepción de terapias más apropiadas y eficaces. En mujeres sintomáticas, tales retrasos deben evitarse teniendo en cuenta la asociación de SVM con otros síntomas y la calidad de vida en general. El ejercicio, el yoga, y el ritmo de la respiración no deben ser recomendados para el alivio de los SVM.

Grupo asesor de la Declaración de posición

Janet Carpenter, PhD, RN, FAAN,
Chair Indiana University School
of Nursing, Indianapolis, IN
No manifiesta conflictos de interés

Margery L.S. Gass, MD, NCMP The North
American Menopause Society, Mayfield Heights,
OH No manifiesta conflictos de interés

Pauline M. Maki, PhD University of Illinois at
Chicago, Chicago, IL Consultant/Advisory Board
or Review Panel: Abbott, Pfizer, Noven

Katherine M. Newton, PhD
Group Health Research Institute, Seattle, WA
No relevant financial relationships
JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP
University of Virginia Health System,
Charlottesville, VA
Consultant/Advisory Board or Review Panel:
Pfizer, Noven,
Therapeutics MD
Grant/research support: Therapeutics MD

Maida Taylor, MD, MPH
University of California San Francisco, San
Francisco, CA
Consultant/Advisory Board or Review Panel:
Chemo Spain
Speakers Bureau: Shionogi

Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med)
The North American Menopause Society, Mayfield
Heights, OH Consultant/Advisory Board or
Review Panel:
Pharmavite, PulseNMore
NAMS 2014-2015 Board of Trustees

Pauline M. Maki, PhD (President)
University of Illinois at Chicago, Chicago, IL
Consultant/Advisory Board or Review Panel:
Abbott, Noven, Pfizer

Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP
(President-Elect)
The Reading Hospital, Reading, PA
No manifiesta conflictos de interés
Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG, NCMP
(Treasurer) University of Florida College of
Medicine, Jacksonville, FL Consultant/Advisory
Board: Actavis, Bayer, Merck
Grant/Research Support: Bayer, TherapeuticsMD
Royalties/Patents: UpToDate

Marla Shapiro, MDCM, CCFP, MHSc, FRCP(C),
FCFP, NCMP (Secretary)
University of Toronto, Toronto, ON
Consultant/Advisory Board: Actavis, Amgen,
GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer
Speaker's Bureau: Amgen, Merck, Novartis, Novo
Nordisk, Pfizer. Other: healthandbone.ca

Jan L. Shifren, MD, NCMP (Immediate Past
President) Harvard Medical School, Boston, MA
Royalties/Patents: UpToDate

Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med) (Medical
Director) The North American Menopause Society,
Mayfield Heights, OH Consultant/Advisory
Board: Pharmavite, PulseNMore Howard N.
Hodis, MD University of Southern California,
Los Angeles, CA
No manifiesta conflictos de interés

Sheryl A. Kingsberg, PhD
Case Western Reserve University School of
Medicine
Cleveland, OH
Consultant/Advisory Board: Emotional Brain,
Endoceutics,
Novo Nordisk, Nuelle, Palatin, Pfizer, Shionogi
Sprout, SST, Teva, Trimel Biopharm, Viveve

James H. Liu, MD
Case Western Reserve University School of
Medicine, Cleveland OH Consultant/Advisory
Board or Honoraria: Ferring, Nora, Noven, Decile
Ten, Huntworth Health North America
Patent Litigation Consulting: Actavis

Katherine M. Newton, PhD
Group Health Research Institute, Seattle, WA
Grant/Research Support: Integrated Diagnostics
Stock/Ownership: Microsoft
Gloria Richard-Davis, MD, FACOG
University of Arkansas Medical Sciences, Little
Rock, AR
Consultant/Advisory Board: Pfizer

Nanette Santoro, MD
University of Colorado School of Medicine,
Aurora, CO
Grant/Research Support: Bayer
Stock/Ownership: Menogenix

Lynnette Leidy Sievert, BSN, PhD
University of Massachusetts, Amherst, MA
No manifiesta conflictos de interés Isaac Schiff,
MD (Ex Officio)
Harvard Medical School, Boston, MA
No relevant financial relationships
Reference Librarian

Caitlin Pike, MLS, AHIP
Indiana University-Purdue University Library,
Indianapolis, IN
No relevant financial relationships
NAMS Staff

Penny Allen
No manifiesta conflictos de interés

Referencias

68. Kruse SO, Löhning A, Pauli GF, Winterhoff H, Nahrstedt A. Fukinic and piscidic acid esters from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the in vitro estrogenic activity of fukinic acid. *Planta Med* 1999; 65: 763-764.
69. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003; 44 (suppl 1): S9-S20.
70. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007244.
71. Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13: 678-691.
72. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, et al. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008; 15: 628-638.
73. Jenny M, Wondrak A, Zvetkova E, et al. *Crinum latifolium* leave extracts suppress immune activation cascades in peripheral blood mononuclear cells and proliferation of prostate tumor cells. *Sci Pharm* 2011; 79: 323-335.
74. Wu WH, Liu LY, Chung CJ, Jou HJ, Wang TA. Estrogenic effect of yam ingestion in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 235-243.
75. Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K. Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 2001; 4: 144-150.
76. Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, Samperi S, Occhiuto F. Estrogenic activity of standardized extract of *Angelica sinensis*. *Phytother Res* 2006; 20: 665-669.
77. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997; 68: 981-986.
78. Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, et al. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994; 308: 501-503.
79. Dew TP, Williamson G. Controlled flax interventions for the improvement of menopausal symptoms and postmenopausal bone health: a systematic review. *Menopause* 2013; 20: 1207-1215.
80. Pruthi S, Qin R, Terstreip SA, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause* 2012; 19:48-53.
81. Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest JC. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 495-504.
82. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a

- double-blind, placebo-controlled trial. Swedish Alternative Medicine Group. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19: 89-99.
83. Kim HS, Yoon YJ, Lee JM, et al. A clinical study on the effect of red ginseng for postmenopausal hot flushes. *J Orient Obstet Gynecol* 2009; 22: 132-139.
 84. Kim SY, Seo SK, Choi YM, et al. Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Menopause* 2012; 19: 461-466.
 85. Kim MS, Lim HJ, Yang HJ, Lee MS, Shin BC, Ernst E. Ginseng for managing menopause symptoms: a systematic review of randomized clinical trials. *J Ginseng Res* 2013; 37: 30-36.
 86. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 2006; 54: 164-175.
 87. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine* 2010; 17: 389-396.
 88. Lee MS, Shin BC, Yang EJ, Lim HJ, Ernst E. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Maturitas* 2011; 70: 227-233.
 89. Lucas M, Asselin G, Me'rette C, Poulin MJ, Dodin S. Effects of ethyleicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause* 2009; 16: 357-366.
 90. Cohen LS, Joffe H, Guthrie KA, et al. Efficacy of omega-3 for vasomotor symptoms treatment: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014; 21: 347-354.
 91. Yang HM, Liao MF, Zhu SY, Liao MN, Rohdewald P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 978-985.
 92. Errichi S, Bottari A, Belcaro G, et al. Supplementation with Pycnogenol improves signs and symptoms of menopausal transition. *Panminerva Med* 2011; 53(3 suppl 1): 65-70.
 93. Kohama T, Negami M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Reprod Med* 2013; 58: 39-46.
 94. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19: 825-829.
 95. Winther K, Rein E, Hedman C. Femal a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric* 2005; 8: 162-170.
 96. Virojchaiwong P, Suvithayasiri V, Itharat A. Comparison of Pueraria mirifica 25 and 50mg for menopausal symptoms. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 411-419.
 97. Chandeying V, Sangthawan M. Efficacy comparison of Pueraria mirifica (PM) against conjugated equine estrogen (CEE) with/without medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of climacteric symptoms in perimenopausal women: phase III study. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1720-1726.
 98. Wober J, Möller F, Richter T, et al. Activation of estrogen receptor-beta by a special extract of *Rheum rhaponticum* (ERr 731), its aglycones and structurally related compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 107: 191-201.
 99. Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, et al. Efficacy and safety of a special extract of *Rheum rhaponticum* (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 744-759.
 100. Kaszkin-Bettag M, Richardson A, Rettenberger R, Heger PW. Longterm toxicity studies in dogs support the safety of the special extract ERr 731 from the roots of *Rheum rhaponticum*. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1608-1618.
 101. Hasper I, Ventskovskiy BM, Rettenberger R, et al. Long-term efficacy and safety of the special extract ERr 731 of *Rheum rhaponticum* in perimenopausal women with menopausal symptoms. *Menopause* 2009; 16: 117-131.

102. van der Sluijs CP, Bensoussan A, Chang S, Baber R. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal VMS. *Menopause* 2009; 16: 336-344.
103. Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. The immediate effect of natural plant extract, *Angelica sinensis* and *Matricaria chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 203-206.
104. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM, Kenemans P. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebocontrolled, double-blind study. CuraTrial Research Group. *Menopause* 2005; 12: 412-420.
105. Haines CJ, Lam PM, Chung TK, Cheng KF, Leung PC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of a Chinese herbal medicine preparation (Dang Gui Buxue Tang) on menopausal symptoms in Hong Kong Chinese women. *Climacteric* 2008; 11: 244-251.
106. Zhong LL, Tong Y, Tang GW, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of a Chinese herbal formula (Er-Xian decoction) for menopausal symptoms in Hong Kong perimenopausal women. *Menopause* 2013; 20: 767-776.
107. LeeKH, LeeDJ, KimSM, Je SF, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of natural plants extract (Estromon¹/₄Estro G-200) on perimenopausal women for 1 year. *J Korean Soc Menopause* 2005; 22: 116-126.
108. Xia Y, Zhao Y, Ren M, et al. A randomized double-blind placebocontrolled trial of a Chinese herbal medicine preparation (Jiawei Qing'e Fang) for hot flushes and quality of life in perimenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 234-244.
109. Liu D, Lu Y, Ma H, et al. A pilot observational study to assess the safety and efficacy of Menoprogen for the management of menopausal symptoms in Chinese women. *J Altern Complement Med* 2009; 15:79-85.
110. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15: 51-58.
111. Garcia JT, Gonzaga F, Tan D, Ng TY, Oei PL, Chan CW. Use of a multibotanical (Nutrafem) for the relief of menopausal VMS: a doubleblind, placebo-controlled study. *Menopause* 2010; 17: 303-308.
112. Sammartino A, Tommaselli GA, Gargano V, di Carlo C, Attianese W, Nappi C. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and *Cimicifuga racemosa* on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 646-650.
113. Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 117-122.
114. Nedeljkovic M, Tian L, Ji P, et al. Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial. *Menopause* 2014; 21: 15-24.
115. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.
116. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 204-207.
117. Biglia N, Sgandurra P, Peano E, et al. Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin vs. vitamin E. *Climacteric* 2009; 12: 310-318.
118. Andrikoula M, Baker D, Nestic J, Liao LM, Duka T, Prelevic GM. The effects of micronutrient supplementation on vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2011; 14: 544-550.
119. Gaweesh SS, Abdel-Gawad MM, Nagaty AM, Ewies AA. Folic acid supplementation may cure hot flushes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 658-662.

120. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. Low-dose paroxetine 7.5mg for menopausal VMS: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013; 20: 1027-1035.
121. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for VMS: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1058-1066.
122. Aguirre W, Chedraui P, Mendoza J, Ruilova I. Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flashes. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 333-337.
123. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41-48.
124. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD004923.
125. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002978.
126. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 204-213.
127. Sun Z, Hao Y, Zhang M. Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75: 255-262.
128. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2831-2837.
129. Fisher WI, Johnson AK, Elkins GR, Otte JL, Burns DS, Yu M, Carpenter JS. Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 167-192.
130. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obst Gynecol* 2007; 109: 823-830.
131. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007; 14: 841-845.
132. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.
133. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 267-274.
134. Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007; 14: 223-229.
135. Haney EM, Warden SJ, Bliziotes MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* 2010; 46: 13-17.
136. Sheu Y, Lanteigne A, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Miller M. SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders [published online ahead of print June 25, 2015]. *Inj Prev*. doi: 10.1136/injuryprev-2014-041483.
137. Brown JN, Wright JR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 74-81.
138. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 388-394.
139. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010; 28: 641-647.
140. Cho SH, Whang WW. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009; 16: 1065-1073.
141. Lee MS, Kim KH, Shin BC, Choi SM, Ernst E. Acupuncture for treating hot flashes in men with prostate cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2009; 17: 763-770.
142. Dodin S, Blanchet C, Marc I, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD007410.

143. Borud EK, Alraek T, White A, et al. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 484-493.
144. Park JE, Lee MS, Jung S, et al. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Menopause* 2009; 16: 660-665.
145. Kim KH, Kang KW, Kim DI, et al. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women—a multicenter randomized clinical trial. *Menopause* 2010; 17: 269-280.
146. Painovich JM, Shufelt CL, Azziz R, et al. A pilot randomized, single-blind, placebo-controlled trial of traditional acupuncture for VMS and mechanistic pathways of menopause. *Menopause* 2012; 19:54-61.
147. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. *Breast* 2013; 22: 320-323.
148. Deng G, Vickers A, Yeung S, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5584-5590.
149. Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas* 2007; 56: 383-395.
150. Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause* 2007; 14: 45-52.
151. Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, et al. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 2008; 15: 1070-1078.
152. Hervik J, Mjaland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 311-316.
153. Kim DI, Jeong JC, Kim KH, et al. Acupuncture for hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women: a randomised, sham-controlled trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 249-256.
154. Sunay D, Ozdiken M, Arslan H, Seven A, Aral Y. The effect of acupuncture on postmenopausal symptoms and reproductive hormones: a sham controlled clinical trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 27-31.
155. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015; 22: 234-244.
156. Lund I, Lundeberg T. Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupunct Med* 2006; 24: 13-15.
157. Higa K, Hirata K, Hirota K, Nitahara K, Shono S. Retropharyngeal hematoma after stellate ganglion block Analysis of 27 patients reported in the literature. *Anesthesiology* 2006; 105: 1238-1245; discussion 1235A-1236A.
158. Lipov EG, Joshi JR, Xie H, Slavin KV. Updated findings on the effects of stellate-ganglion block on hot flashes and night awakenings. *Lancet Oncol* 2008; 9: 819-820.
159. Pachman DR, Barton D, Carns PE, et al. Pilot evaluation of a stellate ganglion block for the treatment of hot flashes. *Support Care Cancer* 2011; 19: 941-947.
160. Haest K, Kumar A, Van Calster B, et al. Stellate ganglion block for the management of hot flashes and sleep disturbances in breast cancer survivors: an uncontrolled experimental study with 24 weeks of follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 1449-1454.
161. van Gastel P, Kallewaard JW, van der Zanden M, de Boer H. Stellateganglion block as a treatment for severe postmenopausal flushing. *Climacteric* 2013; 16: 41-47.
162. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on VMS: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21:807-814.
163. Tegeler CH, Tegeler CL, Cook JF, Lee SW, Pajewski NM. Reduction in menopause-related symptoms associated with use of a noninvasive neurotechnology for autocalibration of neural oscillations. *Menopause* 2015; 22: 650-655.
164. Goto V, Frange C, Andersen ML, Junior JM, Tufik S, Hachul H. Chiropractic intervention in the treatment of postmenopausal climacteric symptoms and insomnia: A review. *Maturitas* 2014; 78: 3-7.

Uso de Terapia Hormonal Sistémica en portadores de mutación BCRA

A medida que se identifican los portadores de mutaciones BRCA, los médicos se enfrentan cada vez más a pacientes con estas mutaciones en busca de asesoramiento en relación con el uso de la terapia hormonal sistémica (TH). En los portadores de BRCA1, los riesgos acumulados estimados de cáncer de mama y de ovario por los 70 años de edad están en el rango de 60% a 65% y 39% a 59%, respectivamente, y estos riesgos van desde 45% a 55% y 11% a 17%, respectivamente, en las mujeres que albergan mutaciones^{1,2} BRCA2.

Cuando se realiza salpingooforectomía bilateral (BSO) en mujeres premenopáusicas, se reducen los riesgos de cáncer de ovario, trompa de Falopio, y peritoneal en un 72% a 80% y los riesgos de cáncer de mama en un 46% a 48%.^{3,4} Mujeres portadoras de la mutación sin antecedentes personales de cáncer de mama o cáncer de ovario (conocidas como "sobrevivientes" en la comunidad BRCA) deberían ser alentadas a completar la maternidad y someterse a BSO para reducción del riesgo a los 35 a 40 años. Las mujeres que portan una mutación BRCA1 tienen un riesgo estimado de 4% de ser diagnosticadas con cáncer de ovario clínicamente o en el momento de la cirugía antes de los 40. Este riesgo aumenta a 14,2% con la edad si tales mujeres difieren BSO hasta 50,4 años.

Sin el uso de la TH sistémica, mujeres jóvenes con menopausia quirúrgica en los estudios observacionales parecen tener un riesgo elevado de deterioro cognitivo o demencia.⁵ Además, los síntomas vasomotores suelen ser más graves, y los riesgos para la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares pueden estar elevados en mujeres con principios de menopausia que no son tratadas con TH. Por consiguiente, en ausencia de contraindicaciones, el uso de TH sistémica se debe considerar para mujeres con menopausia precoz y, en general,

se debe continuar por lo menos hasta la edad normal de menopausia.⁶ Sin embargo, las portadoras de la mutación pueden retrasar o evitar la reducción de riesgos con BSO debido a las preocupaciones sobre la seguridad de la TH sistémica.⁷

La evaluación de la seguridad de la terapia hormonal en sobrevivientes con mamas intactas

No se han realizado ensayos aleatorios para informar la toma de decisiones relacionada con la utilización de la TH en sobrevivientes. Sin embargo, a medida que más mujeres están siendo asesoradas y tamizadas, los médicos se enfrentan cada vez a más mujeres con mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 identificadas. Existen, aunque de forma limitada, datos que indican que el riesgo de cáncer de mama no se incrementa con el uso de la terapia hormonal sistémica por menopáusicas portadoras de mutaciones BRCA con la mamas intactas. Jóvenes con o sin senos intactos, portadoras de la mutación, no deben diferir o evitar la reducción de riesgos (y salvavidas) con la salpingooforectomía bilateral debido a la preocupación de que el uso posterior de la terapia hormonal sistémica elevará el riesgo de cáncer de mama.

Tres estudios observacionales abordan el riesgo de cáncer de mama con el uso de la TH sistémica en sobrevivientes menopáusicas con mamas intactas.

Un estudio realizado en 2005 siguió una cohorte de 462 mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2, 155 de las cuales habían sido sometidas a reducción de riesgo con BSO. Entre estas mujeres, el 60% de las que habían sido sometidas a BSO utilizaban TH; 7% de las que no habían sido objeto de BSO utilizaban TH.⁷ Con un seguimiento medio de 3,6 años, los

investigadores observaron que la BSO se asoció con una reducción del riesgo del 60% de cáncer de mama ($P < 0,05$), con la reducción de riesgo similar observada si las mujeres usaban o no usaban TH. Tendencias similares se observaron con el uso de la terapia con estrógeno solo (TE) y la terapia con estrógenos y progestágenos (TEP). Sin embargo, pocas mujeres en este estudio utilizaron TEP, lo que refleja que muchas de estas mujeres se habían sometido a histerectomía previa. Aunque los investigadores no informaron sobre la duración del uso de TH, esta duración, presumiblemente, era similar a una media de seguimiento de 3,6 años, porque la mayoría de TH se inició después de la reducción del riesgo con BSO.

Un estudio de casos y controles publicado en el 2008 evaluó 472 portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2, 155 de las cuales habían sido diagnosticadas con cáncer de mama (casos); la otra mitad de esta población de estudio fueron sobrevivientes (controles).⁸ Aproximadamente tres cuartas partes de los casos y los controles habían ido a la menopausia espontánea. Había una historia de uso de TH anterior y actual en un 20% y un 29% de los casos y controles, respectivamente. En consecuencia, el uso de TH se asoció con una reducción del 43% ($P = 0,02$) en el riesgo de cáncer de mama. La duración media del uso de TH fue de 4,0 y 3,7 años en los casos y controles, respectivamente. La duración del uso de TH no se asoció significativamente con el riesgo de cáncer de mama. Del mismo modo, el uso de TE frente a TEP no se asoció con diferencias en el riesgo de cáncer de mama.

Una presentación 2011 describe una expansión y el seguimiento de un estudio realizado por Rebbeck y col.⁷ que midieron el riesgo de cáncer de mama en 1.299 supervivientes que portan mutaciones de BRCA1 o BRCA2 que habían sido sometidas a reducción del riesgo con BSO en comparación con las portadoras de mutaciones que no fueron sometidas.⁹ Las mujeres que usaban TH fueron seguidas después de la operación durante una media de 5,4 años (rango, 0,6-24,4 años). En comparación con las usuarias que no habían sido sometidas a la BSO, el uso de TH entre las mujeres que se habían sometido a la BSO no se asoció con un riesgo elevado de cáncer de mama. Como con el

estudio de casos y controles, en mujeres con mutaciones BRCA1, el uso de TH sistémica se asoció con una reducción del riesgo del 48% de cáncer de mama ($P < 0,05$).

Los tres estudios dirigidos al efecto de la administración de TH a supervivientes están limitados por su diseño observacional, tamaño y duración limitada de seguimiento. Sin embargo, estos informes proporcionan cierta seguridad para los médicos y sobrevivientes que usan TH sistémica (ya sea TE o TEP), pues se muestra que esta no aumenta sustancialmente el riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA1 o BRCA2 con mamas intactas.

Angelina Jolie Pitt, la cirugía de reducción del riesgo y el uso de la terapia hormonal

Muchas mujeres con la mutación del gen BRCA llegan a la clínica con alguna información acerca de las declaraciones públicas hechas por Angelina Jolie, de 39 años de edad, la actriz y realizadora, portadora de la mutación BRCA1. Puede ser clínicamente útil para discutir sus declaraciones y experiencia con las mujeres. En 2015 ella escribió un artículo de opinión en el New York Times que detalla su BSO de reducción del riesgo. Dos años antes, Jolie Pitt había descrito su mastectomía bilateral de reducción de riesgos en el mismo periódico. Después de su cirugía ginecológica de reducción del riesgo, ella inició TEP.¹⁰

Al describir públicamente su experiencia, ella ha animado a las sobrevivientes para proceder con la mastectomía de reducción del riesgo y la cirugía ginecológica y, de forma individual, se ha animado probablemente a iniciar HT sistémica.

Sobrevivientes menopáusicas que se niegan a utilizar la terapia hormonal

Algunas sobrevivientes menopáusicas se niegan al uso de TH a pesar de la orientación de los médicos a cerca de que, en algunos estudios observacionales limitados, esta parece segura para las portadoras de la mutación BRCA. En esta configuración, sobrevivientes con síntomas vasomotores molestos deberían ser alentadas a utilizar las terapias no hormo-

nales. Ahora bien, aunque no son tan eficaces como las dosis estándar de TH, los inhibidores de la recaptación de serotonina, paroxetina, y el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, la venlafaxina, son más eficaces que el placebo y representan los agentes no hormonales mejor estudiados para aliviar los síntomas de la menopausia. En contraste con la venlafaxina, tabletas de dosis bajas de sal de paroxetina 7,5 mg están aprobadas para el tratamiento de los sofocos posmenopáusicos. Además de la sal de paroxetina en dosis bajas y de venlafaxina, de venta libre, el uso de gabapentina es más eficaz que el placebo para aliviar los fogajes.¹¹

Recomendaciones clínicas para sobrevivientes menopáusicas

Existen datos, aunque limitados, que indican que los riesgos de cáncer de mama no están aumentando con el uso de la TH sistémica por las portadoras de mutaciones BRCA menopáusicas con mamas intactas. Sobrevivientes jóvenes con o sin mamas intactas no deben aplazar o evitar la BSO de reducción de riesgo debido a las preocupaciones de que con el uso posterior de TH sistémica se elevará el riesgo de cáncer de mama

Susan Domchek, MD
(University of Pennsylvania, Philadelphia, PA)
Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG, NCMP
(University of Florida College of Medicine-
Jacksonville, FL)

Use of Systemic Hormone Therapy in BRCA
Mutation Carriers
Released May 5, 2016
Susan Domchek, MD
(University of Pennsylvania, Philadelphia, PA)
Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG, NCMP
(University of Florida College of Medicine-
Jacksonville, F)

Conflicto de intereses

La Dr. Domchek no reporta relaciones financieras relevantes. El Dr. Kaunitz reporta ser consultant/advisory board for Allergan, Bayer, Merck, Pfizer, Shionogi; grant/research support for Bayer, Merck, Therapeutics MD; y royalties/patents for UpToDate.

Referencias

1. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al.; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812-822.
3. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304: 967-975.
4. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1547-1553.
5. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074-1083.
6. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-271.
7. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al.; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-7810.
8. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1361-1367.
9. Domchek SM, Friebel T, Neuhausen SL, et al.; PROSE Consortium. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl): Abstract 1501.

10. Pitt AJ. Angelina Jolie Pitt: Diary of a surgery. New York Times. March 24, 2015. www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html. Accessed April 25, 2016.
11. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22: 1155-1172.

NAMS. Posición sobre continuar el uso de la Terapia Hormonal Sistémica después de los 65 años de edad

La Declaración de posición de la North American Menopause Society (NAMS) sobre terapia hormonal del 2012 establece que la terapia hormonal (TH) es el tratamiento más efectivo para los síntomas de la menopausia.¹ Para maximizar la seguridad, el inicio de la TH debe ser considerado para las mujeres sintomáticas saludables que están dentro de los 10 años de edad de la menopausia o son menores de 60 años y que no tienen contraindicaciones para el uso de TH. Las contraindicaciones están bien establecidas y deben ser consideradas en la toma de esta decisión. Sin embargo, los síntomas vasomotores persisten durante un promedio de 7,4 años y aun más de una década en muchas mujeres.² Se han documentado síntomas vasomotores de moderados a graves en el 42% de las mujeres entre 60 y 65 años.³ De este modo, muchas mujeres seguirán teniendo síntomas vasomotores después de 65 años de edad, y estos síntomas pueden interrumpir el sueño y afectar negativamente a la salud y la calidad de vida.²⁻⁴

A condición de que la mujer haya sido advertida del aumento de los riesgos asociados al mantenimiento de la TH más allá de la edad 60 y teniendo la supervisión clínica, la extensión del uso de TH con la dosis efectiva más baja es aceptable en algunas circunstancias, para la mujer que tiene síntomas de la menopausia

molestos y persistentes y para quien su médico ha determinado que los beneficios del alivio de los síntomas de la menopausia son mayores que los riesgos. La terapia hormonal debe ser individualizada y no discontinuada exclusivamente sobre la base de la edad de las mujeres.⁵ La decisión de continuar o suspender la TH debe hacerse conjuntamente por la mujer y su proveedor de atención médica.

Referencias

1. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-271.
2. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al.; Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 531-539.
3. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2015; 22: XXX-XXX.
4. Kaunitz AM. Extended duration use of menopausal hormone therapy. *Menopause* 2014; 21: 679-681.
5. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 202-216.

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

La evidencia de los datos de ensayos para la aprobación de la FDA de flibanserina se consideró baja en el metaanálisis

JASPERS L, FEYS F, BRAMER WM, FRANCO OH, LEUSINK P, LAAN ET.

Efficacy and safety of flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print February 29, 2016]. JAMA Intern Med.

Resumen. La Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó la flibanserina en agosto de 2015, como tratamiento para el trastorno del deseo sexual hipoactivo (DSH) en las mujeres premenopáusicas. Los investigadores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar las pruebas utilizadas para evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la flibanserina. Las investigaciones elegibles seleccionadas fueron estudios aleatorizados, y ensayos clínicos con flibanserina en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Se incluyeron cinco estudios publicados y tres estudios no publicados que incluyeron 5.914 mujeres.

La calidad de las pruebas fue clasificada de acuerdo con las recomendaciones de los Grados de Recomendación, Evaluación, Desarrollo y Grupo de Trabajo de Evaluación. Los resultados primarios de eficacia incluyeron el número de eventos satisfactorios sexuales (ESS), el deseo sexual diario y el índice de deseo de función sexual femenina (FSF). Los resultados de seguridad incluyen cuatro eventos comunes adversos (EA): mareos, somnolencia, náuseas y fatiga. Las diferencias agrupadas de medias para el cambio desde la

línea base SSE fueron 0,49 (95% intervalo de confianza [IC]: 0,32 a 0,67) entre 100 mg placebo flibanserina; 1,63 (IC 95%, 0,45-2,82) para diario de deseo sexual; y 0,27 (IC 95%, 0,17-0,38) para deseo FSF. El RR para el mareo fue 4,00 (IC del 95%, 2,56-6,27) en la flibanserina versus placebo; 3,97 (IC del 95%, 03/01 a 05/24) para la somnolencia; 2,35 (IC 95%, 1,85-2,98) para las náuseas; y 1,64 (IC del 95%, 1,27 a 2,13) para la fatiga. La impresión media global de las mujeres en las puntuaciones de mejoría indica una mejora mínima o ningún cambio.

En general, los investigadores calificaron la calidad de las pruebas utilizadas para la aprobación de la flibanserina como muy baja para los resultados de eficacia y seguridad.

Comentario

La flibanserina es el primer medicamento aprobado por la FDA para las mujeres premenopáusicas con trastorno del deseo sexual hipoactivo, adquirido, generalizado (DSH).¹ El DSH afecta a casi el 6% y el 10% de las mujeres, tiene una base biológica, y afecta negativamente la calidad de vida y las relaciones de la mujer.

La flibanserina se aprobó con base en una revisión exhaustiva de los datos de tres ensayos

aleatorios grandes, doble ciego, controlados con placebo, así como un estudio adicional, un ensayo de alcohol y un estudio de conducción.²⁻⁵ Los tres ensayos fundamentales demostraron una diferencia estadísticamente significativa de mejoría en ESSs, la mejora en el deseo, y una disminución de la angustia asociada con un deseo bajo.³⁻⁵ Aunque la flibanserina no está aprobada para las mujeres posmenopáusicas, un ensayo aleatorizado, controlado, demostró similar seguridad y eficacia.⁶

En su metaanálisis, Jaspers y colegas se oponen a la aprobación de la flibanserina y animan a los médicos a no prescribir la misma, pues han llegado a la conclusión de que los «beneficios modestos del medicamento no superan los daños». No obstante, sus argumentos son inexactos en su relación con los beneficios, EAs, y el significado clínico de flibanserina.

El metaanálisis incluye datos de estudios publicados y no publicados; se encontraron estudios que utilizaron dosis que son ineficaces y estudios con programas de dosificación conocidos que aumentan los EAs. La inclusión de esos estudios adicionales sesga los datos frente a la flibanserina, lo cual afecta negativamente a la eficacia informada y amplía la de los EAs. Este metaanálisis muestra que las mujeres que reciben tratamiento con flibanserina tienen un aumento medio de 0,5 ESSs por mes (a partir de una línea de base de 2,5 eventos por mes), en comparación con un aumento medio de un ESS adicional reportado en los tres ensayos fundamentales, con una diferencia estadística que es clínicamente significativa para las mujeres. El incremento medio de ESSs reportado por Jaspers y asociados es engañoso, ya que incluye los no respondedores y los datos de los ensayos con dosis más bajas de la flibanserina que, se sabe, no serán efectivas.

De hecho, los ensayos fundamentales demostraron que aproximadamente el 40% a 50% de las mujeres responden a la flibanserina en forma similar a la tasa de respuesta de numerosos antidepressivos. En particular, las encuestadas, si se mira exclusivamente, tuvieron, en promedio, de 2,5 a 4 ESSs adicionales por mes en comparación con el placebo; más significativamente, el 25% de las encuestadas tenía más de 4 ESSs adicionales al mes.

También es importante registrar el incremento medio de un ESS por mes en perspectiva. Las mujeres que participaron en los ensayos lo hicieron en su mayor parte en el de larga data, las relaciones comprometidas, con altas tasas de ESS al inicio del estudio, y se les anima a tener al menos un ESS adicional por mes. Por lo tanto, es sustancial un aumento medio reportado de un ESS en las mujeres tratadas con flibanserina en los ensayos fundamentales. El perfil de EA que se informó en el metaanálisis también debe tomarse en su contexto. La flibanserina es un medicamento activo sobre el sistema nervioso central (SNC), y el perfil de EA debe ser visto a través del lente de otros medicamentos similares aprobados por la FDA. Los datos de los ensayos fundamentales con la dosis al acostarse demostraron que aproximadamente el 11% de las mujeres tratadas experimentaron mareos y somnolencia comparadas con el 2% al 3% del grupo de control.⁷ Estos eventos adversos reportados son similares, y de hecho menos graves, en relación con las EAs y las interacciones entre medicamentos, incluyendo antidepressivos recetados comúnmente, como el bupropión.

El metaanálisis también informa tasas más altas de eventos adversos, pero esto es engañoso, ya que incluye ensayos con una dosis diaria que se sabe que aumenta los EAs. Incluso los autores concluyen correctamente que los eventos adversos en los ensayos son leves, lo cual «se refleja positivamente en la seguridad de la flibanserina».

Los autores argumentan que un medicamento con cualquier EAs es inadecuado para una condición que no amenaza la vida, y sin embargo, para otras condiciones, este es un lugar común. Todos los medicamentos tienen EAs, y una discusión de riesgo-beneficio con los pacientes es necesaria, como con todos los medicamentos.

Además, hay que recordar que antes de la aprobación de flibanserina por la FDA solo había opciones de tratamiento no regulado, no aprobado, con beneficios no probados y riesgos de incertidumbre para las mujeres con DSH. Ahora, con un producto aprobado por la FDA, los proveedores y las mujeres pueden estar seguros acerca de la dosis y la pureza de la

medicación y están completamente informados acerca de las posibles reacciones adversas e interacciones medicamentosas, documentadas en un prospecto. Para muchos clínicos, esto hace que la flibanserina sea una opción preferida, incluso con los acontecimientos adversos conocidos.

La flibanserina no es apropiada o indicada para todas las mujeres con DSH. Se ha establecido EAs, pero las mujeres sopesarán el beneficio potencial y el riesgo con sus médicos, a través de la toma de decisiones compartida, y al tomar, entonces, una decisión informada de tratamiento.

Lisa Larkin, MD, FACP,
NCMP, IF
Director, UC Health Women's
Center
Associate Professor and Division
Director of Midlife Women's
Health and Primary Care University of Cincinnati
College
of Medicine
Department of OB/GYN
Cincinnati, Ohio

Sharon J. Parish, MD, NCMP, IF
Professor of Medicine
in Clinical Psychiatry
Professor of Clinical Medicine
Weill Cornell Medical School
Director of Medical Services
NY Presbyterian Hospital
Westchester Division
New York, New York

Conflicto de intereses:

Dr. Parish reports Consultant/Advisory Board for Emotional Brain, Bayer, and Pfizer. Dr. Larkin reports Consultant/Advisory Board for Valeant and Advisory Board for the 2016 meeting of the International Society for the Study of Women's Sexual Health

Referencias

1. Joffe HV, Chang C, Sewell C, et al. FDA approval of flibanserín—treating hypoactive sexual desire disorder. *N Engl J Med.* 2016; 374(2): 101-104.
2. FDA Briefing Document. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee. NDA 022526: Flibanserín. June 4, 2015. Table 11. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommitteesmeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM449088.pdf. Accessed March 24, 2016.
3. DeRogatis LR, Komer L, Katz M, et al.; VIOLET Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserín in the VIOLET study. *J Sex Med.* 2012; 9(4): 1074-1085.
4. Thorp J, Simon J, Dattani D, et al.; DAISY trial investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserín in the DAISY study. *J Sex Med.* 2012; 9(3): 793-804.
5. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, et al.; BEGONIA trial investigators. Efficacy of flibanserín in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013; 10(7): 1807-1815.
6. Simon JA, Kingsberg SA, Shumel B, Hanes V, Garcia M Jr, Sand M. Efficacy and safety of flibanserín in postmenopausal women with hypoactive sexual desire results of the SNOWDROP trial. *Menopause.* 2014; 21(6): 633-640.
7. Gao Z, Yang D, Yu L, Cui Y. Efficacy and safety of flibanserín in women with hypoactive sexual desire disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2015; 12(11): 2095-2104.

Un método de tamizaje para cáncer de ovario aparecerá pronto, dicen los investigadores

JACOBS IJ, MENON U, RYAN A, ET AL.

Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. Lancet. 2016; 387(10022): 945-956.

Resumen

Las mujeres posmenopáusicas de 50 a 74 años (n = 202.638) de 13 centros en el Reino Unido fueron reclutadas en un ensayo aleatorizado, controlado, con el fin de establecer el efecto de la detección temprana de la mortalidad por cáncer de ovario.

Las mujeres fueron elegibles si no tenían ooforectomía bilateral previa o malignidad ovárica, mayor riesgo de cáncer de ovario familiar, y ningún otro cáncer diferente de ovario activo.

Las participantes fueron asignadas aleatoriamente en una proporción de 1: 2 a la detección multimodal anual (MM) con suero de CA 125, ecografía transvaginal anual (US) o ningún tamizaje.

El resultado primario fue la muerte causada por el cáncer de ovario, comparando la MM y la US por separado, sin tamizaje. Al final de la selección, había 345.570 MM y 327,775 US episodios de detección. Durante un período de seguimiento de hasta 14 años, el cáncer de ovario se diagnosticó en 1.282 mujeres: 338 en el grupo de MM, 314 en el grupo de US y 630 en el grupo sin tamizaje. De estas, 148 mujeres en el grupo de MM, 154 en el grupo de US, y 347 en el grupo sin tamizaje habían muerto de cáncer de ovario.⁴

El análisis primario utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox dio una reducción de la mortalidad durante los años 0 a 14, de 15% (95% intervalo de confianza [IC], -3 a 30; p = 0,10) con MM y 11% (IC del 95%, - 7-27; P = 0,21) con US. En el grupo de MM, esta reducción de la mortalidad se compone de 8% en los años 0 a 7 y 23% en los años 7 a 14; y en el grupo de US, 2% en los años 0 a 7 y el 21% en

los años 7 a 14. La mediana de seguimiento fue de 11,1 años.

Los investigadores fueron alentados por la evidencia de la reducción de la mortalidad en los años 7 a 14, lo que sugiere que un enfoque multimodal para el cribado podría detectar el cáncer de ovario con antelación suficiente para reducir la mortalidad, pero un seguimiento más prolongado puede ser necesario antes de que se puedan obtener conclusiones sobre su eficacia y rentabilidad.

Comentario

El cáncer de ovario sigue siendo uno de los cánceres más mortales, con 22.280 casos y 14.240 muertes previstas en los Estados Unidos para el 2016. Si se detecta en una etapa temprana, las tasas de supervivencia a 5 años superan el 90%, lo que está en marcado contraste con el pésimo 30% de enfermedad avanzada.¹ Esta disparidad de supervivencia relacionada con la etapa avanzada ha sido el impulso en la búsqueda continua de una herramienta de detección de cáncer de ovario eficaz que ha sido el Santo Grial de la oncología ginecológica.

Desafortunadamente, hasta la fecha, ningún método de análisis ha demostrado ser adecuado para la tarea, y el estudio colaborativo Reino Unido de Detección de Cáncer de Ovario (UKCTOCS) no es una excepción, aunque todavía hay una oportunidad para que se muestre una reducción significativa de la mortalidad a largo plazo para las mujeres sometidas a tamizaje multimodalidad (MMS) en comparación con la detección de ultrasonidos (US) o controles.² Así que la gran pregunta es: ¿Por qué no hemos tenido éxito, a pesar de que muchos de nuestros mejores y más brillantes test han estado incansablemente trabajando en la elaboración de un

paradigma de detección del cáncer de ovario efectiva?

Las pruebas de detección deben cumplir varios atributos con el fin de ser eficaces y obtener la adopción universal de mérito, y el cáncer de ovario pierde múltiples criterios.³ Una cuestión es que el cáncer de ovario, aunque es una enfermedad mortal, en última instancia, afecta solo el 1% y el 2% de la población femenina; por tanto, la prevalencia es tan baja que incluso una prueba de detección altamente sensible/específica tendrá valores predictivos positivos y negativos relativamente pobres.

Además, agravando el problema, no queda claro si una fase preclínica, tratable, de cáncer de ovario realmente existe y si la identificación con éxito afectaría positivamente la mortalidad.

Durante la última década, los datos emergentes han confirmado que el cáncer de ovario no es una enfermedad con una etiología única; por ejemplo, alrededor del 65% de cáncer seroso de alto grado «de ovario» probablemente se origina en la trompa de Falopio, mientras que otros tipos de cáncer de ovario (por ejemplo, endometriode o de células claras) puede surgir en endometriosis.⁴

En cualquier caso, cualquier modalidad de detección temprana que depende de los ensayos radiográficos y serológicos puede ser condenada al fracaso porque estas células cancerosas microscópicas pueden difundirse en la cavidad peritoneal primero y luego crecer posteriormente en depósitos tumorales macroscópicos que son detectables a través de estos métodos, pero para entonces el enfermedad ya está en una etapa avanzada.

Nunca habrá otro ensayo como el UKCTOCS, en el que participaron más de 202.000 mujeres que fueron seguidas durante 10 a 15 años para determinar el efecto de esta detección con pruebas específica (MM vs. US vs. no tamizaje); este estudio sigue siendo el único remotamente poderoso para mostrar una ventaja de supervivencia para una población de riesgo normal en el cáncer de ovario para este tipo de programa de tamizaje.

Incluso si al final se ha demostrado ser un juicio positivo (lo que significa que muestra una

mejoría en la supervivencia de las mujeres examinadas), las preguntas sobre el «costo» de tal éxito permanecerán. Nos quedaremos con los costos financieros del programa de detección real, además de los costos emocionales/físicos/financieros de los tamizajes de falsos positivos inevitables.

Argumentar en contra del tamizaje universal del cáncer de ovario es como denigrar de la maternidad y el pastel de manzana; en la iteración actual de selección que se basa en el CA125 y ultrasonido de aplicación universal, simplemente no tiene sentido.

Deberíamos centrar nuestros esfuerzos en dos acciones: 1) identificar el 20% y el 25% de las pacientes con cáncer de ovario que desarrollan la enfermedad debido a una predisposición hereditaria al cáncer antes de que este suceda e implementar las medidas específicas, que reduzcan el riesgo de detección: la salpingooforectomía bilateral ofrece la supervivencia global indiscutiblemente mejorada para estas mujeres; 2) aclarar más la miríada de vías que conducen a las diversas formas de cáncer de ovario para identificar e investigar nuevas modalidades de detección (por ejemplo, DNA libre celular y cambios microbioma, además de otras cosas interesantes “ciencia-y” que pueden estar en desarrollo) y hacer el último esfuerzo de reducción de riesgos, más plenamente la aplicación potencial de reducción de riesgos para todas las mujeres que consumen píldoras anticonceptivas como quimioprevención y salpingectomías⁵ oportunas en mujeres sometidas a cesárea, Ligadura Bilateral de trompas BTLs o la histerectomía por otras razones.

La oncología ginecológica es una lección de humildad y, a veces, una profesión desgarradora del alma; no hay una semana que pase sin que se tenga que contar al menos a una familia en la que el cáncer de ovario va a romper los corazones y que no hay nada que la profesión médica pueda hacer actualmente al respecto.

En honor a todas nuestras pasadas, presentes y futuras pacientes, debemos continuar nuestros esfuerzos de investigación para lograr, en última instancia, la prevención universal del

cáncer de ovario, en lugar del tamizaje universal y el tratamiento tempranos.

Declaración:

El Dr. Modesitt no reporta conflicto de intereses.

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1): 7-30.
2. **Modesitt SC. Cancer screening in women. In: Gehrig PA, Alvarez Secord A, eds. *Gynecologic Oncology*. Austin, TX: Landes Bioscience; 2009: 11-19.**

3. Perets R, Drapkin R. It's totally tubular . . . riding the new wave of ovarian cancer research. *Cancer Res.* 2015; 76(1): 10-17.
4. Falconer H, Yin L, Grönberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(2): pii: dju410.

Susan Modesitt, MD, FACOG, FACS
Director, Gynecologic Oncology
Division
Codirector, High Risk
Breast/Ovarian Cancer Clinic
Crockett Endowed Professor
in Obstetrics and Gynecology
University of Virginia
Charleston, Virginia

El ejercicio regular muestra ser protector contra la disminución cognitiva en adultos mayores

WILLEY JZ, GARDENER H, CAUNCA MR, ET AL.

Leisure-time physical activity associates with cognitive decline: The Northern Manhattan Study [published online ahead of print March 23, 2016]. Neurology.

Un estudio ha encontrado que los adultos mayores que reportan bajos niveles de actividad física en el tiempo libre (AFTL) experimentaron un deterioro cognitivo más o igual a 10 años de envejecimiento en comparación con ejercicios moderados a intensos.

Las investigaciones anteriores habían mostrado que la AFTL tiene un efecto protector contra la demencia incidente, por lo que nuevos investigadores hipotetizaron que también tiene un efecto protector contra el deterioro en el rendimiento cognitivo de dominio específico. Como parte del Estudio del Norte de Manhattan, la AFTL, que se define como la intensidad máxima de cualquier actividad realizada y clasificando como ninguno, a la respuesta a la intensidad de la luz contra intensidades de moderados a fuertes, fue comprobada durante las últimas dos semanas del inicio del estudio mediante un cuestionario validado en persona. La cognición en 1.228 participantes (edad media, 71) y en un subestudio de RNM del estudio se evaluó mediante el uso de un examen neuropsicológico estándar (NPE). Un examen de repetición se realizó 5 años después, en 876 de estos participantes.

La NPE se subdivide usando las puntuaciones estandarizadas más dominios validados:

velocidad de procesamiento, memoria semántica, memoria episódica y función ejecutiva. Se utilizaron modelos de regresión lineal multivariable para examinar la asociación de AFTL con la inicial y el cambio en el rendimiento cognitivo. Los análisis se ajustaron por factores sociodemográficos, factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y hallazgos de la RNM.

Ninguno o bajos niveles de LTPA se asociaron con una peor función ejecutiva, memoria semántica, y puntajes de la velocidad de procesamiento de 5 años después de la primera NPE que en los participantes de alta actividad. Las asociaciones fueron ligeramente atenuadas y ya no significativas después de ajustar por factores de riesgo vascular.

Participantes sin deterioro cognitivo que reportan ninguna o baja AFTL frente a los niveles moderados o altos disminuyeron más en el tiempo en la velocidad de procesamiento ($P = .040$) y la memoria episódica ($P = .057$), con el ajuste para factores sociodemográficos y factores vasculares de riesgo.

Las limitaciones del estudio incluyeron aquellos patrones de ejercicio de por vida que no fueron colectados y solo se usó información autorreportada.

Frecuencia de migraña asociada con estados de transición menopáusica

MARTIN VT, PAVLOVIC J, FANNING KM, BUSE DC, REED ML, LIPTON RB.

Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2016; 56(2): 292-305.

Un estudio de sección transversal observacional tomó datos de la encuesta American Migraine Prevalence and Prevention Study del 2006 para evaluar los efectos de la transición menopáusica sobre la frecuencia de los ataques de cefalea en mujeres con migraña. La encuesta del 2006 fue usada para incluir preguntas detalladas sobre el ciclo menstrual.

Los estados de transición menopáusica fueron definidos sobre la base de reportes de la longitud del ciclo y/o la duración de la amenorrea. El objetivo primario alta vs. baja frecuencia de cefalea fue definido usando el puntaje de 10 o más cefaleas al día por mes.

Los modelos de regresión logística binaria fueron usados para determinar la influencia del estado de menopausia sobre la frecuencia de cefalea, usando premenopausia como grupo de referencia. Los ajustes para estado de transición menopáusica y sociodemográficos se hicieron en el primer modelo; y para sociodemografía, depresión, índice de masa corporal, medicacio-

nes y sobreuso de medicaciones en el segundo modelo.

Las muestras del estudio incluyeron 3.664 mujeres de 35 a 65 años de edad (media 46 años), quienes reunían los criterios ICHD-3 para migraña. Ocho por ciento de las mujeres premenopáusicas fueron de alta frecuencia de migraña en un grupo comparado con 12,2 % de mujeres perimenopáusicas y 12,0% de mujeres posmenopáusicas

Comparadas con las premenopáusicas, el RR ajustado de estar en el grupo de alta frecuencia de cefalea fue de 1,62 para mujeres perimenopáusicas y 1,76 para mujeres posmenopáusicas en el modelo 1. En el segundo modelo, la alta frecuencia de cefalea fue solo aumentada en mujeres perimenopáusicas (RR, 1,42).

El aumento de riesgo de alta frecuencia de cefalea en mujeres perimenopáusicas sugiere la necesidad de tratamiento preventivo de migraña durante la transición menopáusica, dicen los investigadores.

Tasas de mastectomía contralateral profiláctica se han triplicado, lo cual no muestra beneficio de supervivencia a largo plazo

WONG SM, FREEDMAN RA, SAGARA Y, AYDOGAN F, BARRY WT, GOLSHAN M.

Growing use of contralateral prophylactic mastectomy despite no improvement in long-term survival for invasive breast cancer [published online ahead of print March 8, 2016]. Ann Surg.

El uso de mastectomía contralateral profiláctica (MCP), la remoción quirúrgica del seno no afectado por cáncer como parte del tratamiento de cáncer de mama, se ha triplicado de 3,9% de pacientes en 2002 a 12,7% en 2012 ($p < 0,01$)

Investigadores del Brigham and Women's Hospital pensaron determinar si hubo beneficios de supervivencia para mujeres con cáncer invasivo de mama cuando se instituyó la MCP.

Las mujeres diagnosticadas con estado unilateral I a estado III de cáncer de mama entre 1998 y 2012 en el registro Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) fueron identificadas y seguidas por más de 8 años.

Las características y tendencias temporales fueron comparadas entre mujeres que iban a cirugía conservadora (BCS), mastectomía unilateral y MCP.

De 496.488 mujeres diagnosticadas con cáncer invasivo unilateral de mama entre 1988 y 2007, 59,6% fueron a BCS, 33,4% a mastectomía unilateral, y 7,0% a MCP.

Cuando se compararon con BCS, no hubo mejoría significativa en supervivencia específica para cáncer de mama (RR, 1,08; IC 95%, 1,01-1,16) o supervivencia global para mujeres que fueron a MCP (RR, 1,08; IC 95%, 1,03-1,14) sobre el tratamiento conservador de cualquiera de esos factores de riesgo.

Se realizó cirugía reconstructiva en 48,3% de las pacientes, quienes fueron a MCP comparadas con 16% de pacientes de mastectomía unilateral, con tasas de reconstrucción con MCP aumentando de 35,3% en 2002 a 55,4% en 2012 ($p < 0,001$).

Artículos escogidos por el editor en jefe de “Menopause” . Marzo de 2016

- FERNAND LABRIE, MD, PHD, DAVID F. ARCHER, MD, WILLIAM KOLTUN, MD, ANDREE VACHON, MD, DOUGLAS YOUNG, MD, LOUISE FRENETTE, MD, DAVID PORTMAN, MD, MARLENE MONTESINO, MD, ISABELLE COTE, BSC, JULIE PARENT, PHD, LYNE LAVOIE, MSC, ADAM BEAUREGARD, BSC, MBA, CELINE MARTEL PHD, MARIO VAILLANCOURT, BSC, MBA, JOHN BASLER, PHD, ERICK MOYNEUR, BSC, MA, AND THE MEMBERS OF THE VVA PRASTERONE RESEARCH GROUP

Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause.

La eficacia de la dehidroepiandrosterona intravaginal (DHEA) en la dispareunia moderada a severa y la sequedad vaginal, y en los síntomas de atrofia vulvovaginal y del síndrome genitourinario de la menopausia.
- LUCIANA MENDES CANGUSSU, MSC, JORGE NAHAS-NETO, MD, PHD, CLAUDIO LERA ORSATTI, PHD, PRISCILA FERREIRA POLONI, MD, ENEIDA BOTEON SCHMITT, MD, BENEDITO ALMEIDA-FILHO, MD, AND ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS, MD, PHD

Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Efecto de la suplementación con vitamina D aislada en la tasa de caídas y equilibrio postural en las mujeres posmenopáusicas que sufren caídas: un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
- MINDY S. CHRISTIANSON, MD, CHANTEL I. WASHINGTON, MD, KATHERINE I. STEWART, MD, MBA AND WEN SHEN, MD, MPH

Effectiveness of a 2-year menopause medicine curriculum for obstetrics and gynecology residents.

Efectividad de 2 años de menopausia en el currículum para residentes de Obstetricia y Ginecología.
- JENNIFER L. GORDON, PHD, DAVID R. RUBINOW, MD, TROY A. EISENLOHR-MOUL, PHD, JANE LESERMAN, PHD, AND SUSAN S. GIRDLER, PHD

Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition.

La variabilidad del estradiol, los acontecimientos estresantes de la vida y la aparición de la sintomatología depresiva durante la transición menopáusica.

Released January 28, 2016

El aumento del riesgo de cáncer de mama está ligado a historia de falsos positivos en la mamografía

HENDERSON LM, HUBBARD RA, SPRAGUE BL, ZHU W, KERLIKOWSKE K.

Increased risk of developing breast cancer after a false-positive screening mammogram. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015; 24(12): 1882-1889.

Resumen

Aproximadamente el 16% de la primera y el 10% de la mamografía subsecuente generan resultados falsos positivos. Los estudios que examinan el riesgo de cáncer de mama con una historia de mamografía de tamizaje falso positivo reportan resultados conflictivos. Hasta la fecha no hay estudios que hayan examinado si un resultado falso positivo influye en el riesgo de desarrollar cáncer de mama diferente en aquellas pacientes con mamas densas vs. no densas.

Usando datos de 1994 hasta 2009 de los investigadores del Breast Cancer Surveillance Consortium, evaluaron la asociación entre mamogramas falsos positivos en mujeres entre 40 y 79 años de edad con diferentes recomendaciones de seguimiento (ya sea un estudio diagnóstico solo imagen o un estudio diagnóstico incluyendo biopsia) y riesgo global de cáncer de mama, estratificado por densidad mamaria

Durante 12,022.560 personas año de seguimiento, 48.735 casos de cáncer fueron diagnosticados. En comparación con las mujeres con un examen verdadero negativo, las mujeres con un resultado falso positivo y con la recomendación de imagen adicional tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (razón de riesgo ajustada [AHR], 1,39; 95% intervalo de confianza [IC], 1,35-1,44), al igual que las mujeres con un resultado falso positivo con una recomendación de biopsia (aHR, 1,76; IC del 95%, 1,65-1,88).

Resultados estratificados por densidad de la mama fueron similares a los resultados globales,

excepto en mujeres con mamas casi completamente grasas, en los que los RRs fueron similares para ambos grupos de falsos positivos.

Las mujeres con un resultado falso positivo habían aumentado persistentemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama 10 años después del examen de falsos positivos.

La asociación de detección mamográfica de falsos positivos y un aumento en el posterior² riesgo de cáncer de mama ha sido informada anteriormente, y este estudio realizado por Henderson y colegas se suma a la evidencia actual.

Aunque estudios anteriores más pequeños han arrojado resultados contradictorios con respecto a los efectos a largo plazo de las mamografías de falsos positivos y el riesgo de cáncer de mama,^{1,2} estudios más recientes de los programas de tamizaje grandes, basados ??en la población, han mostrado una asociación positiva.

En un estudio de 2012, Castells y colaboradores mostraron un mayor riesgo de detección de cáncer de mama xen mujeres con antecedentes de una mamografía de falsos positivos que persistió durante 4 años.³ Al igual que en el estudio de Henderson, el riesgo fue mayor para las mujeres con una mamografía de falsos positivos (lo que resulta en una biopsia de mama) que para aquellas con imágenes adicionales.

Von Euler-Chelpin y sus colegas también mostraron consiguiente riesgo elevado de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres con antecedentes de una mamografía de falsos positivos durante 6 años de seguimiento.⁴

El presente estudio apoya estos datos existentes y demuestra que el riesgo elevado de cáncer de mama con una mamografía de falsos positivos persiste cuando los resultados fueron estratificados por la densidad mamaria. Dado que la tasa de falsos positivos con la mamografía sigue siendo alta, los proveedores deben ser conscientes de los problemas potenciales con respecto a las mamografías de falsos positivos y estar preparados para evaluar el riesgo de cáncer de mama individual para sus pacientes.

Una posible explicación para la asociación observada es que las mujeres con mamografías falsas positivas pueden tener tejido mamario que, aunque no maligno en el momento de la evaluación, es de más actividad proliferativa, lo que resulta en una apariencia mamográfica que el radiólogo podría llamar «sospechosa».

Henderson y colaboradores sugieren que el patrón anormal en la mamografía falsa positiva podría ser considerado como un marcador de riesgo futuro de cáncer de mama. También sugieren la incorporación de la historia de las mamografías falsas positivas en las actuales herramientas de evaluación del riesgo de cáncer de mama para mejorar la capacidad de predecir futuros cánceres de mama.

Herramientas de evaluación de riesgos actuales, tales como la herramienta de Breast Cancer Surveillance Consortium, incluyen factores de riesgo como la edad, la historia familiar, el origen étnico, la historia de la biopsia de mama, y la densidad mamográfica y dan 5 y 10 años de estimado de desarrollar cáncer de mama⁵.

Varias organizaciones, incluyendo recomendaciones actualizadas por la US Preventive Services Task Force⁶ y el Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos,⁷ recomiendan a los proveedores el evaluar periódicamente el riesgo de cáncer de mama.

En el actual clima de confusión y controversia que rodea el cáncer de mama tamizado con mamografía, en la identificación de aquellas mujeres que están expuestas a un mayor riesgo para un futuro cáncer de mama es importante asegurarse de que a ellas se les ofrece un examen adecuado (mamografía, resonancia magnética)

y asesoramiento acerca de la prevención primaria, y continuar el tamizaje en los intervalos recomendados.

Sobre la base de la evidencia actual, las mujeres con un historial de mamografías falsas positivas deben ser advertidas de que si bien el riesgo futuro de cáncer de mama es probable que aumente un poco, el riesgo absoluto es aún pequeño, y no todas las mujeres con mamografías falsas positivas desarrollarán cáncer de mama. Sin embargo, si tener una mamografía falsa positiva es un potencial «marcador» para el futuro riesgo elevado de cáncer de mama, entonces deberíamos animar a estas pacientes a que se adhieran a imagenología de mama regular de seguimiento y detección.

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP
Clinical Professor, Department
of Medicine
Division of Endocrinology
and Metabolism
University of California,
San Diego
La Jolla, California

Referencias

1. Peeters PH, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek L, Vooijs PG. Breast cancer risk for women with a false positive screening test. *Br J Cancer*. 1988; 58(2): 211-212.
2. Groenendijk RP, Kochen MP, van Engelenburg KC, et al. Detection of breast cancer after biopsy for false-screening mammography. An increased risk? *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27(1): 17-20.
3. Castells X, Roman M, Romero A, et al.; Cumulative False Positive Risk Group. Breast cancer detection risk in screening mammography after a false-positive result. *Cancer Epidemiol*. 2013; 37(1): 85-90.
4. von Euler-Chelpin M, Risor LM, Thorsted BL, Vejborg I. Risk of breast cancer after false-positive result in screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(9): 682-689.
5. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K.

Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med.* 2008; 148(5): 337-347.

6. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Medications to decrease the risk for breast cancer in women: recommendations from the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013; 159(10): 698-708.

7. American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(2 pt 1): 372-382.

Conflicto de intereses

El Dr. Macaulay no reporta conflictos relevantes de intereses.

Administración temprana de estradiol después de la menopausia muestra beneficios en la acción de la insulina, pero daño posterior

PEREIRA RI, CASEY BA, SWIBAS TA, ERICKSON CB, WOLFE P, VAN PELT RE.

Timing of estradiol treatment after menopause may determine benefit or harm to insulin action. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(12): 4456-4462.

Resumen

La sensibilidad a la insulina es una clave determinante del riesgo de diabetes² y la salud cardiometabólica general. Los investigadores llevaron a cabo en Colorado un estudio aleatorizado cruzado, controlado con placebo, para saber si el momento de la administración de estradiol después de la menopausia es un determinante importante de su efecto sobre la acción de la insulina.

Las participantes en el estudio eran mujeres posmenopáusicas tempranas (=6 años de la última menstruación; n = 22) y menopáusicas tardías (=10 años desde la última menstruación; n = 24), todas sin terapia hormonal.

En comparación con las mujeres en la posmenopausia temprana, las mujeres posmenopáusicas eran mayores y tenían más años después de la menopausia. El índice de masa corporal y la masa grasa no difirieron entre los grupos, pero la masa libre de grasa (MLG) fue menor en las mujeres posmenopáusicas tardías en comparación con las mujeres en la posmenopausia temprana.

El principal resultado del estudio fue la eliminación de glucosa mediada por insulina (tasa de eliminación de glucosa [TEG]) a través del clamp Hiperinsulinémico-EUglicémico. La línea de base de TEG no difirió entre los grupos.

Las intervenciones del estudio incluyen a corto plazo (1 semana) estradiol transdérmico y placebo. Una semana de tratamiento con estradiol disminuyó TEG en mujeres posmenopáusicas tardías en comparación con un aumento de las mujeres en la posmenopausia temprana ($0,44 \pm 1,7$ vs. $-0,76 \pm 2,1$ mg / kg MLG / min; $p < 0,05$).

No hubo aparente disminución de la TEG con la edad o el tiempo desde la menopausia. La acción del estradiol en la TEG era dependiente del tiempo desde la menopausia, de manera que había un beneficio aparente con la administración anterior en comparación con el daño más adelante en la menopausia.

Comentario

La diabetes es inequívocamente uno de los problemas de salud de más rápido aumento en las naciones desarrolladas. De acuerdo con la American Heart Association, en el 2016 la diabetes diagnosticada por un médico (90% de las cuales es la diabetes tipo 2) está presente en el 6,1% de las blancas no hispanas, en el 14,6% de negras no hispanas, y en el 11,8% de las mujeres hispanas de 20 años y mayores.¹ Un 37% adicional de las mujeres tienen glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa.

El alarmante aumento de la diabetes augura consecuencias graves, como un aumento desproporcionado de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en mujeres.^{2,4}

A pesar de que la intolerancia a la glucosa es cada vez más frecuente en niños y jóvenes, así como en las mujeres de edad avanzada, el papel de la menopausia en comparación con el envejecimiento como factor que contribuye al riesgo de la diabetes ha sido cuestionado.

Los ensayos clínicos aleatorios de la terapia hormonal posmenopáusica (HT) reportan efectos beneficiosos de los estrógenos equinos conjugados orales con o sin tratamiento con progestágenos. En el ensayo Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention (PEPI),

un estudio de mujeres posmenopáusicas tempranas, una reducción de la glucemia en ayunas fue paradójicamente acompañada por un aumento de 2 horas de niveles posprandiales de glucosa.³

En el Heart and Estrogen and Progestin Replacement Study (HERS), un ensayo de prevención secundaria de las mujeres mayores con enfermedad coronaria conocida, la TH combinada impidió el aumento en los valores de glucosa en ayunas con el tiempo, como se observa en el grupo de placebo, dando lugar a un menor número de nuevos casos de diabetes.⁴

En el estudio Women's Health Initiative (WHI), la diabetes referida se redujo en general durante la fase de intervención, en ambos ensayos.⁵ Es de destacar que ni el HERS ni el WHI incluyeron la prueba de tolerancia oral a la glucosa en sus protocolos.

A pesar de estos alentadores resultados, los riesgos asociados de la TH en los estudios HERS y WHI, junto con los efectos dispares informados en el ensayo PEPI, han atemperado el entusiasmo de recomendar la TH para prevenir la diabetes. Sin embargo, el beneficio observado en el desarrollo de la diabetes es intrigante y ha estimulado los esfuerzos para explorar los posibles mecanismos de acción de los estrógenos en la regulación de la glucosa.

Este estudio realizado por Pereira y asociados ofrece una importante contribución a este cuerpo de trabajo. Estos investigadores, expertos en el estudio del metabolismo, emplean una medida ardua pero sofisticada de la sensibilidad a la insulina, el clamp de hiperinsulinemia euglicemia, para determinar la insulina mediada TEG en las participantes bien caracterizadas, estratificadas por el tiempo transcurrido desde la menopausia.

Se determinó la TEG antes y después de una semana de la terapia transdérmica de estradiol, administrado a una dosis más alta (150 mg / d) inicialmente, típicamente para el alivio de los síntomas vasomotores, probablemente para asegurar un efecto farmacológico adecuado. A pesar de que la TEG no fue diferente al inicio del estudio, como era de esperar dada la década cercana de la edad y el tiempo desde la menopausia entre los dos grupos, en respuesta a la

primera semana de estradiol transdérmico, la TEG mejoró en mujeres cercanas a la menopausia (menos de 6 años); sin embargo, se deterioró en las más distantes (más de 10 años).

Los autores sugieren que las respuestas opuestas reflejan alteraciones en el estado del receptor de estrógeno con el tiempo desde la menopausia. El deterioro de las mujeres más distantes de la menopausia es consistente con los hallazgos del WHI. Cuando se estratificó por década de edad, la reducción de la diabetes en el grupo de terapia combinada se limitó a las mujeres de 50 a 69 años, con un aumento del riesgo de diabetes en personas de más de 70 años.⁵

Como los autores proponen, una mejora mediada por estrógenos en la acción de la insulina puede ser un mecanismo por el cual la TH redujo la incidencia de diabetes tipo 2 en los ensayos anteriores. Se encontraron efectos favorables sobre los niveles de glucosa e insulina en ayunas en el ensayo PEPI tanto estrógeno por vía oral de estrógenos solos y terapia combinada,³ y una pequeña pero significativa disminución de la resistencia a la insulina, utilizando el cálculo de HOMA-IR, se informó en el grupo de terapia combinada del WHI.⁶

A pesar de que la TEG no se midió en el HERS, las mujeres en este estudio fueron en promedio de 67 años en el momento de inclusión. En el estudio, y probablemente la menopausia mucho más allá de 10 años, sin embargo, y aun la TH combinada oral se asoció con el mantenimiento de los niveles basales de glucosa en sangre, y se redujo la incidencia de diabetes.⁴ Talves la TH combinada oral produce diferentes efectos sobre el metabolismo de la glucosa en comparación con el estradiol transdérmico.⁵

En un gran estudio francés observacional, la terapia con estrógenos por vía oral se asoció con una mayor disminución en diabetes que la administración transdérmica, aunque las dosis usadas fueron menores y la duración del estudio fue mayor.⁷

Los autores son apropiadamente cautos (y yo estoy de acuerdo) en cuanto a que sus resultados no deben ser interpretados como evidencia que apoye el uso de estradiol exógeno para

prevenir la diabetes Tipo2² sino, mejor, mover nuestro conocimiento de la complejidad de la acción de los estrógenos y el metabolismo de la glucosa para ir un paso más adelante en el desenredo de esta intrigante relación.

Referencias

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [published online ahead of print December 16, 2015]. *Circulation*.
2. Regensteiner JC, Golden S, Huebschmann AG, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(25): 2424-2447.
3. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Diabetes Care*. 1998; 21(10): 1589-1595.
4. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al.; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart, Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(1): 1-9.
5. 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(13): 1353-1368.
6. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004; 47(7): 1175-1187.
7. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009; 52(10): 2092-2100.

Conflicto de intereses

El Dr. Stuenkel no reporta conflictos de interés relevantes.

Tienen los niveles circulantes de testosterona efecto sobre los miomas uterinos?

WONG JY, GOLD EB, JOHNSON WO, LEE JS.

Circulating sex hormones and risk of uterine fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(1): 123-130.

Resumen

El estrógeno se ha implicado en el desarrollo de los fibromas uterinos; sin embargo, se desconoce la contribución de los andrógenos en las mujeres.

El objetivo de un estudio longitudinal de 13 años en el Study of Women Across the Nation (SWAN) fue evaluar las relaciones de los andrógenos circulantes (testosterona [T] y dehidroepiandrosterona-sulfato [DHEAS]) y el estradiol (E2) y si se asocian con mayor riesgo de desarrollar fibromas uterinos.

Al inicio del estudio, se incluyeron 3.240 mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas tempranas con útero intacto, en edades comprendidas entre 45 y 52 años; el 43,6% completó el seguimiento. Se reportaron 512 casos incidentes y 478 casos recurrentes de fibromas uterinos. Las principales medidas de interés fueron los niveles séricos de tiempo variable de E2 biodisponible, T, y DHEAS en cada visita.

La razón de probabilidad condicional (OR) de los fibromas en el año se midió utilizando un tiempo discreto de probabilidades proporcionales en modelos ajustados por raza, etnia y sitio; edad; índice de masa corporal; etapa de la menopausia; factores reproductivos; fumar; tiempo de extracción de sangre; y la hormona estimulante del folículo.

Las mujeres con alta testosterona (T) tenían un riesgo mayor estadísticamente significativo de incidencia de fibromas (OR, 1,33; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,01 a 1,76; P = 0,04), pero no fibromas recurrentes. El riesgo fue más elevado en aquellas con alta T y E2 (OR, 1,52; IC del 95%, 1,7 a 2,17, p = 0,02). E2 y T altos se asociaron con más bajo riesgo de fibromas recurrentes.

Comentario

El mioma (fibroma) es el tumor benigno más común del útero, lo que puede dar lugar a síntomas considerables en las mujeres en cuanto al número de hijos, así como en sus años posmenopáusicos. Aunque está bien establecido que el tumor es estrógeno-dependiente, la influencia de otras hormonas en el crecimiento del tumor está pobremente caracterizada.

La investigación original de Wong y sus colegas intenta cerrar esta brecha de conocimiento mediante el examen de la relación de testosterona con fibromas nuevos o crecimiento recurrente del fibroma.

La posibilidad de una relación entre el crecimiento de los fibromas y la testosterona es intrigante. Los investigadores tuvieron acceso a los datos de 3.240 mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas, lo que confiere una gran fuerza para el estudio. Los resultados, de manera interesante, son sorprendentemente divergentes, conduciendo a una interpretación de significado confuso.

Para poner los resultados en contexto, el nivel de testosterona media fue de 41,5 ng/ml, el nivel percentil 25 fue de 29,7 ng/ml, y el nivel percentil 75 fue de 56,3 ng/ml. Los grupos se caracterizaron en el grupo de bajo nivel de testosterona si el valor era inferior a la mediana y el grupo de testosterona alta si el nivel era superior a la mediana.

Las mujeres con niveles «altos» de testosterona tenían un mayor riesgo de desarrollar nuevos fibromas, mientras que los niveles altos de testosterona no se asociaron con un mayor riesgo para los fibromas recurrentes. Además, si se elevaban los niveles de testosterona y

estradiol, el riesgo de nuevos miomas era aún mayor, mientras que el riesgo de crecimiento de los fibromas recurrente se reducía.

La conclusión a la que hay que llegar es que la testosterona por sí misma y en relación con el estradiol tiene la capacidad de estimular el nuevo crecimiento del fibroma del miometrio, pero la testosterona en conjunción con estradiol disminuye el crecimiento de los fibromas existentes y la aparición de nuevos fibromas.

El efecto de la testosterona sobre los fibromas puede estar relacionado con la presencia de receptores de andrógenos en los fibromas, como lo han señalado los investigadores.

No obstante, la presentación de un caso de Tian y asociados arroja dudas sobre este premisa.¹ El caso que ellos presentan tenía el síndrome de insensibilidad androgénica completa y fibromas grandes vulvares, bilaterales. Es posible que un fibroma vulvar podría comportarse de forma diferente en el nivel molecular que un fibroma uterino, pero uno debe tener en cuenta la posibilidad de que la testosterona no tiene ningún papel en el crecimiento de los fibromas uterinos y que el efecto que estamos viendo es puramente al azar y puede estar relacionado con las muchas limitaciones de los estudios conocidos por los investigadores.

Si efectivamente existe una relación entre los niveles séricos de testosterona y el crecimiento del fibroma uterino, otro grupo de pacientes que deberían tener mayor incidencia de miomas uterinos son las que tienen el síndrome de ovario poliquístico. Por el contrario, ha sido reportado en la literatura que los fibromas uterinos se encuentran con menos frecuencia en las mujeres con un diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.²

Aunque no estoy al tanto de cualquier otro estudio que se haya concentrado en los niveles de testosterona en suero y su relación con los fibromas uterinos, muchos estudios han examinado los niveles de testosterona en suero y no se ha demostrado una diferencia significativa o elevación.^{3,4} Esos estudios no dividieron los grupos de pacientes en niveles bajos y altos de testosterona.⁷

Los fibromas uterinos tienen una relación compleja con las hormonas, y es importante continuar nuestras investigaciones. En este estudio se ha introducido una nueva idea, y se necesitan más estudios para aclarar aún más la relación, si la hay.

Referencias

1. Tian W, Wang Y, Zhang H, Liu G, Ma X, Xue F. Androgen insensitivity syndrome with gynandroblastoma and vulvar leiomyoma: case report and literature review. *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17(3): 335-339.
2. Abdel-Gadir A, Oyawoye OO, Chander BP. Coexistence of polycystic ovaries and uterine fibroids and their combined effect on the uterine artery blood flow in relation to age and parity. *J Reprod Med.* 2009; 54(6): 347-352.
3. Duhan N, Madaan S, Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171(2): 329-332.
4. Weiss G, Noorhasan D, Schott LL, Powell L, Randolph JF Jr, Johnston JM. Racial differences in women who have a hysterectomy for benign conditions. *Womens Health Issues.* 2009; 19(3): 202-210.

Bala Bhagavath, MD
Associate Professor of Obstetrics
and Gynecology
Division of Reproductive
Endocrinology and Infertility
Director, Fellowship in Minimally
Invasive Gynecologic Surgery
Codirector, URMF Fibroid Center
University of Rochester Medical
Center
Rochester, New York

Conflicto de intereses:

El Dr. Bhagavath reporta ser consultor para Abbvie.

La acupuntura no demostró ser superior a la acupuntura simulada para los sofocos

EE C, XUE C, CHONDROS P, ET AL.

Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial [published online ahead of print January 19, 2016]. Ann Intern Med.

Los fogajes o síntomas vasomotores afectan hasta el 75% de las mujeres menopáusicas. Hay pruebas contradictorias de la eficacia de la acupuntura como tratamiento de los sofocos.

Para evaluar la eficacia de la acupuntura de la medicina china contra la falsa acupuntura para los sofocos de la menopausia, los investigadores en Australia realizaron un ensayo estratificado, ciego (las participantes, los evaluadores de resultado y los investigadores, pero no los acupunturistas), controlado por simulación en paralelo, aleatorio con asignación equitativa.

Las mujeres (N = 327) con edades mayores de 40 años en la transición menopausica tardía o posmenopausia con al menos siete sofocos moderados diarios fueron asignadas al azar a 10 tratamientos de acupuntura (medicina china) con aguja estandarizada (n = 163) o acupuntura simulada o sham no insertiva (n = 164), por más de 8 semanas.

El resultado primario fue una puntuación de fogajes al final del tratamiento. Las participan-

tes registraron el número de sofocos diarios leves, moderados, severos y muy severos durante 7 días, utilizando un diario validado de los sofocos. La puntuación se calcula utilizando valores de 1 a 4 correspondientes con la gravedad de los sofocos y luego se divide por el número de días reportados. La puntuación mínima para inscribirse en el estudio fue de 14.

Los resultados secundarios incluyeron la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y los eventos adversos. Las participantes fueron evaluadas a las 4 semanas, al final del tratamiento, y 3 y 6 meses después del final del tratamiento.

Al final del tratamiento, el 16% de las participantes en el grupo de acupuntura y el 13% en el grupo de tratamiento simulado se perdieron al seguimiento. La media de los puntajes de fogajes al final del tratamiento fue de 15,36 en el grupo de acupuntura y 15,04 en el grupo de tratamiento simulado (diferencia media: 0,33 [IC del 95%, -1,87 a 2,52]; p = 0,77), lo que demuestra que la medicina china de la acupuntura no es mejor que la acupuntura falsa.

Efecto protector de estrógenos naturales y sintéticos contra la gripe

PERETZ J, PEKOSZ A, LANE AP, KLINE SL.

Estrogenic compounds reduce influenza A virus replication in primary human nasal epithelial cells derived from female, but not male, donors [published online ahead of print December 18, 2015]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.

Las diferencias biológicas entre hombres y mujeres a menudo se pasan por alto en los estudios de inmunología y enfermedades infecciosas.

Un virus infecta y causa la enfermedad mediante su introducción en una célula y su replicación dentro de la célula huésped. Cuando se libera de las células infectadas, el virus puede propagarse por todo el cuerpo y entre las personas.⁸

La gravedad de la gripe y otras enfermedades respiratorias cambia a lo largo del ciclo de vida y durante el embarazo en mujeres, lo que sugiere que las hormonas esteroides sexuales como los estrógenos pueden estar involucradas.

Primariamente, cultivos de células epiteliales diferenciadas nasales humanas de los donantes hombres y mujeres adultos fueron expuestos a

17 β -estradiol (E2 endógena) o moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM). Cultivos infectados fueron expuestos a un virus de influenza estacional A (IAV) para determinar si la señalización estrogénica podría afectar el resultado de la infección IAV y si estos efectos fueron sexo-dependientes.

Los investigadores encontraron que el E2, el raloxifeno y el bisfenol A reducían la replicación del virus de la gripe en las células nasales de las mujeres, pero no en los hombres. También observaron que los estrógenos inician sus efectos antivirales a través de receptores de estrógenos beta. Los investigadores ven potencial clínico en el hallazgo de que los estrógenos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la infertilidad y la menopausia también pueden proteger contra la gripe.

Artículos escogidos por el editor en jefe de «Menopause». Abril de 2016

- PRATHIMA SETTY, MD; LAURA REDEKAL, BA; AND MICHELLE P. WARREN, MD
Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative in New York City
El uso de estrógenos vaginales y los efectos en la calidad de vida y la morbilidad urogenital en mujeres posmenopáusicas después de la publicación del estudio Women's Health Initiative in New York City
- ROISIN WORSLEY, MBBS, FRACP; ROBIN J. BELL, MBBS, PHD; PRAGYA GARTOULLA, MSc EPIDEMIOLOGY; AND SUSAN R. DAVIS, MBBS, FRACP, PHD
Low use of effective and safe therapies for moderate to severe menopausal symptoms: a cross-sectional community study of Australian women
Bajo uso de terapias eficaces y seguras para los síntomas moderados a graves de la menopausia: un estudio transversal en la comunidad de las mujeres australianas
- TAE-WOON KIM, PHD; CHANG-SUN KIM, PHD; JI-YEON KIM, MS; CHANG-JU KIM, MD, PHD; AND JIN-HEE SEO, PHD
Combined exercise ameliorates ovariectomy-induced cognitive impairment by enhancing cell proliferation and suppressing apoptosis
El ejercicio combinado aminora el deterioro cognitivo inducido por ovariectomía mediante el aumento de la proliferación celular y la supresión de la apoptosis
- REBECCA C. THURSTON, PHD; HOWARD J. AIZENSTEIN, MD, PHD; CAROL A. DERBY, PHD; ERVIN SEJDIĆ, PHD; AND PAULINE M. MAKI, PhD
Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities
Fogajes menopáusicos e hiperintensidades de la materia blanca

Endocrinol Nutr. 2016 May 25. pii: S1575-0922(16)30047-X. doi: 10.1016/j. [Epub ahead of print]

Association between triglyceride/HDL cholesterol ratio and carotid atherosclerosis in postmenopausal middle-aged women

Asociación entre triglicéridos/HDL y arterioesclerosis de la carótida en mujeres posmenopáusicas de edad mediana

MASSON W, SINIAWSKI D, LOBO M, MOLINERO G, HUERÍN M.

Antecedentes y objetivo

La relación triglicéridos/HDL, como un marcador sustituto de la resistencia a la insulina, puede estar asociada a la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica en mujeres posmenopáusicas. El objetivo de este estudio fue explorar esta asociación.

Pacientes y métodos

Fueron reclutadas mujeres de hasta 65 años de edad (últimos menstruales =2 años) en la prevención primaria. Asociación entre triglicéridos/ HDL (HDL-C) y se analizó la presencia de la placa carotídea, por ecografía. Se realizó análisis ROC para determinación de la precisión de esta relación, para detectar la placa carotídea.

Resultados

Un total de 332 mujeres (edad 57 ± 5 años) fueron reclutadas. La relación triglicéridos/HDL-C fue de $1,6 \pm 0,35$. La prevalencia de la placa carotídea fue del 29%. Las mujeres con

placa carotídea tenían relaciones más altas de triglicéridos/HDL-C ($0,33 \pm 1,96$ frente a $2,1 \pm 1,2$; $p < 0,001$) que las mujeres sin la placa carotídea. Una relación positiva se observó entre los quintiles de esta relación y la prevalencia de la placa carotídea ($p < 0,001$). Independientemente de otros factores de riesgo, las mujeres con proporciones de triglicéridos/HDL-C más altas eran más propensas a tener la placa carotídea (odds ratio 1:47, 95% intervalo de confianza 1,20 a 1,79; $p < 0,001$). El área bajo la curva de la relación triglicéridos/HDL-C para detectar la placa carotídea fue 0,71 (intervalo de confianza del 95% 0,65 a 0,76), y el punto de corte óptimo fue de 2,04.

Conclusiones

En las mujeres posmenopáusicas en la prevención primaria, la resistencia a la insulina, que se calcula a partir del cociente triglicéridos/HDL-C, se asoció de forma independiente a una mayor probabilidad de placa carotídea. El valor de dicha relación mayor que 2 puede ser usado para evaluar el riesgo cardiovascular, en particular, en este grupo de mujeres.

BJOG. 2016 May 26. doi: 10.1111/1471-0528.14126. [Epub ahead of print]

Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial.

Esquema diagnóstico para sangrado posmenopáusico: un ensayo randomizado controlado

VAN HANEGEM N, BREIJER MC, SLOCKERS SA, ZAFARMAND MH, GEOMINI P, CATSHOEK R, PIJNENBORG J, VAN DER VOET LF, ET AL.

Objetivo

Evaluar la eficacia de la histeroscopia para la detección y el tratamiento de los pólipos endometriales en comparación con el manejo expectante en mujeres con sangrado posmenopáusico (SPM), endometrio engrosado y toma de muestras endometriales benignas.

Diseño

Estudio multicéntrico, ensayo controlado aleatorizado. LUGARES: Tres hospitales académicos y nueve hospitales universitarios no académicos en los Países Bajos.

Población

Las mujeres con SPM, un grosor del endometrio mayor a 4 mm y el resultado de la toma de muestras endometriales benigno.

Métodos

Las mujeres se asignaron al azar a estudio diagnóstico adicional de diagnóstico por histeroscopia (precedida de solución salina sonografía de infusión) o el tratamiento expectante.

Variables principales

La medida de resultado primario fue la recurrencia de SMP dentro de un año después

de la aleatorización. Las medidas de resultado secundarias fueron el tiempo de sangrado recurrente y hemorragia recurrente después de más de un año. En el grupo de la histeroscopia, se registraron la presencia de pólipos y los resultados de su histología. Resultados: Entre enero de 2010 y octubre de 2013, 200 mujeres aleatorizadas inicialmente; 98 a histeroscopia y 102 a manejo expectante. En un año, un total de 15 mujeres (15,3%) en el grupo de la histeroscopia experimentó sangrado recurrente, frente a 18 (18,0%) en el grupo de tratamiento expectante (riesgo relativo de 0,85, IC del 95% 0,46-1,59). En el grupo de la histeroscopia, 50/98 (51%) pólipos fueron diagnosticados, de los cuales 6/98 (6 %) mostraron evidencia de (pre)neoplasia maligna de endometrio; en los resultados finales de patología después de la histerectomía se mostró tres mujeres con hiperplasia con atipia y tres mujeres con cáncer de endometrio.

Conclusiones

En las mujeres con SPM, el endometrio engrosado y muestra benigna de endometrio, la histeroscopia quirúrgica no reduce el sangrado recurrente. La histeroscopia detectó (pre)neoplasia focal de endometrio en el 6% de las mujeres que tenían muestras endometriales benignas. Este hallazgo indica que en estas mujeres, es necesario más estudio diagnóstico para detectar tumores malignos focales (pre), perdidos por toma de muestras endometriales ciegas.

J Am Geriatr Soc. 2016 May; 64(5): 990-7. doi: 10.1111/jgs.14087.

Association Between Hypovitaminosis D in Elderly Women and Long- and Short-Term Mortality-Results from the Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort

Asociación entre avitaminosis D en la mujer mayor de mortalidad a corto y a largo plazo . Resultados del Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort.

BUCHEBNER D, MCGUIGAN F, GERDHEM P, RIDDERSTRÅLE M, AKESSON K.

Objetivo

Investigar la asociación entre los niveles bajos de vitamina D (<50 nmol/L) y la mortalidad a 10 años en las mujeres mayores de 75 años.

Diseño

Estudio prospectivo con 15 años de seguimiento. LUGAR: Malmö, Suecia.

Participantes

Cohorte basada en la población de mujeres de 75 años de edad (N = 1.044).

Medidas

Niveles de 25-hidroxivitamina D en suero a los 75 años (n = 1.011), 80 años (n = 642) y 85 años (n = 348) se clasificaron como bajos (<50 nmol/L), intermedio (50 a 75 nmol/L) y altos (> 75 nmol/L) en todas las edades. Los cocientes de riesgos (HRs) para todas las causas de mortalidad entre las edades de 75 y 90 se calcularon de acuerdo a la categoría de 25 (OH) D.

Resultados

Entre las edades de 80 y 90, la mortalidad por todas las causas (HR = 1,8, 95% intervalo de confianza [IC], 1,3 a 2,4, p < 0,001; ajustadas por comorbilidades [HRs] = 1,9, IC 95% , 1,4-2,6, p < 0,001) fue significativamente mayor en las mujeres con bajos niveles de 25 (OH) que en aquellas con niveles altos. La osteoporosis tuvo el mayor efecto sobre la mortalidad, pero incluso después de excluir a las mujeres con fracturas por osteoporosis del riesgo de muerte asociado con niveles bajos de 25 (OH) D permanece mayor (HR = 1,8; IC del 95%, 1,2 a 2,7, P = 0,002; a HR 1,7; IC del 95% , 1,2-2,5; P = 0,006).

Conclusión

En este estudio observacional de mujeres mayores de 75 años, niveles 25 (OH) D de menos de 50 nmol/L se asociaron con una mayor mortalidad por todas las causas hasta por 10 años. Esta diferencia fue al menos parcialmente independiente de las comorbilidades y fractura, indicando que baja 25 (OH) D no solo es un indicador de la deficiencia de la salud, sino que también desempeña un papel en los resultados de la enfermedad.

Menopause. 2016 May 23. [Epub ahead of print]***Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure***

Fogajes: aparecen factores de riesgo cardiovasculares en posmenopáusicas recientes y tardías y su asociación con aumento de presión arterial

SILVEIRA JS, CLAPAUCH R, SOUZA MD, BOUSKELA E.

Objetivo

El objetivo del estudio fue comparar la función endotelial de mujeres sintomáticas (sofocos autopercebidos mayores a 3 en una escala de 0-10) frente a mujeres asintomáticas ($=3$) en diferentes etapas de la posmenopausia y examinar si la asociación entre sofocos y la función endotelial fue independiente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular observados durante el análisis.

Métodos

Pletismografía no invasiva de oclusión venosa dentro de los dos grupos: posmenopausia reciente [PMR] < 10 s, $n = 63$) y posmenopausia tardía (posmenopausia tardía [PMT] $=10$ y, $n = 67$).

Resultados

Las mujeres sintomáticas mostraron un menor flujo sanguíneo en el antebrazo y menor porcentaje de incremento durante la respuesta de hiperemia reactiva; sistólica más alta ($P < 0,0001$ en PMR y $P = 0,0008$ en PMT) y diastólica ($p = 0,0005$ en PMR y $P = 0,0219$ en PMT) en la presión arterial;

puntaje más alto para los sofocos perimenopáusicas ($P = 0,0007$ en PMR y $P < 0,0001$ en PMT), mayor duración de uso de anticonceptivos orales antes ($P = 0,009$ en PMR y $P = 0,0253$ en PMT), y trastornos corrientes del sueño más altos ($P < 0,0001$ en PMR y $P = 0,0281$ en PMT) en comparación con las asintomáticas. En el grupo PMT, mujeres sintomáticas también tenían una mayor prevalencia de diagnóstico previo de hipertensión ($p = 0,0092$). Durante el análisis multivariado, el flujo sanguíneo durante la respuesta hiperemia reactiva se asoció con los sofocos después de ajustar por edad, índice de masa corporal y la presión arterial sistólica (odds ratio 0,55 [0,36-0,84] en relación PMR y las probabilidades 0,7 [0,5-0,97] en PMT).

Conclusión

En ambas fases, la menopausia reciente y tardía, los bochornos se relacionan con la disfunción endotelial y mayor presión arterial sistólica y diastólica, pero la relación entre los sofocos y la disfunción endotelial fue independiente de la presión arterial.

CONGRESOS

CONGRESOS DE GERIATRÍA

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

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

**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 CITOLÒGIQUES CATALANES

Barcelona, (Espana)

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, (Espana)

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

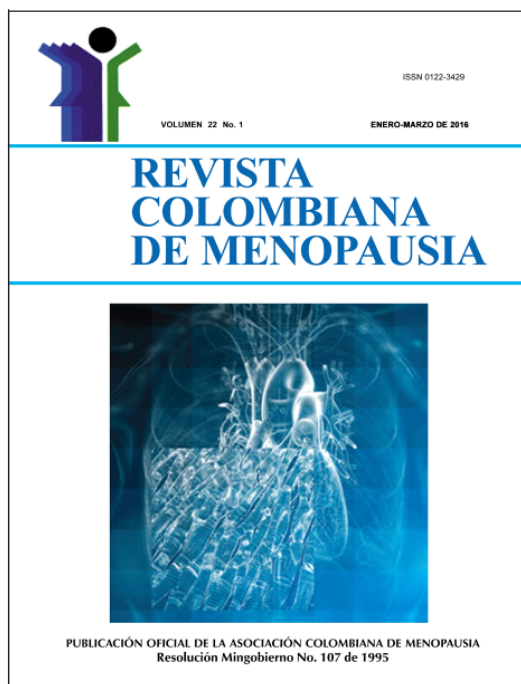
XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE GINECOLOGIA

Y OBSTETRICIA - LINARES 2016

Linares. Jaen, (Espana)

del 28 al 29 de octubre de 2016

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 2016 (incluye último número del 2015)

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