

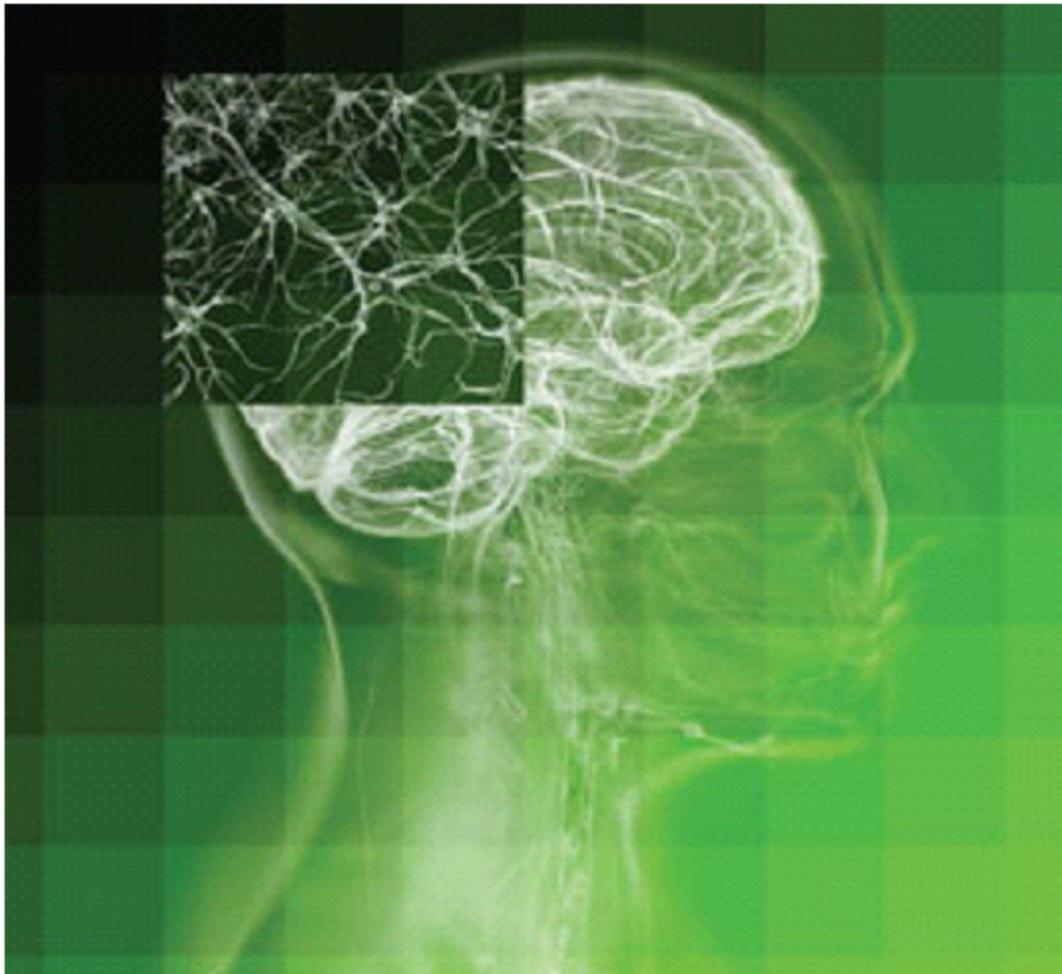


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 22 No. 2

ABRIL-JUNIO 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. 2 - 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](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

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

Correo electrónico del editor: [gusgomez@univalle.edu.co](mailto:gusgomez@univalle.edu.co)

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista  
es responsabilidad exclusiva de los autores.

**JUNTA DIRECTIVA**  
**Asociación Colombiana de Menopausia (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 - Tesorera  
Francisco Pardo Vargas, MD - Tesorero

---

**Armada digital, impresión y acabados**

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

Correo electrónico: [grafwebgerencia@gmail.com](mailto: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**
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

### INEVITABLE LONGEVIDAD

Gustavo Gómez Tabares, MD

6

---

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

### Uso personal y profesional de la terapia hormonal menopáusica entre ginecólogos:

#### Un estudio multinacional (REDLINC VII)

Luis Danckersa, Juan E. Blümelab, Silvina Witisá, María S. Vallejoa, Konstantino Tserotasa, Hugo Sáncheza, Carlos Salinasa, Javier Saavedraa, José A. Rojasa, William Onatraa, Eliana Ojedaa, Desiré Mostajoa, Flory Moreraa, Alvaro Monterrosaa, Armando Montaña, Nelva Meruviaa, Mabel Martinoa, Jaime Martíneza, Selva Limaa, Erik Gonzáleza, Gustavo Gómeza, María T. Espinozaa, Olivia Castillóa, Blanca Campostrinia, Andrés Callea, Gerardo Broutina, Ascanio Bencosmea, Eugenio Arteagaa, Félix Ayalaa, Peter Chedrauiac

8

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia. *Climacteric* 2016;19:109-50. Parte I

R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton y el grupo colaborativo IMS. Colaboradores de esta versión en español F.R. Pérez-López (España); E. Storch (Uruguay); P. Villaseca (Chile); D. Salazar-Pousada (Ecuador); C. Rueda (Colombia); K. Tserotas (Panamá); S. Lima (Uruguay); P. Llana (España); C. Castelo-Branco (España); M. F. Garrido-Oyarzún (España); P. Parra-Pingel (Ecuador) & P. Chedraui (Ecuador)

18

---

## CASOS Y PREGUNTAS FRECUENTES. QUÉ HACER

### TH en pacientes que aún están menstruando

38

### Uso del láser para la atrofia vaginal

40

### Uso de cremas para mejorar la atrofia vaginal

44

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Sociedad de Endocrinología: Una pequeña razón para prescribir terapias hormonales compuestas

SANTORO N, BRAUNSTEIN GD, BUTTS CL, MARTIN KA, MCDERMOTT M, PINKERTON JV.

47

### El momento es todo: efectos de la terapia hormonal en la arterioesclerosis

HODIS HN, MACK WJ, HENDERSON VW, ET AL; ELITE RESEARCH GROUP

50

### Terapia estrogénica después del tratamiento de cáncer de ovario no seroso no afecta la sobrevida

POWER L, LEFAS G, LAMBERT P, ET AL.

52

### Diferencias en las prácticas de prescripción de terapia hormonal profesionales y personales entre los ginecólogos

DANCKERS L, BLÜMEL JE, WITIS S, ET AL.

53

<b>Quiestes simples de ovario pueden afectar el valor del grosor endometrial para predecir la patología endometrial</b>	<b>54</b>
FAMUYIDE AO, SHAZLY SA, MAKDISI PB, ET AL.	
<b>Hay evidencia limitada acerca de la seguridad diagnóstica y los peligros del examen pélvico rutinario en la guía práctica</b>	<b>55</b>
GUIRGUIS-BLAKE JM, HENDERSON JT, PERDUE LA, WHITLOCK EP.	
<b>Artículos escogidos por el editor jefe de Menopause, junio de 2016</b>	<b>57</b>
<hr/>	
<b>PERLAS</b>	
<b>Test en sangre para detectar enfermedad de alzhéimer temprana</b>	<b>58</b>
BULEISHVILI M, LOBJANIDZE N, ORMOTSADZE G MACHAVARIANI M, SANIKIDZE, ENUKIDZE M, T.	
<b>Estabilidad postural en adultos mayores con fractura distal del radio</b>	<b>59</b>
LOUER CR, BOONE SL, GUTHRIE AK, MOTLEY JR, CALFEE RP, WALL LB.	
<b>El patron de dieta occidental esta asociada con el aumento de las concentraciones de estradiol libre en suero en mujeres postmenopausicas;implicaciones para la prevencion de cancer de mama</b>	<b>60</b>
SÁNCHEZ-ZAMORANO LM, FLORES-LUNA L, ANGELES-LLERENAS A, ORTEGA-OLVERA C, LAZCANO-PONCE E, ET AL.	
<b>La Hormona Luteinizante y enfermedad de Alzheimer en mujeres Mayores</b>	<b>61</b>
RAO CV	
<b>Obesidad central y riesgos de cancer de mama pre y postmenopausia:un metaanálisis dosis respuesta de estudios prospectivos</b>	<b>62</b>
CHEN GC, CHEN SJ, ZHANG R, HIDAYAT K, QIN JB, ZHANG YS, QIN LQ.	
<b>Influencia de la nutrición en la disminución de la reserva ovárica e inicio subsecuente de la menopausia natural</b>	<b>63</b>
PEARCE K, TREMELLEN. K	
<hr/>	
<b>CONGRESOS</b>	<b>64</b>
<hr/>	

**Foto de portada:**

**CRECIMIENTO DEL CEREBRO:**

Para reemplazar células cerebrales perdidas en procesos degenerativos como la *Enfermedad de Parkinson*, algunos investigadores están experimentando con parches de tejido cerebral fetal e inyecciones de neuronas jóvenes que crecen a partir de células madres en el lab.

Imagen: Bryan Christie.

## INEVITABLE LONGEVIDAD

Ya no es raro que tengamos en la consulta pacientes masculinos y femeninos de 70 -75 años en perfectas condiciones y que van a su chequeo anual. Estamos avanzando en la expectativa de vida de manera más rápida que lo calculado anteriormente.

El promedio de vida para países como Japón, Alemania y España para el 2050 es alrededor de los 48 años. Por su parte países como Colombia, Perú Ecuador son 37, 40, 39 respectivamente.

Por otra parte Japón es el país con la expectativa de vida al nacer más grande del mundo (86.6 años para las mujeres y 79.6 años para los hombres en el 2013). Recientemente se publicó que la expectativa de vida de las mujeres japonesas estaba alrededor de los ¡100 años!

Ya no sabemos que se debe este alargamiento del reloj pero se han invocado: avances de la medicina –ya no es tan fácil morir, más bien es bastante difícil– los hábitos alimenticios, el ejercicio, cambios en el estilo de vida.

Manami Inoue, profesor de epidemiología cáncer de la Universidad of Tokio en el Proyecto Professor, AXA Department of Health and Human Security está tratando de encontrar selectos factores de riesgos (y sobre todo aquello sobre los que se tiene algún control) y varias enfermedades relacionadas usando metodología comparable y otras técnicas de análisis estadísticos, ella está investigando como esos riesgos varían a través de la población japonesa, dependiendo de la edad de la gente, el género y el estado socio económico.

Algunos de los primeros resultados de este trabajo indican que fumar aumentan el riesgo de muerte prematura en 1.5 veces comparado con no hacerlo.

Los investigadores encontraron también, que en los japoneses el cáncer colorrectal para quienes beben alcohol es mayor que en otros países occidentales. .Esto porque se estima que el 50% de la población japonesa no tiene la enzima que metaboliza el acetaldehído.

Por otro lado, encontraron que beber regularmente té verde y en alguna grado café, reduce el riesgo relativo de morir por enfermedades cardiovasculares.

Siempre nos ha intrigado e interesado como parar el reloj y sobre todo llegando con todas las capacidades mentales y valiéndose por sí mismo.

¿Puede el estilo de vida ser más importante que los factores genéticos? La respuesta parece ser sí. Por ejemplo las mujeres japonesas viven más gracias a su estilo de vida, el cual incluye una mejor dieta, especialmente después de los 50 años de edad. Consumen menos carne y grasa animal y más pescado.

La incidencia de cáncer es mucho menor en el Japón que en los países occidentales y la obesidad aun es rara. Aunque la diabetes está incrementándose después de los 60 años, esto parece ser por simplemente vivir más largo y que la prevalencia de la diabetes aumenta con la edad.

Evidentemente la vejez es un estado mental. Chopra en su libro de "Rejuvenezca y Viva más tiempo" dice también que el estilo de vida, la salud mental, el ejercicio, la práctica del amor y seis recomendaciones más, hará que el reloj se atrase y llegemos cada vez más lejos, más sanos.

Tratemos de ponernos la edad cronológica que queramos y podamos llevar y mostrar y eso ya nos hará sentirnos y ser más jóvenes que lo que podríamos ser.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor Jefe

The Impact of Green Tea and Coffee Consumption on the Reduced Risk of Stroke Incidence in Japanese Population DOI: 10.1161/  
STROKEAHA.111.677500

## Uso personal y profesional de la terapia hormonal menopáusica entre ginecólogos: Un estudio multinacional (REDLINC VII)

LUIS DANCKERS<sup>A</sup>, JUAN E. BLÜMELA<sup>B</sup>, SILVINA WITIS<sup>A</sup>, MARÍA S. VALLEJO<sup>A</sup>, KONSTANTINO TSEROTAS<sup>A</sup>, HUGO SÁNCHEZ<sup>A</sup>, CARLOS SALINAS<sup>A</sup>, JAVIER SAAVEDRA<sup>A</sup>, JOSÉ A. ROJAS<sup>A</sup>, **WILLIAM ONATRA<sup>A</sup>**, ELIANA OJEDA<sup>A</sup>, DESIREÉ MOSTAJO<sup>A</sup>, FLORY MORERA<sup>A</sup>, **ALVARO MONTERROSA<sup>A</sup>**, ARMANDO MONTAÑO<sup>A</sup>, NELVA MERUVIA<sup>A</sup>, MABEL MARTINO<sup>A</sup>, JAIME MARTÍNEZ<sup>A</sup>, SELVA LIMA<sup>A</sup>, ERIK GONZÁLEZ<sup>A</sup>, **GUSTAVO GÓMEZ<sup>A</sup>**, MARÍA T. ESPINOZA<sup>A</sup>, OLIVIA CASTILLO<sup>A</sup>, BLANCA CAMPOSTRINI<sup>A</sup>, ANDRÉS CALLE<sup>A</sup>, GERARDO BROUTIN<sup>A</sup>, ASCANIO BENCOSME<sup>A</sup>, EUGENIO ARTEAGA<sup>A</sup>, FÉLIX AYALA<sup>A</sup>, PETER CHEDRAUIA<sup>C</sup>

### Resumen

**Antecedentes:** Anteriormente, el estudio REDLINC VI expresó que la razón principal de la baja utilización de la terapia hormonal menopáusica (THM) era su baja tasa de prescripción por los médicos.

**Objetivo:** Determinar el uso de THM y los riesgos percibidos relacionados entre los ginecólogos.

**Métodos:** Un cuestionario autoadministrado y anónimo fue entregado a los ginecólogos certificados en 11 países de América Latina.

**Resultados:** En un total de 2154 se estableció contacto con los ginecólogos, de los cuales el 85,3% respondieron a la encuesta ( $n = 1837$ ). El promedio de edad fue de  $48,1 \pm 11,4$  años; 55,5% eran hombres; el 20,3% eran miembros de la facultad, y el 85% tienen una pareja. En total, el 85,4% de los ginecólogos respondió que utilizarían THM si tuvieran síntomas de la menopausia (81,8% en el caso de los ginecólogos femeninos) o le prescribirían a su pareja (88,2% en el caso de ginecólogos masculinos;  $p < 0,001$ ). La percepción del riesgo relacionado con el uso de THM (en una escala de 0 a 10) fue mayor entre ginecólogos femeninos que entre los ginecólogos varones ( $4,06 \pm 2,09$  vs.  $3,83 \pm 2,11$ ,  $p < 0,02$ ). Los dos principales riesgos percibidos fueron tromboembolismo (33,6% de mujeres frente a 41,4% en los hombres  $p < 0,009$ ) y cáncer de mama (mujeres 38,5% vs. 33,9% hombres,  $p < 0,03$ ). En general, los ginecólogos informaron que prescribían THM al 48,9% de sus pacientes sintomáticas (las mujeres con el 47,3% frente a los hombres con el 50,2%,  $p < 0,03$ ), el 86,8% prescribían compuestos no hormonales y el 83,8%, terapias alternativas para el tratamiento de la menopausia. Los ginecólogos que eran mayores y profesionales académicos prescribían THM más a menudo.

**Conclusión:** Esta encuesta latinoamericana mostró que los ginecólogos son en su mayoría partidarios de utilizar THM (para ellos o sus parejas); no obstante, esto no se refleja necesariamente en su práctica clínica.

**Palabras clave:** menopausia TH, ginecólogos.

a Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC), Santiago, Chile.

b Departamento de Medicina Interna Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

c Institute of Biomedicine, Research Area for Women's Health, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

## Abstract

**Background:** Previously, the REDLINC VI study showed that the main reason for the low use of menopausal hormone therapy (MHT) was its low rate of prescription by doctors.

**Objective:** To determine the use of MHT and perceived related risks among gynecologists.

**Methods:** A self-administered and anonymous questionnaire was delivered to certified gynecologists in 11 Latin American countries.

**Results:** A total of 2154 gynecologists were contacted, of whom 85.3% responded to the survey ( $n = 1837$ ). Mean age was  $48.1 \pm 11.4$  years; 55.5% were male, 20.3% were faculty members and 85% had a partner. Overall, 85.4% of gynecologists responded that they would use MHT if they had menopausal symptoms (81.8% in the case of female gynecologists) or prescribe it to their partner (88.2% in the case of male gynecologists;  $p < 0.001$ ). Perceived risk related to MHT use (on a scale from 0 to 10) was higher among female than among male gynecologists ( $4.06 \pm 2.09$  vs.  $3.83 \pm 2.11$ ,  $p < 0.02$ ). The top two perceived reported risks were thromboembolism (women 33.6% vs. men 41.4%,  $p < 0.009$ ) and breast cancer (women 38.5% vs. men 33.9%,  $p < 0.03$ ). Overall, gynecologists reported prescribing MHT to 48.9% of their symptomatic patients (women 47.3% vs. men 50.2%,  $p < 0.03$ ) and 86.8% currently prescribed non-hormonal remedies and 83.8% alternative therapies for the management of the menopause. Gynecologists who were older and academic professionals prescribed MHT more often.

**Conclusion:** Although this Latin American survey showed that gynecologists are mostly supporters of MHT use (for themselves or their partners), this is not necessarily reflected in their clinical practice.

**Keywords:** menopause, HT, gynecologist.

## Introducción

La menopausia puede poner en peligro la calidad de vida y está asociada a aumento en la incidencia de enfermedades crónicas como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares<sup>1-3</sup>. La hormonoterapia menopáusica (THM) y la adopción de estilos de vida saludables son importantes estrategias para contrarrestar estos efectos negativos<sup>4</sup>. Sin embargo, el uso de TH, que alcanzó gran popularidad entre los médicos mujeres hace varias décadas, se redujo de forma masiva a partir de 2002, como resultado de la publicación de los resultados del estudio the Women's Health Initiative (WHI), que mostró que los riesgos relacionados con la TH superan a los beneficios<sup>5,6</sup>. A pesar de esto, varios subanálisis posteriores del WHI han demostrado que estos riesgos son principalmente observados en mujeres posmenopáusicas mayores y que incluso el riesgo de cáncer de mama (una de las principales preocupaciones) disminuye entre mujeres histerectomizadas que reciben

estrógenos solos<sup>7</sup>. No solo los reportes de implicaciones del WHI han cambiado con el tiempo, sino que una gran diversidad de publicaciones han criticado las conclusiones extraídas.<sup>8</sup> Por otra parte, un informe reciente indica que el estudio tenía serios defectos que metodológicamente podrían invalidar sus resultados (por ejemplo, el modelo de riesgo proporcional, Cox, se aplicó sin cumplir con los criterios necesarios para su uso)<sup>9</sup>. Como un efecto directo o indirecto de los resultados del WHI, muchas mujeres en todo el mundo abandonaron la TH; por consiguiente, perdieron sus beneficios (es decir, menos síntomas de la menopausia) y tal vez, incluso, aumentaron la mortalidad. De hecho, Sarrel et al.<sup>10</sup> estimaron que entre 18.601 y 91.610 mujeres han muerto en los EE. UU., por la suspensión de la TH. Estos datos son consistentes con un estudio realizado en Finlandia, que estimó que la mortalidad entre las usuarias de TH disminuyó entre un 12 y un 38% en relación casi lineal con la duración del tratamiento<sup>11</sup>. A pesar de los

hechos antes mencionados, y aunque los resultados del WHI actualmente están mejor interpretados, el porcentaje de mujeres usando TH sigue siendo extremadamente bajo<sup>5</sup>. El estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación (REDLINC, Estudio VI) encontró que la principal razón para el bajo índice de utilización de TH es su baja tasa de prescripción por los médicos<sup>12</sup>.

Teniendo esto en cuenta, el presente estudio tuvo como objetivo analizar el uso de TH entre los ginecólogos, proponiendo la hipótesis de que los ginecólogos se comportarían de manera diferente en la prescripción de TH a sus pacientes o para ellos o sus parejas. Además, exploramos los riesgos percibidos relacionados con el uso TH y la prescripción de las terapias no hormonales o alternativas para la menopausia.

## Métodos

El diseño del estudio y los participantes en este estudio transversal fueron ginecólogos certificados que trabajan en ciudades latinoamericanas con más de 500.000 habitantes, quienes fueron invitados para completar la encuesta. Los investigadores y sus ciudades correspondientes se detallan en el apéndice A. Debido a la baja respuesta observada en estudios similares realizados electrónicamente, la Invitación para participar fue hecha personalmente por académicos, jefes de servicios de ginecología y obstetricia u otro líder de opinión médica, que eran miembros de REDLINC y coautores de este estudio. Es decir, estos líderes invitaron a los ginecólogos que trabajan en sus hospitales, unidades, departamentos, servicios o sociedades profesionales a participar en esta investigación. Para calcular el tamaño de muestra necesario para este estudio se pidió a la industria farmacéutica estimar el número de obstetras y ginecólogos certificados para la práctica en un lugar o ciudad determinada. Por lo tanto, según los registros del Laboratorio Recalcine (Santiago, Chile), hay cerca de 1.400 de estos profesionales certificados en Lima (Perú) y Buenos Aires (Argentina); más de 1000 en Rosario (Argentina), Guayaquil (Ecuador), Caracas (Venezuela), Bogotá (Colombia) y Santiago (Chile); y menos de 500 en San José (Costa Rica),

Ciudad de Panamá (Panamá), Mendoza (Argentina) y Medellín (Colombia). Con base en estas cifras, Bühling et al.<sup>13</sup> estimaron que el 97% de los ginecólogos alemanes apoyaban el uso de TH para ellos o sus parejas; nosotros estimamos que en Latinoamérica el 80% de los profesionales apoyaría el uso TH. Asumiendo un error del 10% con un nivel de confianza del 95%, el número de los encuestados requeridos varió de 55 en lugares con 500 ginecólogos a 59 en lugares con 1500 de estos especialistas. En las ciudades con menos de 500 especialistas certificados, se pidió a 50 médicos llenar la encuesta.

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Sur, Santiago de Chile, Chile. El consentimiento informado se obtuvo de cada uno de los profesionales antes de llenar la encuesta.

Se utilizó una encuesta anónima y autoadministrada. Esta cubría datos personales como edad, sexo, condición de la pareja y lugar de trabajo. Antes de la implementación, el cuestionario fue validado en cada sitio. Cada encuesta midió: a) el uso de TH entre las ginecólogas o las parejas de los ginecólogos, y si había síntomas menopáusicos presentes; b) el nivel de riesgo percibido con el uso de TH (evaluado de 0 a 10, siendo 0 la ausencia de riesgos y 10 el riesgo más elevado); c) los riesgos percibidos específicos del uso de TH; d) el porcentaje de mujeres con síntomas menopáusicos, para quienes el médico prescribió TH; y e) la frecuencia de prescripción de terapias no hormonales y/o terapias alternativas para tratar los síntomas menopáusicos.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico EPI-INFO (Versión 7.1.5, 2015, Centros para el control y prevención de enfermedades, Atlanta, GA, EE. UU.). Los resultados se presentan como porcentajes media desviación estándar (95% de intervalos de confianza, IC). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de distribución de datos y la prueba de Bartlett para evaluar la homogeneidad de la varianza de los datos. En consecuencia, se realizaron comparaciones de grupos con la prueba de la t de Student (fecha paramétrica continua) o la prueba

de Mann-Whitney U (datos continuos no paramétricos). Los porcentajes se compararon con el test chi-cuadrado. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

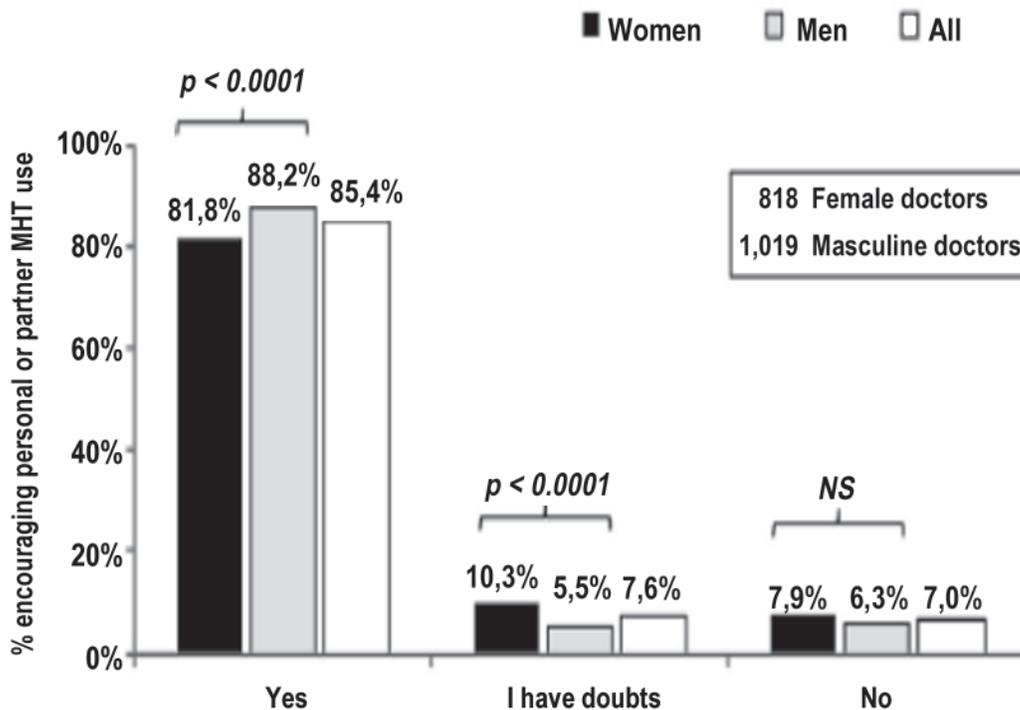
Un total de 2154 ginecólogos certificados procedentes de 28 centros de salud en 11 países latinoamericanos fueron invitados a participar. De estos, 1.837 (85,3%) respondieron a la encuesta, de los cuales 1.019 (55,5%) fueron hombres. La edad media de la muestra fue de  $48,1 \pm 11,4$  años; las mujeres eran en promedio más jóvenes que los hombres ( $45,0 \pm 10,7$  vs.  $50,6 \pm 11,5$  años,  $p < 0,001$ ).

En general, el 20,3% ( $n = 373$ ) eran miembros docentes de facultad (mujeres 17,6% frente a hombres 22,5%,  $p < 0,009$ ) y 85% tenían una pareja (75,3% de mujeres frente a los hombres el 92,7%,  $p < 0,0001$ ). Si los síntomas menopáusicos estuvieran presentes, el 85,4% de los ginecólogos usaría para ellos o sus parejas TH. En general, el 7,6% expresó tener dudas de usar TH y 7,0% manifestaron que ellos no se deciden a utilizarla

o no estarían dispuestos a usarla (figura 1). La proporción de ginecólogas que favoreció el uso de TH fue mayor que la proporción de ginecólogos varones que prescribiría TH a su pareja (81,8% vs. 88,2%,  $p < 0,001$ ).

El nivel de riesgo relacionado con el uso de TH, percibido de los ginecólogos, se presenta en la figura 2. En general, el 5,2% percibe que el uso de TH no tiene ningún riesgo (puntuación 0), el 21,7% considera que pueda tener un riesgo intermedio (puntuación de 5) y menos que de un 1% estima un riesgo extremo (puntuación de 10). El nivel de riesgo percibido relacionado con el uso de TH fue mayor en las mujeres ginecólogas que entre los ginecólogos varones (puntuaciones medias:  $04,06 \pm 02,09$  vs.  $3,83 \pm 2,11$ ,  $p < 0:02$ ).

Los principales riesgos percibidos relacionados con el uso TH se presentan en la figura 3. En general, los dos riesgos principales percibidos por los profesionales encuestados eran tromboembolismo y cáncer de mama. Mayor proporción de ginecólogas que de ginecólogos perciben el cáncer de mama como un riesgo (38,5% vs. 33,9%,  $p < 0,03$ ), mientras que una mayor



**Figure 1.** Would you personally use MHT or prescribe it to your partner, if menopausal symptoms are present? \* $p$  value determined with the student's T test.

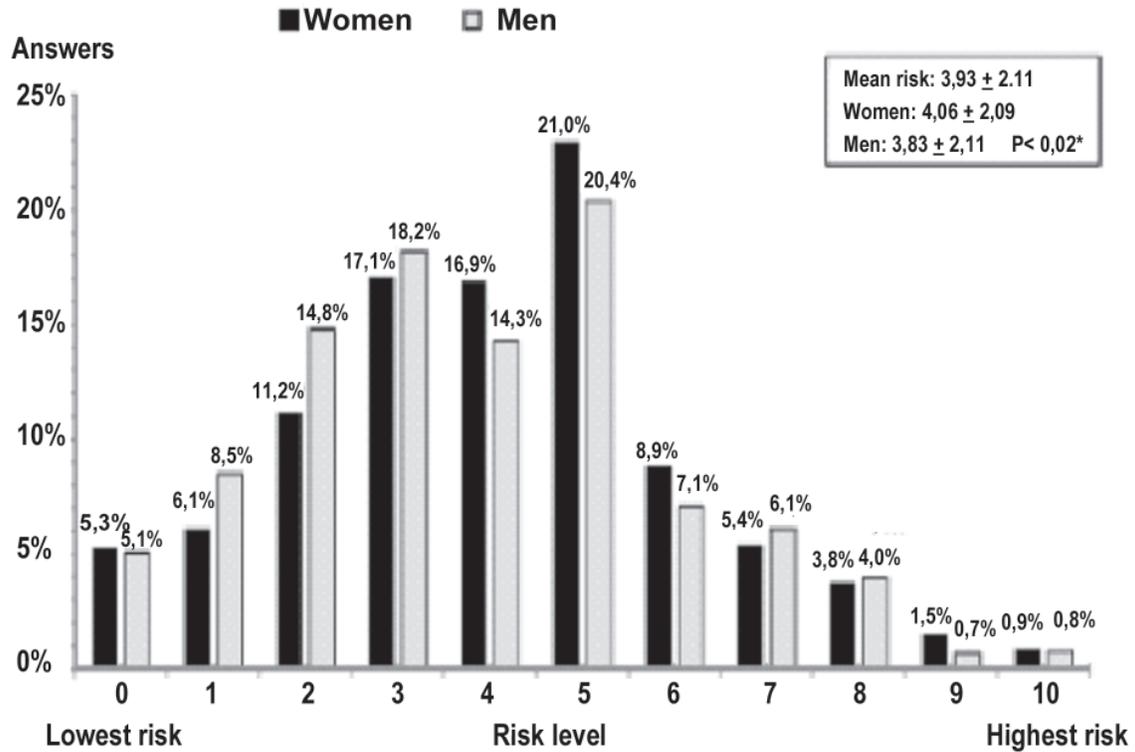


Figure 2. How would you grade perceived level of risk (0 to 10) related to MHT use?

L Danckers et al./ Maturitas 87 (2016) 67-71

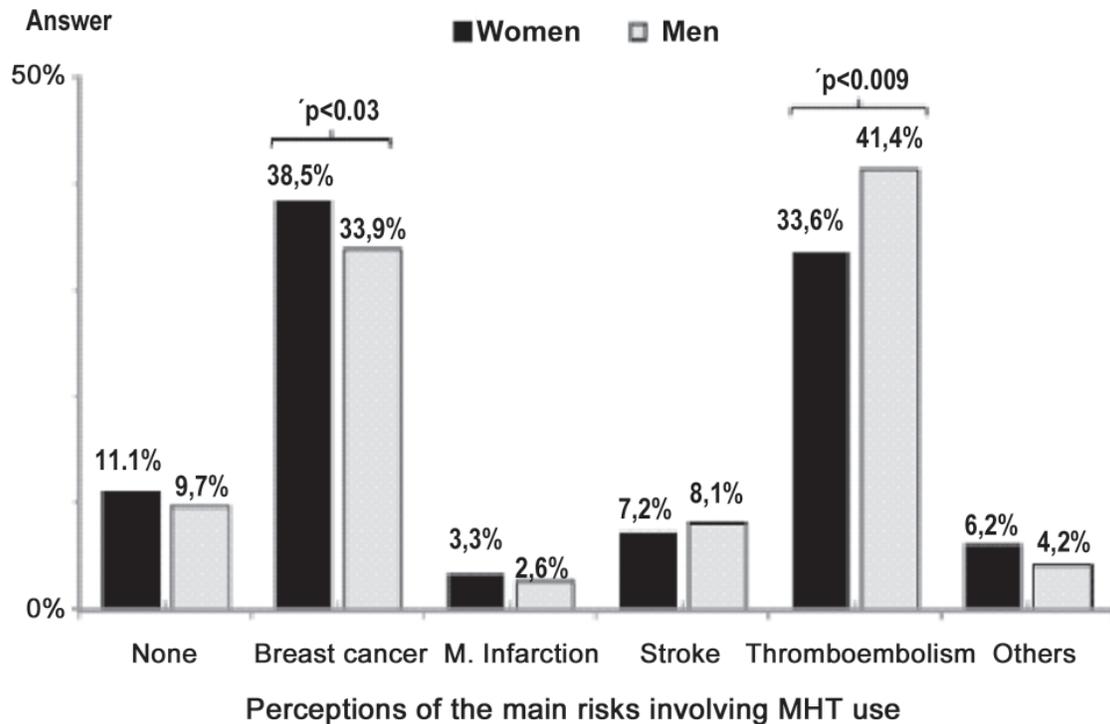


Figure 3. Which are the main perceived risks related to MHT use? \*p value determined with the chi square test.

**Tabla 1.** Influencia de la edad y estado de trabajo académico sobre la percepción y los comportamientos relacionados con el consumo MHT.

Miembro de la universidad* Percepciones y comportamientos	Edad (años)				
	Sí (n - 373)	No (n - 1464)	<40 (n - 490)	40 - 59 (n - 1044)	≥60 (n - 303)
Favores personales o socio MHT si los síntomas están presentes (%)	80,8 (86,2-92,6)	84,2 (82,2-86,0)**	82,4 (78,7-85,7)	86,8 (84,5-88,7)*	85,1 (80,5-88,9) <sup>NS</sup>
Nivel de riesgo percibido relacionado con el uso MHT (escale 0-10)	4,1 ± 1,9	3,9 ± 2,1 <sup>1</sup>	4,1 ± 2,1	3,9 ± 2,1 <sup>NS</sup>	3,9 ± 2,1 <sup>NS</sup>
Los dos primeros riesgos percibidos (% respuestas):					
Tromboembolismo	43,2 (38,1-48,4)	36,6 (34,1-39,1) <sup>NS</sup>	36,9 (32,7-41,4)	38,2 (35,3-41,3) <sup>NS</sup>	38,6 (33,1-44,4) <sup>NS</sup>
Cáncer de mama	36,5 (31,6-41,6)	35,8 (33,3-38,3) <sup>NS</sup>	34,5 (30,3-38,9)	36,4 (33,5-39,4) <sup>NS</sup>	36,6 (31,2-42,4) <sup>NS</sup>
Porcentaje de mujeres sintomáticas que los médicos prescriben MHT	55,9±27,7	47,1±29,8***	47,7±29,5	49,0-29,6 <sup>NS</sup>	50,70 ± 29,5 <sup>NS</sup>
Médicos que prescriben fármacos no hormonales (%)	86,9 (82,9-90,0)	86,7 (84,9-88,4) <sup>NS</sup>	86,1 (82,7-89,0)	87,7 (85,6-89,6) <sup>NS</sup>	84,5 (79,8-88,3) <sup>NS</sup>
Terapias alternativas	81,8 (77,4-85,5)	84,4 (82,4-86,2) <sup>NS</sup>	83,9 (80,3-87,0)	85,4 (83,2-87,5) <sup>NS</sup>	78,2 (73,1-82,6)*

Los datos se presentan como media ± desviación estándar o % (95% intervalos de confianza): NS; no significativo; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  or \*\*\* $p < 0.001$  en comparación con la primera columna de cada categoría analizada; <sup>1</sup> lo que indica que él / ella trabaja como profesor en la Universidad de él; <sup>1</sup> Se refiere a todos los médicos encuestados: hombres y mujeres.

proporción de los ginecólogos varones perciben el tromboembolismo como un riesgo (41,4% vs. 33,6%,  $p < 0009$ ). En general, el 7,7% percibe que el principal riesgo relacionado con el uso de TH es el accidente cerebrovascular, sin diferencias observadas entre los sexos; y solo el 2,9% consideran el infarto de miocardio como un riesgo relacionados con uso de TH.

Con relación al comportamiento frente a la formulación, en general, la prescripción de TH por los ginecólogos reporta que el 48,9% lo hacen a sus pacientes sintomáticas; la tasa fue mayor para hombres que para mujeres ginecólogas (50,2% vs. 47,3%,  $p < 0,03$ ). En general, el 86,8% de los encuestados prescriben remedios no hormonales y el 83,8%, terapias alternativas para el manejo de la menopausia; en ninguno de los casos fue significativa la diferencia de género observada.

La tabla 1 muestra la influencia de la edad y el nivel académico de los doctores en la

percepción del uso de TH. Los profesionales académicos (miembros del personal universitario o profesores) tienden a favorecer más el uso personal/pareja de TH que los profesionales no académicos. Sin embargo, tenían un nivel de percepción más alto de los riesgos relacionados con el uso de TH (puntuaciones más altas). No hubo diferencias significativas entre los profesionales académicos y no académicos en término de los dos principales riesgos percibidos (tromboembolismo y cáncer de mama). Los ginecólogos académicos han prescrito TH a un mayor porcentaje de sus pacientes sintomáticas que los no académicos (55,9% vs. 47,1%,  $p < 0,001$ ), pero tenían una tasa de prescripción similar para no hormonales y terapias alternativas. Respecto a la edad, ginecólogos menores de 40 años estuvieron menos a favor del uso de TH para sí mismos o para sus parejas, pero no se observaron diferencias entre grupos de edad en términos de percepción del nivel de riesgo

relacionado con el uso de TH. Hubo una tendencia no significativa en los ginecólogos jóvenes para prescribir TH a un porcentaje pequeño de pacientes sintomáticas y una proporción significativamente mayor de terapias alternativas para la menopausia.<sup>4</sup>

## Discusión

Un porcentaje alto de ginecólogos estuvieron de acuerdo en participar en este estudio. Nuestra tasa de respuesta (85,3%) fue mucho más alta que el 26,6% que estuvo de acuerdo con participar en el estudio de Buhling et al.<sup>13</sup>. En un estudio que analizó actitudes de la automedicación y prescripción de terapia hormonal entre ginecólogos en Nueva York las tasas de respuesta fueron del 12%<sup>14</sup>. Creemos que nuestra alta tasa de respuesta fue alcanzada porque los ginecólogos fueron invitados a completar una encuesta por líderes médicos de opinión y sus instituciones.

En concordancia con otros estudios, los ginecólogos encuestados en nuestro estudio apoyaron de manera general el uso de TH (85,4%) si los síntomas menopaúsicos estaban presentes (es decir, entre las ginecólogas mismas o entre las parejas de los ginecólogos); solo el 7% indicó que no estaban dispuestos a utilizar TH. Nuestras altas tasas están de acuerdo con el mencionado estudio alemán de Buhling et al.<sup>13</sup>, que encontró que el 97,0% de los ginecólogos usaría TH<sup>13</sup>. Del mismo modo, un estudio realizado en 2007 informó que entre el 68% y el 74% de los ginecólogos escandinavos prescribiría TH para ellos mismos o sus parejas<sup>15</sup>. En una investigación en los Estados Unidos y Europa que abarca seis países se mostró que el 92% usaría TH para ellos mismos<sup>16</sup>. Estas cifras sugieren que no todos los médicos aceptan la fiabilidad de los resultados del WHI. Esto está de acuerdo con un estudio italiano que encontró que solo el 8% de las ginecólogas y el 4% de las parejas de los médicos dejaron TH después de la publicación de los datos del WHI<sup>17</sup>. A lo mejor de nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero en proporcionar datos de América Latina en relación con la automedicación de TH entre los ginecólogos, evidenciando un comportamiento similar con otros estudios en todo el mundo.

Aunque la prescripción personal de TH es alta entre los ginecólogos latinoamericanos, su uso entre mujeres en sus países es bajo; indudablemente un estudio multicéntrico previo conducido en 11 países latinoamericanos mostró que la prevalencia global de uso de TH entre mujeres de 45-59 años fue del 12.5% en las ciudades grandes<sup>12</sup>. Este número puede ser aún menor si se hubieran tenido en cuenta ciudades pequeñas y áreas rurales, en donde viven mujeres de bajo estatus económico. En este sentido, nosotros hemos reportado previamente una más baja tasa de uso de TH relacionada con bajo estrato socioeconómico<sup>18</sup>. Como previamente lo reportamos<sup>12</sup>, la principal razón de la baja tasa de uso de TH en mujeres latinoamericanas es simplemente la falta de prescripción médica. El presente estudio mostró un cierto grado de preocupación acerca de posibles riesgos relacionados con el uso de TH, especialmente en términos de cáncer de mama y tromboembolismo.

Interesantemente, y poniendo en perspectiva nuestro reporte previo de uso de TH en Latinoamérica<sup>12</sup>, aunque los ginecólogos parece que están preocupados acerca del uso de TH, la tasa de uso personal o en su pareja es alta, así la prescripción en sus pacientes sea baja. La percepción de enfermedad tromboembólica como el principal riesgo relacionado al uso de TH es llamativa, especialmente dado que es bien conocido que el uso de TH transdérmica no tiene efectos trombóticos. Más aun, hay reportes que indican que esta ruta es ventajosa para mujeres con diabetes, hipertensión y otros riesgos cardiovasculares y aquellas de edad avanzada<sup>19</sup>. Imaginamos que la dicotomía en el comportamiento de los ginecólogos latinoamericanos (y tal vez los de todo el mundo) puede estar influenciada por el conocimiento médico acerca de la menopausia y el uso de TH.

Indudablemente, el presente estudio encontró que los ginecólogos académicos apoyaron más el uso de TH personal o de sus parejas, en comparación con sus colegas no académicos. Otro factor que creemos que puede influir la baja tasa de prescripción a mujeres sintomáticas es la falta de conocimiento entre los doctores acerca de los síntomas relacionados con la menopausia.

Algunos reportes muestran que la principal razón para que los ginecólogos prescriban la TH a mujeres menopaúsicas son los síntomas vasomotores y los síntomas genitourinarios<sup>13,20</sup>. Pocos estudios han citado molestias musculoesqueléticas y trastornos del ánimo como indicadores de TH. Esos síntomas menopaúsicos son los primeros en presentarse y los más prevalentes<sup>21</sup>. Si esos síntomas no son tomados en cuenta en la evaluación, pocas mujeres van a recibir el beneficio de la TH.

Nosotros encontramos correlación entre la edad de los doctores y la conducta de prescripción. Una pequeña proporción de ginecólogos por debajo de los 40 años prescriben TH a ellos mismos o a sus parejas (si los síntomas menopaúsicos están presentes), pero recetan terapias alternativas para una gran proporción de sus pacientes sintomáticas. Es entendible que si la prevalencia de síntomas menopaúsicos es baja antes de los 40 años de edad, aquí su posición es a usar intervenciones o terapias de menos riesgo.

En nuestra opinión, la principal debilidad del presente estudio está en que la invitación para participar fue hecha por los líderes de opinión médica, quienes están involucrados en la atención de las mujeres menopaúsicas y son miembros de REDLINC y coautores de este estudio. Aunque esto nos ayudó a lograr una muy alta tasa de respuesta, los encuestados pueden haberse visto influenciados por la posición de estos líderes, y haber registrado comportamientos más favorables hacia la TH en el cuidado de sus pacientes menopaúsicas, más de lo que era realmente el caso. Reconocemos este sesgo como una limitación y que habría sido mejor obtener una lista completa de ginecólogos certificados en cada país con el fin de hacer un muestreo al azar. Sin embargo, se optó por aprovechar nuestra red de un grupo bien conocido y bien establecido de investigadores de muchos países de América Latina, y en este caso, como en muchos otros estudios REDLINC, permitió el reclutamiento de una muestra grande. Esto, de hecho, puede ser visto como una fuerza potencial de la conclusión del estudio.

En conclusión, en el presente estudio se encontró que los ginecólogos latinoamericanos son en su mayoría partidarios del uso de TH (por sí mismos o para sus parejas). Sin embargo,

este comportamiento no se traduce en la práctica clínica con sus pacientes.

## Contribuyentes

L. D. y J. E. B. en la concepción y diseño del estudio. Todos los autores diferentes a J. E. B. estaban involucrados en la recolección de datos. El análisis de datos estadísticos fue realizado por J. E. B. y P. C. L.

L. D., J. E. B. y P. C. redactaron y revisaron el texto. Todos los autores vieron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de interés

Ninguno declarado.

## Fondos

No se recibieron fondos para este estudio.

Este estudio fue recibido y aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur, Ministerio de Salud, Santiago de Chile.

## Apéndice

Lista de países e investigadores participantes por ciudad:

Argentina: Mabel Martino (Rosario), Blanca Campostrini (La Plata) y Silvina Witis (Buenos Aires); Bolivia: María T. Espinoza (Cochabamba), Desireé Mostajo (Santa Cruz), Nelva Meruvia (La Paz) y Javier Saavedra (Sucre); Chile: Juan E. Blümel (Santiago de Chile), Jaime Martínez (La Serena), Eugenio Arteaga (Viña del Mar) y María S. Vallejo (Santiago de Chile); Colombia: Gustavo Gómez (Cali), Álvaro Monterrosa (Cartagena) y William Onatra (Bogotá); Costa Rica: Flory Morena (San José) y Gerardo Broutin (San José); Ecuador: Peter Chedraui (Guayaquil), Andrés Calle (Quito) y Hugo Sánchez (Machala); México: Erik González (Juárez), Armando Montaña (México, DF) y Carlos Salinas (Puebla); Panamá: Konstantino Tserotas (Panamá); Perú: Félix Ayala (Lima), Luis Danckers (Lima), Eliana Ojeda (Cuzco), Olivia Castillo (Arequipa) y José A. Rojas (Lima); República Dominicana: Ascanio Benkosme (Santiago de los Caballeros); Uruguay: Selva Lima (Montevideo).

## Referencias

1. J.E. Blumel, C. Castelo-Branco, L. Binfa, G. Gramegna, X. Tacla, B. Aracena, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17-23.
2. S. Khosla. Pathogenesis of age-related bone loss in humans, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013; 68: 1226-1235.
3. C.J. Crandall, E. Barrett-Connor. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013; 42: 227-253.
4. R.A. Lobo, S.R. Davis, T.J. De Villiers, A. Gompel, V.W. Henderson, H.N. Hodis, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17: 540-556.
5. P.I. Jewett, R.E. Gangnon, A. Trentham-Dietz, B.L. Sprague. Trends of postmenopausal estrogen plus progestin prevalence in the United States between 1970 and 2010. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124: 727-733.
6. J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice, A.Z. LaCroix, C. Kooperberg, M.L. Stefanick, et al. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
7. A.Z. LaCroix, R.T. Chlebowski, J.E. Manson, A.K. Aragaki, K.C. Johnson, L. Martin, et al. WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-1314.
8. S. Shapiro, R.D. Farmer, A.O. Mueck, H. Seaman, J.C. Stevenson. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: part 2. The Women's Health Initiative: estrogen plus progestogen. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2011; 37: 165-172.
9. S. Aedo, G. Cavada, J.E. Blümel, P. Chedraui, J. Fica, P. Barriga, Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: a study that does not allow establishing relevant clinical risks. *Menopause* 2015; 22: 1317-1322.
10. P.M. Sarrel, V.Y. Njike, V. Vinante, D.L. Katz. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am. J Public Health* 2013; 103: 1583-1588.
11. T.S. Mikkola, P. Tuomikoski, H. Lyytinen, P. Korhonen, F. Hoti, P. Vattulainen, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015; 22: 976-983.
12. J.E. Blümel, P. Chedraui, G. Barón, Z. Benítez, D. Flores, M.T. Espinoza, G. Gomez, Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). A multicentric study regarding the use of hormone therapy during female mid-age (REDLINC VI). *Climacteric* 2014; 17: 433-441.
13. K.J. Buhling, F.S. von Studnitz, A. Jantke, C. Eulenbug, A.O. Mueck. Use of hormone therapy by female gynecologists and female partners of male gynecologists in Germany 8 years after the Women's Health Initiative study: results of a survey. *Menopause* 2012; 19: 1088-1091.
14. G. Devi, F. Sugiguchi, A.T. Pedersen, D. Abrassart, M. Glodowski, L. Nachtigall. Current attitudes on self-use and prescription of hormone therapy among New York City gynaecologists. *Menopause Int.* 2013; 19: 121-126.
15. A.T. Pedersen, O.E. Iversen, E. Løkkegaard, L.A. Mattsson, I. Milsom, S.T. Nilsen, et al. Impact of recent studies on attitudes and use of hormone therapy among Scandinavian gynaecologists. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2007; 86: 1490-1495.
16. M.H. Birkhäuser, I. Reinecke. Current trends in hormone replacement therapy: perceptions and usage. *Climacteric* 2008; 11: 192-200.
17. N. Biglia, E. Ujic, F. Kubatzki, P. Sgandurra, C. Robba, R. Ponzzone, et al. Personal use of hormone therapy by postmenopausal women doctors and male doctors' wives in Italy after the publication of WHI trial. *Maturitas* 2006; 54: 181-192.
18. J.E. Blümel, C. Castelo-Branco, R. Riquelme, H. Araya, P. Jaramillo, X. Tacla, et al. Use of hormone replacement therapy among Chilean women: a comparison between socioeconomic levels. *Menopause* 2002; 9: 377-380.

19. M. L'Hermite. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric* 2013; 16 (Suppl): 44-53.
20. S. Palacios, A. Mejias. An update on drugs for the treatment of menopausal symptoms. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 2437-2447.
21. J.E. Blümel, P. Chedraui, G. Baron, E. Belzares, A. Bencosme, A. Calle. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC), et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric* 2012; 15: 542-551.

Climateric 2016;19:109-50. Parte I

## Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia

---

R. J. BABER\*, N. PANAY, A. FENTON Y EL GRUPO COLABORATIVO IMS

F.R. PÉREZ-LÓPEZ (ESPAÑA); E. STORCH (URUGUAY); P. VILLASECA (CHILE); D. SALAZAR-POUSADA (ECUADOR); C. RUEDA (COLOMBIA); K. TSEROTAS (PANAMÁ); S. LIMA (URUGUAY); P. LLANEZA (ESPAÑA); C. CASTELO-BRANCO (ESPAÑA); M. F. GARRIDO-OYARZÚN (ESPAÑA); P. PARRA- PINGEL (ECUADOR) & P. CHEDRAUI (ECUADOR)\*\*

### Resumen

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) ha elaborado en el año 2016 estas nuevas Recomendaciones sobre la salud de la mujer de mediana edad y la terapia hormonal de la menopausia (THM) para guiar a los profesionales de la salud en la optimización del manejo de las mujeres durante la transición menopáusica y después de la misma. El término THM ha sido utilizado para incluir tratamientos con estrógenos, progestágenos y regímenes combinados. Por primera vez, estas Recomendaciones incluyen grados de recomendación, niveles de evidencia y 'recomendaciones de buena práctica' junto con una sección con referencias bibliográficas específicas. Cuando fue posible, las Recomendaciones se basaron y vincularon a la evidencia que las apoya, a no ser que no existiera evidencia de buena calidad. Se ha puesto particular atención en las evidencias científicas publicadas de 2013 en adelante, que fue la última vez que las Recomendaciones de la IMS fueron actualizadas. Se han consultado extensamente las bases de datos en busca de publicaciones de relevancia, utilizando términos clave específicos para cada área de especialidad referente a la fisiología y la medicina de la menopausia. La información también ha sido obtenida de declaraciones de consensos internacionales publicadas por organismos tales como la IMS, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia y la Sociedad Norteamericana de Menopausia. Las Recomendaciones han sido elaboradas por expertos de la IMS, con la asistencia de colaboradores claves cuando se consideró necesario. Los expertos han tenido en cuenta para la preparación de estas Recomendaciones internacionales las variaciones geográficas en la asistencia sanitaria, prevalencia de enfermedades, y las actitudes específicas de la población, la comunidad médica, y las autoridades de salud con respecto al manejo de la menopausia. También se ha tenido en cuenta la variación de la disponibilidad y licencias de THM y otros productos.

### Introducción

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) se complace en proporcionar estas nuevas

Recomendaciones basadas en evidencias científicas, sobre el uso de la terapia hormonal de la menopausia (THM). En los tres años que han transcurrido desde la publicación de nuestras

\* **Correspondencia:** Profesor R. J. Baber, Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, The University of Sydney, Sydney, Australia; email: rod@rodbaber.com.au  
 (c) 2016 Sociedad Internacional de Menopausia  
 \* Colaboradores de esta versión en español.

Recomendaciones de 2013, nuevas investigaciones sobre la salud de las mujeres de mediana edad y la reevaluación de los datos ya existentes han permitido a los médicos de todo el mundo tener mayor claridad sobre el papel de la THM, no solamente para el alivio de los molestos síntomas de la menopausia, sino también en la prevención de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Un punto de inflexión clave en este proceso ha sido la Reunión de Consenso Global patrocinada por la IMS, celebrada en París en noviembre 2012, y la publicación posterior de una concisa Declaración de Consenso Global patrocinada por las sociedades más importantes interesadas en la salud y el bienestar de las mujeres de mediana edad.

La publicación de estas nuevas y detalladas Recomendaciones IMS 2016 es muy oportuna; su formato ha cambiado desde la publicación de 2013. Ahora cada sección contiene un breve resumen de los 3 puntos claves sobre el tópico y un resumen de la forma en que la evidencia ha sido identificada y evaluada. Además es importante destacar que las actuales Recomendaciones ahora incluyen grados de recomendación, niveles de evidencia y algunos aspectos prácticos como '*Recomendaciones de buena práctica*'. Es importante tener en cuenta que los resultados que apoyan estas Recomendaciones IMS provienen de investigaciones realizadas, en gran parte, en mujeres que viven en países occidentales, por lo cual no necesariamente pueden ser aplicables directamente a otras mujeres. Las prácticas recomendables están sustentadas con referencias bibliográficas.

A lo largo de las Recomendaciones, el término THM ha sido utilizado para referirse a tratamientos que incluyen estrógenos, progestágenos y tratamientos combinados. La IMS es consciente de que en diferentes zonas geográficas también existen diferentes prioridades en la atención sanitaria, diferente prevalencia de enfermedades y actitudes públicas específicas para cada país, la comunidad médica y las autoridades de salud con respecto al manejo de la menopausia, y diferencias en la disponibilidad y licencia de productos, todo lo cual puede afectar la THM. Por lo tanto, estas Recomendaciones y los mensajes claves correspondientes ofrecen una reseña simple que sirve como plataforma

común para los temas relacionados con los diferentes aspectos del tratamiento hormonal y que pueden ser fácilmente adaptadas y modificadas de acuerdo con las necesidades locales.

## Metodología

Esta Guía ha sido preparada por un grupo de expertos provenientes principalmente, pero no exclusivamente, de la IMS. Las bases de datos Medline, PubMed, el registro de Cochrane de estudios controlados, y otras bases de datos también fueron analizadas extensamente en busca de publicaciones de relevancia, utilizando términos claves y específicos para cada área de especialización en lo referente a la fisiología y medicina de la menopausia. La información también fue obtenida de las declaraciones de consenso internacionales publicadas por organismos tales como la IMS, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS). Los autores pusieron especial atención en las nuevas publicaciones a partir de 2013 en adelante, fecha en la que habían sido actualizadas las anteriores Recomendaciones de la IMS.

Las definiciones del tipo de evidencia utilizadas en esta Guía están detalladas en el Consejo de Gobernabilidad nro. 1 del Real Colegio Británico de Obstetras y Ginecólogos. La tabla 1 muestra las definiciones de los niveles de evidencia (<1++> a <4>) y los grados de recomendación ([A], [B], [C] o [D]) utilizados para estimar el valor de los datos y la fuerza de las recomendaciones en cada sección. Las recomendaciones individuales se basaron en evidencias cuando fue posible, y se estableció el vínculo a esa evidencia que las apoya, a no ser que no existieran evidencias de buena calidad. Las áreas donde se ha proporcionado consejo por ausencia de una buena evidencia (pero basado en una extensa experiencia) están mencionadas como *recomendaciones o puntos de buena práctica* e indicados como *þ*.

Principios rectores de la THM para la IMS. La THM sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores (SVM) y la atrofia urogenital. Otras molestias vinculadas a la menopausia, tales como dolores articulares y

**Tabla 1.** Niveles de evidencia y grados de recomendaciones (seleccionado de las guías *Top Green* del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists UK*). *Clasificación de los niveles de evidencia.*

<1++>	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados o estudios controlados aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo
<1+>	Meta-análisis bien efectuados, revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados o estudios controlados aleatorizados con bajo riesgo de sesgo
<1->	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados o estudios controlados aleatorizados con alto riesgo de sesgo
<2++>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios caso-control o cohorte o estudios caso-control cohorte de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo, confusión u oportunidad y alta probabilidad de que la relación sea causal
<2+>	Estudios caso-control o cohortes bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo u oportunidad y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
<2->	Estudios caso-control o cohorte con riesgo alto de confusión, sesgo u oportunidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
<3>	Estudio no analítico, por ej. reporte de casos, serie de casos
<4>	Opinión del experto

*Grados de recomendaciones*

[A]	Por lo menos un meta-análisis, revisión sistemática o estudio controlado aleatorizado catalogado como 1++, y directamente aplicable a población objetivo; o una revisión sistemática de un estudio controlado aleatorizado o soporte de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando en general consistencia de resultados
[B]	Soporte de evidencia que incluye estudios calificados como 2++ directamente aplicable a la población objetivo, y demostrando en general consistencia de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+
[C]	Soporte de evidencia que incluye estudios calificados como 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando en general consistencia de resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++
[D]	Nivel de evidencia 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+ <b>Recomendación de buena práctica:</b> Recomendación de mejor práctica basada en la experiencia clínica de las guías del grupo desarrollo.

Los autores se han esforzado por tener un estilo consistente en la evaluación y en la comunicación de los datos a través de la presentación de directivas explícitas, desde el inicio del proceso de las Recomendaciones. No obstante, dado que han sido varios los autores de este documento, es inevitable que haya alguna variación en la consistencia con la que se han presentado e interpretado los datos.

musculares, variaciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño y disfunción sexual (incluyendo la disminución de la libido) pueden mejorar con la THM. La calidad de vida y la función sexual también pueden mejorar con la THM. La administración de THM de manera individualizada (incluyendo preparaciones androgénicas cuando fuese apropiado) puede

mejorar la sexualidad y la calidad de vida en general. La opción de usar THM debe ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre el estilo de vida y la dieta, el ejercicio, cese del tabaquismo, y consumo de cantidades seguras de alcohol para mantener la salud de la mujer durante la peri- y la posmenopausia. La THM debe ser individua-

lizada y confeccionada de acuerdo con los síntomas y las necesidades de prevención, los antecedentes personales y familiares, el resultado de los estudios pertinentes, y las preferencias y las expectativas de la mujer. Los riesgos y beneficios de la THM difieren para las mujeres durante la transición menopáusica en comparación con aquellas de mayor edad. La THM incluye una amplia gama de productos hormonales y vías de administración, con diferentes riesgos y beneficios potenciales. Por lo tanto, el término 'efecto de clase' es confuso e inapropiado. Sin embargo, la información es limitada en relación con las diferencias de riesgos y beneficios entre los diferentes productos. Las mujeres que presentan la menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad, y particularmente antes de los 40 años, tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, y pueden tener mayor riesgo de alteraciones afectivas y demencia. La THM puede reducir los síntomas y preservar la densidad mineral ósea, y se aconseja su uso al menos hasta la edad promedio de la menopausia. El asesoramiento debe incluir información sobre los beneficios y los riesgos de la THM en términos claros y comprensibles; por ejemplo, con números absolutos en vez de, o además de, los cambios porcentuales en comparación con el basal expresados como riesgos relativos (RR). Así, la mujer y el médico pueden tomar decisiones bien informadas sobre la THM. La información escrita sobre los riesgos y beneficios puede ser útil como ayuda en la toma de decisiones. La THM no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso; por ejemplo, síntomas significativos o efectos físicos de la deficiencia estrogénica. Las mujeres que reciben THM deben tener al menos una consulta anual que incluya la exploración clínica, actualización de los antecedentes médicos familiares, las pruebas pertinentes de laboratorio e imagenológicas, y discutir sobre el estilo de vida y sobre las estrategias para la prevención de las enfermedades crónicas. Actualmente no hay indicación para aumentar la frecuencia del cribado mamográfico o citológico cervical. No existen motivos para poner limitaciones obligatorias sobre la duración de la THM. Los datos del estudio Women's Health Initiative (WHI) y otros estudios apoyan el uso seguro al menos durante 5 años en mujeres

saludables que inician el tratamiento antes de los 60 años. La continuación o no con el tratamiento debe decidirse a discreción de la paciente bien informada y el profesional de salud, dependiendo de los motivos específicos y de la estimación objetiva de los beneficios y riesgos individuales en curso. La dosificación debería basarse en la menor dosis efectiva. Las dosis bajas de THM, en comparación con las habituales, pueden reducir los síntomas y mantener la calidad de vida de muchas mujeres. Sin embargo, se necesitan datos a largo plazo referentes a las dosis menores en relación con los riesgos de fracturas o de cáncer y de la repercusión cardiovascular.

### **Cambios corporales en la mediana edad**

El aumento de peso en la mediana edad se atribuye frecuentemente a los cambios hormonales de la menopausia. Sin embargo, tanto los estudios transversales como los longitudinales han demostrado consistentemente que no es así<sup>1-3</sup>. El aumento constante de peso, de cerca de 0,5 kg por año observado en mujeres de mediana edad, está relacionado con la edad y factores ambientales, pero no con la menopausia. <2++>

Las variables asociadas con una mayor probabilidad de obesidad en mujeres en la mediana edad incluyen vivir en medio urbano, menor nivel de educación, inactividad física, mayor paridad, historia familiar de obesidad, y matrimonio a edad temprana<sup>4,5</sup>. La alteración del ritmo circadiano por cambios en el horario de trabajo y la privación del sueño también contribuye al aumento de peso<sup>6</sup>. La relación entre depresión y aumento de peso en la mediana edad es bidireccional<sup>7</sup>. <2+>

El cambio del medio hormonal en la menopausia está asociado a un aumento significativo de la circunferencia de la cintura<sup>8</sup> y de la masa adiposa abdominal o central<sup>9,10</sup>. El aumento de la circunferencia de la cintura ocurre en relación con el último período menstrual<sup>8</sup> y se ha observado un aumento significativo de la masa adiposa abdominal en estudios longitudinales de mujeres caucásicas y asiáticas<sup>9,10</sup>. Durante la transición menopáusica también aumenta la masa total, el porcentaje de masa

adiposa, masa adiposa del tronco y visceral, incluso en mujeres no obesas<sup>10</sup>. La redistribución de la masa adiposa abdominal tiene como resultado la transición de un patrón ginecoide a otro androide<sup>11</sup>. Algunos estudios, utilizando métodos radiológicos, han demostrado que las mujeres posmenopáusicas tienen mayor masa adiposa intra-abdominal en comparación con las premenopáusicas<sup>12,13</sup>. La circunferencia de la cintura representa tanto a la masa adiposa subcutánea como a la masa adiposa visceral, y se correlaciona estrechamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular. En las mujeres, también se relaciona estrechamente con dislipidemia<sup>14</sup>. En modelos animales la depleción estrogénica facilita la acumulación de tejido adiposo abdominal y mejora con el tratamiento con estrógenos<sup>15,16</sup>. <2++>

### **Principios rectores para el manejo de los cambios corporales en la mediana edad**

La aproximación primaria para minimizar la ganancia de peso en la mediana edad es la restricción calórica y el mantenimiento de la actividad física<sup>17</sup>. También es importante el manejo de los factores asociados con la ganancia de peso, tales como la depresión. Si la depresión requiere tratamiento farmacológico, se deben evitar en lo posible las medicaciones usadas comúnmente, como la clozapina, la imipramina y la amitriptilina, que se asocian con ganancia de peso<sup>18</sup>.

La mayoría de los estudios aleatorizados controlados (EACs) demuestran una reducción de la masa adiposa central con el tratamiento estrogénico<sup>19-22</sup>. <1++>. En una submuestra de participantes del estudio WHI, el tratamiento con estrógenos y progestágenos (E + P) durante 3 años ayudó significativamente a mantener la masa magra corporal e impidió el cambio hacia la distribución androide<sup>21</sup>. Los efectos de los estrógenos exógenos son generalmente favorables en términos de composición corporal; sin embargo, la vía de administración de los mismos puede tener sutiles efectos diferentes<sup>23,24</sup>. Los estrógenos orales se han asociado con pequeños, pero significativos, aumentos de la masa adiposa y una disminución de la masa magra; en cambio, la masa magra corporal y la

masa adiposa no se afectan por el estradiol transdérmico<sup>23,24</sup>. Ninguna vía parece alterar la masa adiposa visceral<sup>24</sup>. Los diferentes efectos de los estrógenos orales versus los estrógenos transdérmicos pueden estar relacionados con los efectos de la vía de administración sobre factores de crecimiento y la oxidación de sustratos<sup>17</sup>.

### **Resumen**

El control y la prevención del aumento de peso son componentes esenciales del cuidado de la mujer posmenopáusica. La optimización del peso corporal debe ser considerada tempranamente en la perimenopausia para mantener la calidad de vida de la mujer. La aproximación primaria para el control ponderal debe ser fomentar dieta sana y actividad física. Contrariamente a la creencia generalizada, la THM no se asocia con aumento del peso corporal y puede prevenir la acumulación de tejido adiposo abdominal en la perimenopausia.

### **Mensajes clave**

- El aumento absoluto del peso en la edad mediana no es atribuible a la menopausia. [B]
- Los cambios hormonales que acompañan a la menopausia se asocian con aumento de la masa adiposa corporal total y la masa adiposa abdominal, incluso en mujeres delgadas. [B]
- El mantenimiento de una dieta saludable y evitar la ingesta calórica excesiva en combinación con la actividad física son componentes importantes para el control del peso.
- La acumulación adiposa abdominal en la menopausia mejora con el tratamiento estrogénico, con reducción de la masa adiposa general, mejoría de la sensibilidad a la insulina y menor tasa de desarrollo de diabetes tipo 2. [A]

### **Diagnóstico de menopausia**

La información proviene de consensos más que de datos y, por lo tanto, los enunciados son respaldados por Recomendaciones de Buenas Prácticas.

## Definición

La menopausia se define como la última menstruación en la vida femenina; es un diagnóstico clínico retrospectivo debido a que esa última menstruación solo puede determinarse luego de 12 meses de amenorrea.

La menopausia que ocurre antes de los 40 años de edad se considera prematura, tanto si se produce de forma natural o como resultado de cirugía o alguna otra intervención (por ejemplo, quimioterapia). Las implicaciones clínicas de la menopausia antes de los 40 años de edad son diferentes que después de ese límite. Se considera que el tratamiento de la menopausia prematura es fundamental (véase la sección sobre insuficiencia ovárica prematura).

La menopausia es un evento natural e inevitable que ocurre en promedio a los 51 años de edad en mujeres caucásicas blancas, existiendo variaciones étnicas y regionales.

## Etapas del envejecimiento reproductivo según el Taller +10 (STRAW+10)

La precisión del estadio del envejecimiento reproductivo es importante desde una perspectiva clínica y de investigación. Los criterios de referencia para el mismo fueron definidos por el Taller +10 de Etapas del Envejecimiento Reproductivo, STRAW+10<sup>1</sup> (véase la figura 1).

El recuento de folículos antrales, la medición de la hormona folículo estimulante (FSH), de la hormona antimülleriana (AMH) y de la inhibina B se incluyen como criterios complementarios. Estos últimos son de mayor importancia para el especialista en fertilidad y no son esenciales para el diagnóstico de menopausia. No se han propuesto valores de corte específicos para la AMH y la inhibina B debido a la ausencia de estandarización internacional para las mediciones de esas hormonas.

Los criterios también identifican las etapas en las que los SVM y la atrofia urogenital se hacen evidentes, aunque los síntomas de la menopausia no se utilizan para la determinación del estadio.

La terminología estándar se utiliza para identificar tres grandes etapas de envejecimiento reproductivo: reproductiva, transición menopáusica, y

posmenopausia; cada una de estas se subdivide adicionalmente en etapas temprana, pico (solamente la etapa reproductiva) y tardía. En suma, en total hay diez etapas específicas, designadas de -5 a +2. La etapa -1, por ejemplo, corresponde a la etapa tardía de la Menarquia FUM (0).

Transición menopáusica, con el criterio principal de un intervalo de amenorrea de más de 60 días y otros criterios de apoyo tales como una FSH mayor de 25 UI/l (véase la figura 1).

Las directrices STRAW+10 recomiendan esperar al menos tres meses después de una intervención quirúrgica para evaluar los criterios endocrinos, debido a que la evidencia sugiere que los niveles de FSH se elevan transitoriamente luego de la cirugía pélvica<sup>2</sup>.

Aunque los SVM son síntomas cardinales de la menopausia, no se deben utilizar para estadificar a las mujeres debido a que los mismos pueden persistir durante muchos años después de la menopausia<sup>3,4</sup>.

El STRAW+10 fue patrocinado por el Instituto Nacional de Envejecimiento, la Oficina de Investigación de la Salud de la Mujer, la NAMS, la Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva (ASRM), la IMS y la Sociedad de Endocrinología. Los criterios STRAW+10 fueron el resultado de una reunión de expertos internacionales durante dos días, en el marco de la Reunión Anual 2011 de la NAMS<sup>1</sup>. Estos criterios se construyeron sobre los criterios originales del ciclo menstrual del Taller del 2001 de Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW)<sup>5</sup> y de la colaboración ReSTAGE que validaron criterios basados en el análisis empírico de cuatro estudios de cohorte<sup>6-9</sup>.

## Mensajes clave

- Los datos disponibles indican que los criterios STRAW+10 se aplican a la mayoría de mujeres, pero no a todas.
- Los criterios no pueden utilizarse en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, insuficiencia ovárica prematura, mujeres que han tenido una ablación endometrial o la extirpación de solo un ovario y/o histerectomía. En esas mujeres deben utilizarse los criterios de apoyo para determinar la etapa reproductiva.

	Menarquia											FUM (0)	
Estadio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c			+2	
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA			POSTMENOPAUSIA					
	Temprana	Media	Tardía		Temprana	Tardía		Temprana			Tardía		
					Perimenopausia								
Duración	variable				variable	1 a 3 años		2 años (1+1)		3 a 6 años		Esperanza de vida restante	
<b>CRITERIO PRINCIPAL</b>													
Ciclo menstrual	Variable a regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en flujo/LFN GTH	Duración variable Persistente ≥ 7 días diferencia en duración en ciclos consecutivos	Intervalo de amenorrea de ≥ 60 días							
<b>CRITERIOS DE APOYO</b>													
Endocrino FSH AMH Inhibina B			Bajo Bajo	Variable Bajo Bajo	↑Variable Bajo Bajo	↑>25 UI/L** Bajo Bajo		↑Variable Bajo Bajo		Estabiliza Bajo Bajo			
Recuento de folículos antrales			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo		Muy bajo		Muy bajo			
<b>CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS</b>													
Síntomas							Síntomas vasomotores, probable	Síntomas vasomotores, muy probable				Aumento de síntomas de atrofia urogenital	

\*\* Sangre extraída los días 2-5 del ciclo ↑= el evado

\*\* Nivel aproximado esperado basado en ensayos que utilizan estándares actuales internacionales de hipófisis<sup>67-69</sup>

**Figura 1.** Sistema de estadiaje del envejecimiento reproductivo de la mujer según el taller + 10 (STRAW +10). FUM, fecha de la última menstruación; FSH, hormona folículo estimulante; AMH, hormona antimülleriana. Reimpreso de Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105-14; *Fertil Steril* 2012;97:843-51; *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-68; *Menopause* 2012;19:387-95.

- Con la existencia de nuevos estudios multiétnicos<sup>9-14</sup>, STRAW+10 proporcionó la base para la generalización del ReSTAGE en mujeres de diversas etnias, como también en fumadoras y obesas. [B]
- Los estadios de STRAW+10 se basan principalmente en los cambios de los patrones menstruales, siendo el punto esencial la última menstruación.

## Insuficiencia ovárica prematura

### Antecedente e introducción

La insuficiencia ovárica prematura (IOP), también conocida como menopausia prematura, se define como hipogonadismo primario antes de los 40 años de edad en una mujer con cariotipo normal y ciclos menstruales previos normales. Se caracteriza por síntomas y signos típicos de menopausia, oligomenorrea o amenorrea y una FSH en sangre mayor de 40 UI/L.

El diagnóstico de IOP puede confirmarse solo después de tener un mínimo de dos mediciones de FSH elevadas (mayores de 40 UI/l), separadas por al menos 4-6 semanas.

La incidencia de IOP espontánea es de 1% en mujeres menores de 40 años y de 0,1% en mujeres menores de 30 años<sup>1</sup>. <2++>

La incidencia de IOP iatrogénica puede estar incrementada debido al aumento de las tasas de supervivencia luego de quimioterapia y radioterapia.

Actualmente se admite que las mujeres con IOP tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad prematura. Además, tienen deterioro de la

función endotelial<sup>2</sup>, enfermedad cardíaca isquémica<sup>3</sup>, infarto cerebral isquémico<sup>4</sup>, mayor incidencia de fracturas osteoporóticas<sup>5</sup>, deterioro cognitivo<sup>6</sup> y disminución del bienestar sexual<sup>7</sup>. <2+>

### Factores etiológicos

La IOP puede ser primaria o secundaria. En la mayoría de los casos de IOP primaria la causa es desconocida. En la tabla 2 se presentan las causas de IOP<sup>8</sup>. <1++>

**Tabla 2.** Causas conocidas de insuficiencia ovárica prematura.

---

Primaria
Genética
anomalías cromosómicas
premutaciones FMR1
otros genes candidatos
Deficiencias enzimáticas
Enfermedades autoinmunes
Secundaria
Quimioterapia y radioterapia
Ooforectomía bilateral o menopausia quirúrgica
Histerectomía sin ooforectomía/embolización de arterias uterinas

---

### Infecciones

En mujeres con IOP se han detectado alteraciones del cariotipo como monosomía X, mosaicismo, deleciones y rearrreglos del cromosoma X, translocaciones autosómicas del cromosoma X e isocromosomas<sup>9</sup>. Los estudios

genéticos asociados con IOP han detectado varios polimorfismos de nucleótido único que pre-disponen para la menopausia prematura. Un meta-análisis de variaciones genéticas e IOP muestra que una variación de la proteína morfogenética ósea 15 538A (BMP 15 538A), la premutación del gen del cromosoma X frágil que codifica la proteína correspondiente (FMR1) y una variación del gen para inhibina-alfa 769 (INHA 769) (solo en asiáticas) pueden indicar susceptibilidad para IOP<sup>10</sup>. <1++> Otros probables genes candidatos incluyen el componente 1 de la membrana del receptor de progesterona (PGRMC1), el factor 9 de diferenciación de crecimiento (GDF9) y el gen homeobox de ovario de recién nacido (NOBOX)<sup>9</sup>.

El polimorfismo del gen del receptor de estrógeno (RE) á no se asocia con IOP<sup>11</sup>. Poblaciones étnicamente diferentes pueden mostrar diferencias en las vías de regulación de genes que causan IOP, como se ha observado en mujeres chinas que se han comparado con serbias para los loci 8q22.3, HK3, BRSK1<sup>12</sup>. <2+> Actualmente se están utilizando estudios del genoma completo; por ejemplo, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) para evaluar loci no predichos por los genes candidatos.

En algunas mujeres con IOP se pueden encontrar enfermedades autoinmunes poliglandulares. En mujeres con IOP el hipotiroidismo autoinmune, la diabetes mellitus, la insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo ocurren con más frecuencia que en la población sin IOP<sup>13</sup>. <2+>

### Manejo

El manejo de la IOP debe incluir una historia clínica detallada, con los antecedentes familiares, una exploración genital, análisis hormonal, estudio de cariotipo y del cromosoma frágil X, medición de anticuerpos antitiroideos y antisuprarrenales, y ecografía (tabla 3).

Además, se debe obtener información, de manera sensible y cuidadosa, sobre la presencia de sofocos, sequedad vaginal, ausencia de libido, artralgias, pérdida de la concentración, insomnio y problemas de fertilidad. La biopsia ovárica no ha demostrado utilidad diagnóstica fuera del contexto de un marco de investigación.

**Tabla 3.** Investigaciones sobre insuficiencia ovárica prematura

- 
- Análisis hormonal: FSH, LH, estradiol, AMH, inhibina B, prolactina, testosterona, tiroxina libre, TSH, cortisol, ACTH, DHEAS
  - Cribado autoinmune para poliendocrinopatías
  - Análisis cromosómico para mujeres menores de 30 años de edad
  - Ecografía pélvica y de mama
  - Absorciometría de doble fotón (opcional) FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; AMH, hormona antimülleriana; TSH, hormona tiro-estimulante; ACTH, hormona adrenocorticotropa; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona.
- 

#### Opciones terapéuticas

Las mujeres con IOP deben recibir tratamiento hormonal luego de excluir contraindicaciones; por lo general necesitan dosis mayores de estrógenos en comparación con mujeres menopáusicas mayores de 40 años de edad. Las dosis recomendadas de estrógenos son:  $17\beta$ - estradiol 2 mg/día, 1,25 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC), estradiol transdérmico 75-100  $\mu$ g/día o 10  $\mu$ g de etinilestradiol<sup>14</sup>. El objetivo es alcanzar niveles promedio de estradiol sérico característicos de mujeres con ciclos menstruales regulares, aproximadamente 100 pg/ml (400 pmol/l)<sup>15</sup>. Se puede administrar progesterona micronizada como régimen cíclico (200 mg durante 12 días cada mes) o régimen continuo de 100 mg por día durante más de dos años desde la última menstruación.

Se puede usar píldoras anticonceptivas combinadas de estrógeno/progestágeno (ACO), ininterrumpidamente hasta la edad esperada de la menopausia, pero se carece de datos respecto al impacto sobre los huesos y la enfermedad cardiovascular. Datos de estudios aleatorizados pequeños referentes a marcadores indirectos sugieren que la mineralización de los huesos y los efectos metabólicos son más favorables con la THM en comparación con los ACO. <1->

La terapia hormonal no es anticonceptiva, a menos que el estrógeno sea combinado con un sistema intrauterino con levonorgestrel; por lo tanto, puede ser más práctico utilizar el ACO durante los primeros años tras el diagnóstico de IOP en quienes desean evitar un embarazo.

En mujeres con la libido disminuida, especialmente en mujeres ooforectomizadas, se puede prescribir testosterona en gel o en parches. <2++> Sin embargo, debido a la ausencia de opciones autorizadas para su uso en mujeres, puede ser necesario utilizar productos para hombres y usarlos a dosis inferiores en las mujeres (véase la sección sobre andrógenos).

Las mujeres con IOP tienen un 5-15% de posibilidades de tener un embarazo en forma espontánea. El mecanismo fisiopatológico más frecuente que impide la ovulación y el embarazo es la inapropiada luteinización folicular<sup>16</sup>.

Los estrógenos exógenos tienen efectos beneficiosos sobre la ovulación y la fertilidad. Sin embargo, la ovulación solo parece ocurrir en mujeres cuyas concentraciones séricas de FSH estén por debajo de 15 UI/l<sup>17</sup>. El tratamiento con gonadotropinas es ineficaz para lograr ovulación y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) no mejoran las tasas de ovulación. <2+>

La fertilización in vitro (FIV) con ovocitos de donante es una opción terapéutica apropiada para mujeres con IOP. <1+>

En aquellas mujeres que han recibido quimioterapia o radioterapia, la FIV con embriones previamente congelados ofrece la mayor probabilidad de un futuro embarazo<sup>18</sup>.

La terapia con ovocitos maduros congelados es menos apropiada que usar embriones congelados. <3>

La criopreservación y el trasplante de tejido ovárico fresco están dando lugar a un número creciente de embarazos. <3>

Un meta-análisis (24 artículos desde 1980 a 2013) comunica que la transposición ovárica en mujeres con cáncer se asocia a preservación significativa de la función ovárica<sup>19</sup>. <1>

## Mensajes clave

- La IOP se define como un hipogonadismo primario en mujeres menores de 40 años que previamente tenían ciclos menstruales.
- El diagnóstico de IOP se confirma por el hallazgo de niveles de FSH mayores de 40 UI/l en dos ocasiones separadas por 4-6 semanas.
- La IOP debe ser tratada de manera efectiva para evitar aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, deterioro de la función cognitiva, demencia y enfermedad de Parkinson. [B]
- La evaluación de IOP debe incluir un análisis hormonal, cribado para causas autoinmunes, estudio del cariotipo, pruebas de premutación de cromosoma X frágil y ecografía pélvica.
- La mujer debe ser informada del diagnóstico con empatía, de manera sensible y cuidadosa, y recibir información y consejos adecuados.
- El pilar del tratamiento es la terapia hormonal con estrógeno, progesterona y posiblemente testosterona, que debe ser continua, al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural. [B]
- El tratamiento con ACO o THM puede inducir la ovulación en pacientes con IOP si los niveles de la FSH disminuyen. [C]
- La THM no debe considerarse como método anticonceptivo.
- No debe utilizarse rutinariamente la estimulación ovárica con drogas, como el citrato de clomifeno, o con gonadotropinas, porque estas no han demostrado beneficio. [B]
- La FIV con ovocitos/embriones de donantes tiene una tasa alta de éxito [A] pero no es recomendable para todas las mujeres con IOP.

## Estilo de vida, dieta y ejercicio

La promoción del estilo de vida saludable requiere un acercamiento multidisciplinario,

comenzando en los colegios hasta llegar a los lugares de trabajo, involucrando a la industria alimenticia y publicitaria, y también a las aseguradoras médicas y autoridades de salud. Se requiere un nuevo paradigma en la relación médico-paciente, en el que el/la médico/a se hace más un/a asesor/a y la paciente toma responsabilidad de su propia salud.

En mujeres físicamente activas se observa un mejor perfil metabólico, equilibrio, fuerza muscular, cognición y calidad de vida. <2+> También son significativamente menos frecuentes los eventos cardíacos, los accidentes vasculares, las fracturas y el cáncer de mama y colon. <2+> Los beneficios del ejercicio sobrepasan sus posibles consecuencias adversas: cuanto más, mejor; pero en exceso, puede causar daño<sup>1</sup>. <1+>

La obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, afecta a cerca del 20% de la población en muchas partes del mundo y se está convirtiendo en un problema creciente en los sectores socioeconómicos más bajos y también entre los niños. Puede asociarse con resistencia a la insulina que no solo aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes, sino que también aumenta el riesgo de cáncer de mama, colon y endometrio<sup>2</sup>. <2 ++>

## Mensajes clave

- Se recomienda el ejercicio regular para reducir la mortalidad general y cardiovascular. [B]
- La recomendación óptima de ejercicio es de al menos 150 minutos de ejercicio de intensidad moderada por semana. Dos sesiones semanales adicionales de ejercicios de resistencia pueden proporcionar beneficio adicional. [B]
- La intensidad recomendada de actividad aeróbica debe tener en cuenta la capacidad de la persona mayor.
- La pérdida de peso de solo el 5-10% es suficiente para mejorar muchos de los problemas asociados con el síndrome de resistencia a la insulina. [B]
- Los componentes básicos de una dieta saludable son varias raciones/día de frutas

y verduras, fibras de legumbres, pescado dos veces por semana y baja grasa total (pero se recomienda el uso de aceite de oliva). El consumo de sal debe ser limitado y la cantidad diaria de alcohol no debe exceder de 30 g para el hombre y 20 g para la mujer.

- Se debe evitar fumar. [A]
- Las modificaciones de estilo de vida incluyen mantener relaciones sociales, y ser física y mentalmente activa.

## Uroginecología

El tracto genital y el urinario inferior tienen un origen embriológico común en el seno urogenital y ambos son sensibles a los efectos de las hormonas sexuales femeninas a lo largo de la vida<sup>1</sup>. El estrógeno tiene un papel importante en la función del tracto urinario inferior, y existen receptores de estrógeno y progesterona en la vagina, la uretra, la vejiga y la musculatura del piso pélvico. Consecuentemente, la terapia con estrógenos puede ser útil en el manejo de la disfunción del piso pélvico. <2>

### *Incontinencia urinaria*

El papel de los estrógenos sistémicos en el manejo de mujeres posmenopáusicas con síntomas del tracto urinario inferior ha sido investigado en tres grandes estudios epidemiológicos que examinaron el uso de THM con estrógeno/progestágeno combinado y solo estrógeno<sup>2-4</sup>. En todos estos estudios se encontró que la THM con estrógeno incrementa el riesgo de desarrollar tanto incontinencia urinaria de esfuerzo como de urgencia, y en aquellas mujeres que tenían incontinencia urinaria en condiciones basales los síntomas incrementaron con el tratamiento. Al mismo tiempo, se produce un deterioro de la calidad de vida.

Un reciente meta-análisis realizado por el grupo Cochrane<sup>5</sup> evaluó los efectos de la terapia con estrógenos sobre el tracto urinario inferior basado en 33 estudios, incluyendo 19.313 mujeres con incontinencia (1262 de ellas en estudios de administración local), de las cuales 9417 recibieron terapia con estrógeno. La administración sistémica de estrógeno sintético solo o EEC resultó en empeoramiento de la

incontinencia en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo (RR)<sup>1,32</sup>; intervalo de confianza (IC) del 95% 1,17-1,48); aunque los resultados están fuertemente influidos por el tamaño del estudio WHI6. Cuando se considera la terapia combinada, hubo un efecto similar de empeoramiento de la incontinencia en comparación con el grupo placebo (RR 1,11; IC del 95% 1,04-1,18). Algunos indicios sugieren que el uso de terapia con estrógenos locales puede mejorar la incontinencia (RR 0,74; IC del 95% 0,64-0,86) y en general hubo de una a dos micciones menos en 24 horas y menor frecuencia y urgencia miccional. <1+>

### *Vejiga hiperactiva*

Los cambios de estilo de vida y el reentrenamiento vesical han demostrado ser efectivos para los síntomas de hiperactividad vesical<sup>6</sup>. <1+> En una revisión de diez estudios aleatorizados placebo-control, se comunicó que el estrógeno sistémico no fue superior al placebo cuando se consideran los síntomas de urgencia, frecuencia o nocturia, a pesar de que la administración de estrógeno vaginal fue superior al placebo para los síntomas de urgencia<sup>7</sup>. También hay resultados sugiriendo que la terapia combinada con una droga antimuscarínica puede ser beneficiosa<sup>8</sup> y las guías actuales del Consultor Internacional de la Incontinencia (CII) también sugieren que la terapia local con estrógenos puede ser beneficiosa<sup>9</sup>. <2+>

### *Incontinencia urinaria de esfuerzo*

Los resultados disponibles demuestran que las mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo se benefician del entrenamiento de la musculatura del piso pélvico<sup>6</sup>. <1+> La duloxetine puede actuar sinérgicamente con la terapia conservadora<sup>8</sup><2+>, aunque algunas mujeres finalmente requerirán cirugía, siendo actualmente popular la colocación de mallas retropúbicas o transobturatrices<sup>10</sup>. <1+>

Una revisión de 8 estudios prospectivos controlados y 14 no controlados concluye que la terapia con estrógeno no es efectiva para la incontinencia urinaria de esfuerzo, pero puede ser útil para los síntomas de urgencia y frecuencia<sup>11</sup>. Estos resultados están apoyados por los hallazgos de la<sup>9</sup>. <2+>

## Los estrógenos para el manejo de infecciones recurrentes del tracto urinario

La terapia con estrógeno ha demostrado disminuir el pH vaginal y revertir los cambios microbiológicos que ocurren en la vagina después de la menopausia<sup>12</sup> y ser útil, además, en la prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario<sup>13,14</sup>. Una revisión Cochrane ha investigado el papel de los estrógenos en el manejo de las infecciones recurrentes del tracto urinario inferior en nueve estudios que incluyen 3345 mujeres. Los estrógenos orales fueron efectivos (RR 1,08; IC del 95% 0,88-1,33). Dos pequeños estudios encontraron que los estrógenos por vía vaginal reducen el número de infecciones en comparación con el grupo placebo (RR 0,25; IC del 95% 0,13-0,50; y RR 0,64; IC del 95% 0,47-0,86, respectivamente)<sup>15</sup>. <1+>

### Atrofia urogenital

Aunque la evidencia apoyando el uso de estrógeno en la disfunción del tracto urinario inferior es controvertida, hay numerosos datos que apoyan su uso en la atrofia urogenital<sup>16</sup>, siendo la vía vaginal la que se asocia con mayor alivio de los síntomas al mejorar la sequedad vaginal, el prurito y la dispareunia, y presentar mejora en los hallazgos citológicos<sup>17</sup>. Un meta-análisis sobre tratamiento con estrógeno intravaginal para el manejo de atrofia urogenital del grupo Cochrane en 2003<sup>18</sup>, que incluyó 16 estudios y 2129 mujeres, demostró que el estrógeno intravaginal fue superior al placebo en términos de eficacia, a pesar de que no hubo diferencias entre los tipos de formulación. Catorce estudios compararon la seguridad entre los diferentes preparados vaginales, demostrando mayor riesgo de estimulación endometrial con EEC en comparación con el estradiol. <1+>

### Mensajes clave

- Los síntomas como sequedad vaginal, dolor, dispareunia, frecuencia urinaria, nocturia y urgencia son muy frecuentes en mujeres posmenopáusicas.
- La prevalencia de incontinencia urinaria aumenta con la edad de la mujer.
- Existe una gran variedad de síntomas y signos de envejecimiento urogenital.

- La pérdida de lubricación y los cambios hormonales pueden producir disfunción sexual. El tratamiento de esta situación mejora la calidad de vida, no solamente de la mujer sino también de su pareja.
- Los síntomas urogenitales responden bien a los estrógenos. [A]
- Con frecuencia se requiere de tratamiento a largo plazo, ya que los síntomas pueden reaparecer al suspender la terapia. No se ha identificado riesgo sistémico con el uso local de estrógenos de baja potencia/baja dosis. [B]
- El uso de THM sistémica parece que no evita la incontinencia urinaria y no es preferible en comparación con los estrógenos locales a baja dosis en el manejo de atrofia urogenital o infecciones recurrentes del tracto urinario inferior. [B]
- Para tratar los síntomas de vejiga hiperactiva se recomiendan como terapia de primera línea los cambios de estilo de vida y el reentrenamiento vesical.
- Las drogas antimuscarínicas combinadas con estrógenos locales constituyen el tratamiento médico de primera línea en la mujer posmenopáusica con síntomas sugestivos de hiperactividad vesical. [A]
- En primera instancia toda mujer que adolece de incontinencia urinaria de esfuerzo se beneficiaría del entrenamiento de los músculos del piso pélvico.
- La duloxetina puede funcionar sinérgicamente con la terapia conservadora. Sin embargo, algunas mujeres finalmente requerirán cirugía, siendo la técnica más popular la colocación de mallas retropúbicas o transobturatrices.
- Actualmente no hay un papel relevante para la terapia con estrógenos sistémicos en mujeres con incontinencia urinaria pura de esfuerzo. [A]

## Osteoporosis posmenopáusica

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la disminución

de la fuerza del hueso y el riesgo de presentar una fractura al caer desde su propia altura (fractura por fragilidad). La fuerza ósea está determinada por la combinación de la densidad mineral ósea (DMO) y la integridad de la microarquitectura. La osteoporosis posmenopáusica resulta del fracaso en alcanzar el pico de densidad ósea, la pérdida ósea acelerada después de la menopausia, la pérdida ósea relacionada a la edad o una combinación de factores. La privación estrogénica de la posmenopausia causa pérdida ósea acelerada.

A pesar de que la salud esquelética es una función de predisposición genética, puede ser modificada por factores de estilo de vida como dieta, ejercicios con cargas y evitar sustancias tóxicas para el hueso<sup>1</sup>. <1+>

La fractura de cadera es responsable de un alto porcentaje de coste económico para los sistemas sanitarios relacionados con la osteoporosis, aunque otras fracturas relacionadas con la osteoporosis, particularmente las vertebrales, son responsables de una considerable morbilidad<sup>2</sup>. <1+>

### **Diagnóstico y evaluación**

El diagnóstico de osteoporosis se basa en la evaluación de la DMO mediante absorciometría de doble fotón (DEXA). El valor obtenido se compara con el pico máximo de densidad ósea y se expresa mediante el T-score. La osteoporosis se define por una densitometría con un T-score de -2,5 o la presencia de una fractura por fragilidad. La evaluación de la DMO no es una herramienta de cribado costo-efectiva para la población, siendo más bien para aplicación selectiva, basada en la edad y otros factores de riesgo como el antecedente personal o familiar de fracturas, antecedente de amenorrea o IOP, IMC, dieta, tabaquismo, abuso de alcohol, uso de medicación tóxica para el hueso y existencia de artritis reumatoide<sup>3</sup>. <1+> La probabilidad de fractura en 10 años en un individuo puede ser estimada usando un modelo que integra varios factores de riesgo para fractura, como es el algoritmo FRAX® desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, disponible en internet ([www.sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/)). La sensibilidad del modelo FRAX se ha cuestiona-

do en la menopausia temprana debido a su menor sensibilidad que en mujeres mayores<sup>4</sup>. Una evaluación apropiada de las fracturas prevalentes y las causas secundarias de osteoporosis debe preceder a cualquier decisión terapéutica.

### **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de la fractura. La selección de la terapia debe basarse en el balance de efectividad, riesgo y costo. Los umbrales de intervención para la terapia pueden basarse en la probabilidad específica por país de fractura en 10 años. Alternativamente, el tratamiento puede ser aplicado a todas las pacientes con fractura por fragilidad o que tengan un T-score de  $\leq 2,5$  (osteoporosis) o un T-score de  $< -1,0 > -2,5$  (osteopenia) con factores de riesgo adicionales. El control de la terapia mediante DEXA seriada debería ser interpretado con cautela y tener en cuenta el sitio evaluado, el intervalo de tiempo, las expectativas de la droga específica y el valor del menor cambio significativo calculado para equipos específicos y operador.

### **Opciones terapéuticas**

#### *Terapia hormonal menopáusica*

La THM disminuye la incidencia de todas las fracturas, incluyendo las vertebrales y de cadera, incluso en mujeres que no tienen riesgo elevado de fractura<sup>5</sup>. <1++> La THM es la única terapia disponible con eficacia comprobada para la reducción de fracturas en pacientes con osteopenia.

A pesar de que la THM previene fracturas a cualquier edad después de la menopausia, la edad de inicio de la misma es importante<sup>6</sup>. En el grupo de edad de 50 a 60 años o dentro de los 10 años después de la menopausia, los beneficios de la THM sobrepasan probablemente cualquier riesgo y puede ser considerada como terapia de primera línea<sup>7</sup>. <1+> Para poder iniciar la THM en el grupo de edad de 60 a 70 años se requerirá de un cálculo individual de los riesgos/beneficios, la droga disponible y la dosis baja más efectiva<sup>8</sup>. (1+) No debe iniciarse la THM después de los 70 años. No hay límite determinado para la duración de la THM siempre que su uso esté en concordancia con los objetivos del trata-

miento. <4> Esto es importante, ya que el efecto protector que tiene la THM sobre la DMO disminuye a una tasa imprevisible una vez se suspende; sin embargo, cierto grado de protección contra el riesgo de fractura puede permanecer después de suspender la THM<sup>9</sup>. <1+> Por lo tanto, continuar con la THM con el único propósito de prevención de fracturas debe tener en cuenta el riesgo de fractura y otros posibles beneficios y riesgos a largo plazo. La evidencia del efecto protector sobre fracturas de la THM está limitada a las dosis estándares de EEC y acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrados por vía oral. La evidencia disponible sobre protección contra la pérdida de DMO está disponible para dosis más bajas que los estándares para administración oral (EEC y 17 $\beta$ -estradiol) y transdérmica (17 $\beta$ -estradiol)<sup>10</sup>. <1+>

En un EAC<sup>11</sup>, la tibolona, un preparado sintético metabolizable a moléculas con afinidad para los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos, previno las fracturas vertebrales y no vertebrales. <1+> En mujeres con útero, el efecto estimulador de los EEC sobre el endometrio puede ser contrarrestado por un SERM llamado bazedoxifeno. Esta combinación, también conocida como complejo estrogénico tejido específico, ha demostrado prevenir la pérdida ósea asociada a la menopausia, pero el efecto sobre la reducción de fracturas aún no ha sido determinado<sup>12</sup>. <1+>

## Calcio y vitamina D

Las mujeres posmenopáusicas requieren una ingesta dietética de referencia (IDR) de 1000 a 1500 mg de calcio elemental. El suplemento de calcio debe restringirse para cubrir el déficit entre la ingesta dietética y la IDR y para pacientes de alto riesgo de fractura que están siendo tratadas<sup>13</sup>. <4> Los suplementos rutinarios de calcio dietético no están justificados en términos de eficacia, seguridad y economía de la salud. El exceso de suplementación de calcio se puede asociar con un incremento en el riesgo cardiovascular, desarrollo de cálculos renales y estreñimiento<sup>14</sup>. <2->

La IDR para vitamina D es de 800 a 1000 UI en el periodo posmenopáusico. Como la mayor fuente de vitamina D es dependiente de la exposición

a luz solar, la necesidad de suplementación puede variar. En algunas personas puede ser de utilidad la medición en sangre de los niveles de 25-hidroxitamina D<sup>15</sup>. <4> La suplementación de vitamina D ha demostrado, de manera independiente, disminuir el riesgo de fractura y de caídas en pacientes ancianas<sup>16</sup>. <2->

## Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea con eficacia comprobada en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera<sup>17,18</sup>. <1++> Algunos aspectos sobre seguridad son relevantes. Se ha sugerido una asociación entre fracturas atípicas de cabeza de fémur y la sobreesupresión del recambio óseo en pacientes tratadas con bisfosfonatos durante más de 3-5 años. Se puede considerar un periodo libre de medicación después de 3 años de tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso o 5 años de terapia oral con alendronato, si la DMO aumenta a un T-score en la DEXA de más de -2,5 y en ausencia de cualquier fractura<sup>19</sup>. <4> La osteonecrosis de la mandíbula relacionada a bisfosfonatos es una complicación rara y generalmente ocurre cuando las dosis usadas son mayores a las recomendadas para prevenir fracturas<sup>20</sup>. <4> No existe evidencia de que los bisfosfonatos eviten fracturas en pacientes osteopénicas.

## Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), raloxifeno y bazedoxifeno, reducen las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales prevalentes<sup>21</sup>. <1+> El bazedoxifeno previene las fracturas de cadera en un selecto grupo de mujeres con alto riesgo de fractura de cadera<sup>22</sup>. <1-> El raloxifeno previene el cáncer de mama RE-positivo en mujeres con osteoporosis. Los SERMs no alivian los síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

## Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es un agente anabólico que reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales a través de la estimulación de la formación de hueso<sup>23</sup>. <1+>

La PTH está indicada en casos severos de osteoporosis o en pacientes que sufran fracturas y estén recibiendo terapia. La PTH se administra como una inyección subcutánea diaria por un máximo de 18 meses. Después de este periodo, se debe considerar el uso de un agente antirresortivo. El uso de la PTH se ha limitado debido a que tiene un costo mucho mayor que otros agentes disponibles. El tratamiento previo con un bisfosfonato mitiga el efecto de la PTH usada posteriormente.

### **Ranelato de estroncio**

El tratamiento con ranelato de estroncio reduce significativamente el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en pacientes con osteoporosis, independientemente de si hay o no antecedente de fracturas o la edad<sup>24</sup>. <1+> Las recientes preocupaciones acerca de la seguridad cardiovascular han limitado su uso, y se ha dejado para casos severos de osteoporosis en pacientes con bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>25</sup>. <2->

### **Denosumab**

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa sobre el ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B (RANKL). A la dosis de 60 mg subcutáneo cada 6 meses, disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera<sup>26</sup>. <1++> En general, el denosumab es seguro y bien tolerado.

### **Mensajes clave**

- La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la resistencia del hueso, lo que conlleva a un riesgo de sufrir fracturas al caer incluso con el peso propio del individuo.
- La osteoporosis es definida a través de la DEXA como un T-score de  $\leq -2,5$  o la presencia de fracturas por fragilidad.
- Se puede estimar la probabilidad de fracturas a 10 años usando un modelo que integra varios factores de riesgo para fracturas como el algoritmo FRAX®. [A]

- Los umbrales para decidir realizar terapia o no, se basan en el riesgo de fracturas a 10 años pero deberán ser específicos para cada país.
- Como alternativa se puede ofrecer tratamiento a todas las pacientes con fracturas por fragilidad o un T-score de  $\leq -2,5$  (osteoporosis) o un T-score  $< -1,0 > -2,5$  (osteopenia) con factores de riesgo adicionales. [A]
- Una adecuada evaluación de las fracturas y causas secundarias de osteoporosis debe preceder a las decisiones terapéuticas.
- Los cambios en el estilo de vida deben ser parte de la estrategia de tratamiento. [A]
- La selección de la terapia farmacológica debe estar basada en un balance entre la efectividad, los riesgos y los costos.
- La THM es la terapia más apropiada para la prevención de fracturas en la menopausia temprana. [A]

### **Piel, cartílago y tejido conectivo**

El efecto de los estrógenos sobre el hueso es bien conocido; no así aquellos sobre la piel, el cartílago y el tejido conectivo.

### **Cartílago**

Aunque no se ha encontrado una clara asociación entre el tiempo de la exposición a estrógenos y el riesgo de artrosis <2+>, el dolor músculo-articular es uno de los síntomas más comúnmente experimentados por las mujeres menopáusicas<sup>1</sup>. <1+> Los discos intervertebrales se adelgazan después de la menopausia y las mujeres muestran un importante aumento en la prevalencia e incidencia de artrosis, en comparación con los hombres. Además, la artrosis femenina es más probable que sea progresiva y sintomática. <2+>

Se han identificado receptores de estrógenos (RE $\alpha$  y RE $\beta$ ) en los condrocitos, y estudios recientes también han demostrado su presencia en los sinoviocitos. Varios estudios en animales y preclínicos han demostrado los efectos protectores de los estrógenos sobre el cartílago<sup>2</sup>. La degradación del cartílago es menor en mujeres que están recibiendo tratamiento con el SERM levormeloxifeno o la THM<sup>3</sup>. El estudio WHI comunicó una reducción del 45% en las tasa de

cirugía articular en aquellas mujeres que tomaron THM en comparación con el placebo<sup>4</sup>. <1+>

### **Piel**

Se han detectado receptores de estrógenos en muchos elementos propios de la piel, como los queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, folículos capilares y glándulas sebáceas, de tal manera que la disminución de estrógenos en la menopausia tendrá efectos importantes sobre la salud de la piel. Los estudios han mostrado que después de la menopausia, la piel se adelgaza y pierde elasticidad. El tratamiento con estrógenos mejora la textura de la piel, la capacidad de retención de agua, el contenido de colágeno de la dermis y la elasticidad<sup>6</sup>. <1+>

### **Ligamentos y tendones**

Aún no está claro el efecto de los estrógenos sobre la función y salud de los ligamentos y tendones. Las mujeres que están bajo THM muestran menor rigidez del tendón, y tendencia a presentar mayor densidad y tasa de recambio de las fibras de colágeno<sup>7</sup>. <1+>

### **Mensajes clave**

- Los estrógenos tienen efecto sobre el tejido conectivo de todo el cuerpo. [A]
- El marcado predominio de la artrosis poliarticular en las mujeres, y especialmente después de la menopausia, sugiere que los esteroides sexuales femeninos son importantes para la homeostasis del cartílago. [B]
- La degradación del cartílago y la necesidad de cirugía para reemplazos articulares es menor en usuarias de THM. [A]
- La menopausia se asocia con un importante número de cambios en la salud de la piel que podrían reducirse con el uso de THM o terapia tópica con estrógenos. [A]

### **Enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres posmenopáusicas. Las principales medidas de prevención primaria son dejar de fumar, perder peso, reducir la presión arterial, ejercicio

aeróbico regular y control de lípidos y diabetes<sup>1</sup>. <1-> Las estrategias de prevención primaria que son eficaces en los hombres, como el uso de aspirina y estatinas, en las mujeres no proporcionan protección para la enfermedad coronaria, la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por todas las causas<sup>2</sup>. <1 ++>

La THM puede mejorar el perfil de riesgo cardiovascular a través de sus efectos beneficiosos sobre la función vascular, los niveles de lípidos y el metabolismo de la glucosa; también se ha demostrado que reduce la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus<sup>2</sup>. <1+>

La terapia con estrógeno puede ser cardioprotectora si se inicia alrededor de la menopausia (a menudo denominado como la ‘ventana de oportunidad’ o hipótesis del ‘momento apropiado’), pues existen resultados consistentes al respecto;<sup>3</sup> pero puede ser perjudicial si se inicia 10 años después de la menopausia<sup>4</sup>. <1+> En las mujeres de 50-59 años incluidas en el estudio WHI se observó una reducción de la enfermedad coronaria (HR [hazard ratio, cociente de riesgo] 0,65; IC del 95%: 0,44-0,96). El riesgo de infarto del miocardio también se redujo significativamente (HR 0,60, IC del 95% 0,39-0,91)<sup>5</sup>. <1+> Sin embargo, en este grupo de edad, las mujeres del estudio WHI que recibieron estrógeno-progestágeno (EEC + AMP) no obtuvieron beneficio general sobre la enfermedad coronaria (HR 1,27; IC del 95% 0,93-1,74)<sup>5</sup>. En las mujeres con menos de 10 años desde la menopausia que recibieron EEC + AMP se comunicó una reducción no significativa de la enfermedad coronaria (HR 0,90; IC del 95% 0,56-1,45), lo que sugiere una potencial atenuación del beneficio coronario con este particular régimen de uso continuo de progestágeno<sup>5</sup>. <1->

Los meta-análisis de EACs, incluyendo los datos del estudio WHI, han demostrado una reducción de la enfermedad coronaria y de la mortalidad en mujeres menores de 60 años tratadas con estrógenos<sup>6,7</sup>. <1++> Los resultados acumulados del estudio WHI demostraron una reducción en la mortalidad por cualquier causa en el grupo de 50-59 años de edad tratadas solo con estrógeno y estrógeno-progestágeno, aunque sin alcanzar significación

estadística (RR 0,78; IC del 95% 0,59-1,03 para los estrógenos; RR 0,88; IC del 95% 0,70-1,11 para el estrógeno-progestágeno)<sup>5</sup>. Cuando se combinaron los datos sobre mortalidad por la enfermedad coronaria y los resultados con EEC + AMP de los dos estudios WHI, hubo una reducción significativa del 30% en la mortalidad por todas las causas. La combinación de los datos proporcionó eventos suficientes para llegar a diferencias significativas<sup>8</sup>. <1+> Varios meta-análisis han tenido resultados similares<sup>6,7,9,10</sup>. Un reciente análisis del grupo Cochrane demostró que en las mujeres con menos de 10 años de menopausia hubo una reducción de la mortalidad por todas las causas (RR 0,70 IC del 95% 0,52-0,95) y de lacardiovascular (RR 0,52 IC del 95%: 0,29-0,96)<sup>11</sup>. <1+> Un estudio observacional de Finlandia recientemente comunicó que los compuestos de estradiol (oral y transdérmico), con y sin progestágeno, reducen significativamente la mortalidad coronaria y por todas las causas (12-54%)<sup>12</sup>. Hay que destacar que aunque en este estudio el mayor tiempo de uso disminuyó la mortalidad, la edad de inicio no tuvo diferencia<sup>12</sup>. <2 ++>

Los tres estudios prospectivos más recientes sobre THM y enfermedad coronaria son los llamados DOPS<sup>13</sup>, KEEPS<sup>14</sup> y ELITE<sup>15</sup>. El Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) evaluó mujeres jóvenes en el inicio de la menopausia que recibieron, prospectivamente sin cegamiento, durante 10 años, una dosis estándar de estradiol y noretisterona o ningún tratamiento, y con un seguimiento de 16 años<sup>13</sup>. Los resultados incluyen reducciones significativas en la mortalidad y en hospitalizaciones por infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.

<1+>

El Estudio Kronos de Prevención Temprana de Estrógeno (KEEPS) no demostró una diferencia entre el tratamiento con EEC 0,45 mg, 0,05 mg de estradiol transdérmico y el placebo en términos de resultados medibles intermedios como grosor de la íntima-media de la arteria carótida y calcio coronario<sup>14</sup>. Estas mujeres sanas y jóvenes prácticamente no tenían aterosclerosis y es posible que no tuvieran suficiente progresión en los cuatro años para detec-

tar diferencias entre los grupos. <1> El Estudio Clínico de Intervención Temprana versus Intervención Tardía con Estradiol (ELITE)<sup>15</sup> analizó los efectos de 1 mg de estradiol oral y el placebo en dos grupos de mujeres, uno con menos de 6 años desde la menopausia y otro con más de 10 años desde la menopausia. Este estudio demostró una reducción del grosor de la íntima media de la arteria carótida en las mujeres más jóvenes y sin cambios en el grupo de mayor edad, lo que confirma que el ‘momento’ de inicio del tratamiento con estrógenos es importante para influir en la progresión de la enfermedad coronaria<sup>15</sup>. <1+>

La iniciación de THM en mujeres mayores de 60 años de edad o aquellas que tienen más de 10 años desde la menopausia puede asociarse con mayor riesgo de eventos coronarios. <1+> Sin embargo, los datos acumulados de 13 años del estudio WHI y el reciente análisis de Cochrane no demuestran un aumento significativo de la mortalidad por la enfermedad coronaria en los grupos de mayor edad <1->; y hubo un incremento de trombosis venosa y accidente cerebrovascular en los grupos de mayor edad que iniciaron THM oral<sup>5,11</sup>. <1+> Los resultados sugieren que el uso concomitante de estatinas puede reducir el riesgo de trombosis venosa después de iniciar la THM en mujeres mayores de 60 años<sup>16</sup>. <2 ++>

### Mensajes clave

- La iniciación de terapia de estrógeno reduce el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas solo en mujeres de menos de 60 años de edad que tuvieron recientemente su menopausia y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. [A]
- Los resultados referentes al uso de tratamiento oral combinado continuo con estrógeno-progestágeno diario son menos contundentes, pero otros regímenes de terapia combinada parecen ser cardioprotectores, como lo demuestran los estudios danés y finlandés. [A]
- La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en mujeres. El más

reciente análisis de Cochrane, otros meta-análisis, y los resultados de 13 años de seguimiento del estudio WHI demuestran una consistente reducción en todas las causas de muerte en mujeres que inician la THM antes de los 60 años y/o dentro de los 10 años de la menopausia. [A]

- No se recomienda iniciar la THM después de los 60 años únicamente como prevención primaria de la enfermedad coronaria. [A]

### **Accidente cerebrovascular**

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico está relacionado con la edad, aunque es un evento raro antes de los 60 años<sup>1</sup>. Su incidencia puede aumentar cuando la THM se inicia en mujeres de más de 60 años, pero no está asociado con riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. <1+> El inicio de THM en mujeres de menos de 60 años y/o menos de 10 años desde la menopausia no tiene efecto alguno sobre el riesgo de accidente cerebrovascular, según los datos de seguimiento de 13 años del estudio WHI y el análisis Cochrane<sup>2,3</sup>. <1+> El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico con THM estaría relacionado exclusivamente con el tratamiento oral, teniendo las dosis inferiores un menor riesgo y sin riesgo con el uso de terapia transdérmica<sup>4</sup>, lo que sugiere un mecanismo trombótico primario<sup>5</sup>. <2->

### **Coagulación, tromboembolismo venoso y THM**

El tromboembolismo venoso (TEV) es el efecto adverso más frecuente del tratamiento con estrógenos orales en mujeres posmenopáusicas tempranas. El riesgo de episodios tromboembólicos venosos graves relacionado al uso de THM aumenta con la edad (aunque es poco frecuente en mujeres de bajo riesgo de menos de 60 años) y también se asocia positivamente con la obesidad y la trombofilia. Los estudios epidemiológicos no han encontrado ningún aumento del riesgo de TEV con el uso de estrógenos transdérmicos. Por los datos disponibles, también el tipo de progestina usado con el estrógeno es de gran

importancia. Todos estos resultados están apoyados por resultados biológicos. El uso de estrógenos transdérmicos con progesterona podría ser más seguro en lo que respecta al riesgo de TEV, especialmente en mujeres con alto riesgo.

La incidencia de TEV (tanto trombosis venosa profunda como embolia pulmonar) se estima que es de uno a dos casos por 1000 años-mujer<sup>1-3</sup>. El riesgo de TEV aumenta considerablemente con la edad. Los factores de riesgos comunes para el desarrollo de TEV incluyen la obesidad, el antecedente personal de trombosis (superficial o profunda) y la trombofilia genética<sup>1,4</sup>.

### **Trombosis venosa y terapia con estrógeno oral con o sin progestágeno**

La incidencia de TEV es más alta durante el primer año de tratamiento con estrógeno oral, con o sin progestágeno, según indican los resultados de EACs y estudios observacionales<sup>5,6</sup>. El inicio de la THM en mujeres mayores, y en menor grado el uso continuo de THM, se asocian con un aumento del riesgo de TEV en comparación con las no tratadas. En el grupo de mujeres de 50-59 años del estudio WHI, el exceso en riesgo de embolismo pulmonar fue de 6 casos adicionales por 10.000 mujeres-año, para terapia con estrógeno-progestágeno y de 4 casos adicionales con solo estrógeno; en ambos casos mucho menores que el riesgo de TEV en un embarazo normal<sup>7</sup>.

<1+>

El tipo de molécula de estrógeno está asociado a diferentes niveles de riesgo venoso, siendo los datos controvertidos. En un estudio de casos y controles basado en usuarias de terapia hormonal oral, el EEC se asoció a mayor riesgo de TEV incidental que el tratamiento con estradiol<sup>8</sup>. Estos resultados deben ser confirmados. <2>

### **Impacto del progestágeno con estrógeno oral**

El riesgo de evento tromboembólico puede modificarse también por el tipo y duración del tratamiento con progestágeno. El AMP se puede asociar a mayor riesgo cuando se usa en terapia oral, así como con el uso de regímenes

combinados continuos comparados con los regímenes secuenciales. Incluso, el brazo de EEC del estudio WHI tuvo un cociente de riesgo no significativo para TEV, especialmente en mujeres más jóvenes<sup>6,7</sup>. <1->

### **Trombosis venosa y terapia con estrógeno transdérmico con o sin progestágeno**

Menos de diez estudios observacionales han evaluado el riesgo de TEV con terapia estrogénica transdérmica<sup>3</sup>. El meta-análisis de esos estudios epidemiológicos ha demostrado que el uso de estrógeno transdérmico no aumenta el riesgo de TEV: el cociente de riesgo para TEV bajo terapia transdérmica es casi de 1<sup>9</sup>. <2++>

Dos estudios observacionales resaltan la importancia del tipo de progestágeno asociado al estradiol<sup>10-12</sup>, señalando un aumento del riesgo de TEV en mujeres que usan estrógeno transdérmico combinado con derivados norepregnanos en comparación con mujeres tratadas con progesterona. <2+>

### **Trombosis venosa, ruta de administración y marcadores genéticos**

La combinación de mutaciones trombogénicas y tratamiento con estrógenos orales, especialmente EEC con o sin progestágenos, incrementa el riesgo de TEV en comparación con mujeres sin mutaciones<sup>2,3</sup>. <1->

Solo en un estudio no se observó diferencia significativa en el riesgo de TEV entre mujeres con mutación del factor V de Leiden o protrombina G20210A tratadas con estrógeno transdérmico y aquellas con una mutación que no usaron estrógeno<sup>13</sup>. <2+>

### **Trombosis venosa, vía de administración y factores de riesgo clínicos**

La obesidad o un antecedente personal de TEV son importantes factores de riesgo venoso. La combinación de tratamiento con estrógeno oral y un IMC aumentado, se acompaña de mayor riesgo de TEV<sup>2,3</sup>. <1+> Sin embargo, en mujeres con sobrepeso u obesidad el tratamiento con estrógeno transdérmico no produce un riesgo adicional<sup>14</sup>. <2>

Además, solo un estudio retrospectivo de cohorte ha evaluado el impacto de la THM según la ruta de administración del estrógeno y el riesgo de TEV recurrente<sup>15</sup>. Los estrógenos orales, pero no los transdérmicos, están asociados a un mayor riesgo de TEV recurrente en mujeres posmenopáusicas. Este resultado debe confirmarse mediante estudios más grandes. <2>

### **Plausibilidad sobre coagulación**

La evidencia biológica apoya la observación de un aumento en el riesgo de TEV entre las usuarias de terapia estrogénica oral y un impacto neutro entre las usuarias de la terapia estrogénica transdérmica. La administración oral de estrógeno (estradiol o EEC) puede ejercer un efecto protrombótico a través del impacto hepático de estas moléculas<sup>16-20</sup>. El efecto protrombótico está posiblemente relacionado a altas concentraciones de estrógeno en el hígado debido al efecto del ‘primer paso’. Estudios aleatorizados que compararon la terapia estrogénica oral con la transdérmica demostraron que aquellos administrados por vía transdérmica no tenían o casi no tenían efecto elevando los factores protrombóticos y podrían tener efectos benéficos en los marcadores proinflamatorios. <1++>

### **Recomendaciones y mensajes clave**

- La terapia estrogénica oral está contraindicada en mujeres con antecedente personal de TEV. [A]
- La terapia estrogénica transdérmica debería ser la primera opción en mujeres obesas que sufren síntomas climatéricos. [B]
- El riesgo de trombosis venosa aumenta con la edad y la presencia de otros factores de riesgo, como las trombofilias adquiridas o congénitas.
- Una evaluación cuidadosa de la historia personal y familiar de TEV es esencial antes de prescribir terapia hormonal.
- El riesgo de eventos tromboembólicos venosos aumenta con la THM pero el riesgo absoluto es raro por debajo de los 60 años de edad.

- Estudios observacionales señalan un menor riesgo con terapia transdérmica de baja dosis asociada con progesterona determinado por una fuerte plausibilidad biológica.
- Algunos progestágenos, por ejemplo AMP, derivados nor-pregnanos y regímenes combinados continuos, podrían estar asociados a un aumento del riesgo de TEV en usuarias de THM oral. [C]
- La incidencia de TEV es menos frecuente en mujeres asiáticas. [C]
- El cribado poblacional por trombofilia no está indicado antes de iniciar THM. [C]
- El cribado selectivo puede estar indicado con base en una historia personal y familiar. [D]

## TH en pacientes que aún están menstruando

---

### Pregunta

A menudo vemos pacientes que comienzan a quejarse de síntomas vasomotores a pesar de que siguen teniendo la menstruación, aunque de manera irregular. ¿Cuál es el régimen hormonal ideal para estas pacientes? ¿Si sus menstruaciones siguen siendo irregulares, no deberíamos preocuparnos? ¿Qué régimen regularía mejor sus ciclos? ¿Necesitamos evaluar de manera más agresiva para la paciente qué otros problemas médicos pueden causar sofocos?

### Respuesta

Las menstruaciones irregulares y los síntomas vasomotores (VMS) representan el sello distintivo de la transición perimenopáusica, el tiempo en la vida de una mujer que algunos han descrito como «caos hormonal.»<sup>1</sup>

Los síntomas vasomotores son más frecuentes durante las últimas etapas de la perimenopausia; el Estudio de la Salud de la Mujer al otro lado de la Nación ha indicado que hasta el 70% de las mujeres perimenopáusicas informan estos síntomas.<sup>2</sup>

En una mujer de unos 40 años de edad o 50 años de edad que informe VMS característicos y haya tenido niveles regulares de la hormona estimulante de la tiroides en el último año más o menos, no se recomienda una evaluación médica endocrina adicional.

Si el sangrado es intenso o prolongado, la evaluación del endometrio es lo adecuado. Sin embargo, si la menstruación es simplemente menos regular (o la paciente informa el patrón menstrual omitido/oligomenorreicas), la evaluación endometrial no está indicada.

Si los VMS son molestos y se presentan actividades regulares de alteración del sueño, entre otros síntomas, entonces es adecuado el tratamiento con anticonceptivos si se necesita

control de la natalidad; la combinación hormonal estrógeno y progestina (CHC, incluyendo anticombinación oral de venta libre [AOC]) reprime los VMS, provoca la retirada regular del sangrado y reduce la cantidad de este, así como la dismenorrea.

Además, estos agentes llevan beneficios adicionales de salud, incluyendo la prevención del cáncer de ovario y de endometrio y de la masa ósea (cuando se usan en las mujeres durante la transición perimenopáusica tardía).

En lo que parece ser una función relacionada con la dosis, el uso de los CHC aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV). Su uso, aunque no se ha estudiado extensamente en las mujeres mayores en edad reproductiva, no parece afectar el riesgo de cáncer de mama.

Casi todos los CSC se formulan con el potente estrógeno sintético etinilestradiol (EE). Cinco microgramos de EE equivalen aproximadamente a 0,625 mg de estrógenos conjugados. Por lo tanto, el COC-20 µg suministra aproximadamente cuatro veces más estrógeno que la terapia hormonal de dosis estándar (HT).

El COC que contiene 10 g de EE y 1 mg de noretindrona está disponible en los Estados Unidos (pero no en Canadá). Además, una formulación anticonceptiva oral con valerato de estradiol (la mayoría de las píldoras contienen 2 mg) y la progestina dienogest están disponibles en los Estados Unidos y Canadá. La dosis de estrógenos de estas formulaciones de anticonceptivos orales combinados está en el intervalo de uso en HT.

Otros CHC incluyen el anillo vaginal mensual (disponible en los Estados Unidos y Canadá) y el parche semanal (genéricos en los Estados Unidos; en Canadá, Evra); ambos para gastar en 3 a 4 semanas.

En las mujeres que buscan tratamiento para la *perimenopausia* y cuyos síntomas también necesitan la anticoncepción y que son candidatas para la combinación de anticonceptivos adecuados, estos agentes pueden continuarse hasta que ellas estén a mediados de los años 50. Al equipo de Que, la probabilidad de que la menopausia es alta (lo que significa Que es poco probable futuro de la ovulación), y los pacientes pueden suspender los anticonceptivos combinados y transición a la TH convencional, si lo desean.<sup>3,4</sup>

Las mujeres que usan los CHC estrictamente para indicaciones no anticonceptivas pueden considerar la suspensión de estos métodos a los 50 años de edad.

Con la edad las mujeres crece la prevalencia de comorbilidades, como la obesidad, la hipertensión y los TEV, lo cual aumenta los riesgos cardiovasculares asociados con el uso de CHC. Además, el uso de CHC no es apropiado para las mujeres mayores en edad reproductiva que fuman o tienen dolores de cabeza por migraña.

Las formulaciones de combinaciones hormonales indicadas para el uso de TH tienen bajas dosis de estrógenos en comparación con las utilizadas en los CSC y se pueden utilizar como una indicación para el tratamiento de los VMS en mujeres perimenopáusicas que no son candidatas para los CSC. No obstante, la historia previa de TEV contraindicaría tanto los CHC como el uso de TH.

El manejo óptimo de los síntomas en mujeres perimenopáusicas requiere la probable supresión de la ovulación constante, debido a que la aparición esporádica de esta en las mujeres puede agravar el sangrado uterino irregular<sup>5</sup>.

En consecuencia, es importante que las formulaciones de HT que son usados para suprimir síntomas de la perimenopausia se prescriban con dosis anticonceptivas de las progestinas. Las formulaciones de HT oral continua con acetato de noretindrona 0,5 mg (en combinación con 1,0 mg de estradiol) o acetato de noretindrona 1,0 mg (en combinación con EE 5 µg) suprimen la probable ovulación y se pueden utilizar fuera de la etiqueta para tratar

eficazmente los VMS y suprimir la menstruación en las mujeres perimenopáusicas. Ambas formulaciones están disponibles en Canadá, así como en los Estados Unidos.

## Referencias

1. Berga SL. Disordered folliculogenesis during the menopausal transition: explaining chaos. *Menopause*. 2009;16(1):11-12.
2. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226-1235.
3. Allen RH, Cwiak CA, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565-573.
4. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause*. 2016;23(1):111-113.
5. Santoro N, Teal S, Gavito C, Cano S, Chosich J, Sheeder J. Use of a levonorgestrel-containing intrauterine system with supplemental estrogen improves symptoms in perimenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2015; 22(12):1301-1307.

Andrew M Kaunitz, MD, FACOG,  
NCMP  
Professor and Associate Chairman  
Medical Director and Director  
of Menopause and Gynecologic  
Ultrasound Services  
UF Southside Women's Health  
Department of Obstetrics  
and Gynecology  
University of Florida College  
of Medicine  
Jacksonville, Florida

## Declaraciones

El Dr. Kaunitz reporta ser consultor de Allergan, Bayer, Merck y Pfizer, y de fondos de investigación de Bayer, Merck, Therapeutics MD; y regalías y patentes hasta hoy.

## Uso del láser para la atrofia vaginal

Menopause e-consult. Volume 11, Issue 3 (June 2015)

### Pregunta

Mis pacientes están solicitando un nuevo tratamiento con láser de la vagina para mejorar sus síntomas de atrofia vulvovaginal. ¿Qué les debería decir a ellas?

### Comentario

En septiembre de 2014, el láser de CO2 SmartXide2 de la empresa italiana DEKA, junto con un láser de CO2 de la Cynosure compañía americana, fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para «incisión, escisión, vaporización y coagulación de los tejidos blandos del cuerpo en especialidades médicas, incluyendo estética (dermatología y cirugía plástica), podología, otorrinolaringología (ENT), ginecología, neurocirugía, ortopedia, cirugía general y thor-ASIC (incluyendo endoscópica y abierta), cirugía dental y oral y cirugía genitourinaria. El uso con la unidad de exploración está indicado para el rejuvenecimiento cutáneo ablativo.»<sup>1</sup> A continuación, el sistema láser llamado el MonaLisa táctil para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal (AVV) y otros síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) ha comercializado el uso de este dispositivo.

Es importante entender que los criterios para el despacho del dispositivo son mucho menos estrictos que para la aprobación de medicamentos, y la indicación para el dispositivo fue como se describió anteriormente y no específicamente indicado para uso en AVV. El uso del dispositivo no requiere los grandes ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo con criterios de eficacia y de seguridad establecidas y requeridas para la aprobación de nuevos fármacos.

Los láseres se han convertido en una opción muy costosa para el tratamiento sintomático de

AVV, sin un solo ensayo que compare el tratamiento con láser activo para el tratamiento simulado con láser y no hay información sobre la seguridad a largo plazo. En todos los ensayos publicados hasta la fecha, solo varios cientos de mujeres se han estudiado, y la mayoría de los estudios son solo de 12 semanas de duración.

El tratamiento para AVV es de tres procedimientos cortos, de 5 a 10 minutos espaciados 6 semanas de diferencia. Algunas participantes muestran una mejoría después de un tratamiento; otras, después de dos o tres procedimientos completados. No se requiere anestesia o medicamentos para el dolor durante el tratamiento ambulatorio o procedimiento en el consultorio.

En la actualidad, hay una gran variedad de empresas en el ámbito del procedimiento con láser, incluyendo Cynosure (MonaLisa Touch), Fotona (IntimaLase / IncontiLase) y Syneron. Algunas empresas afirman que el láser, una vez activado, elimina la piel seca y revitaliza y estimula la renovación del colágeno. Los investigadores han demostrado que el láser estimula la síntesis de colágeno, de manera similar a la tecnología que lo hace en procedimientos de cirugía plástica para la cara.

En un resumen presentado en la Sociedad Internacional de Continencia 2011 en Glasgow, Salvatore y sus colegas informaron en el análisis de muestras de ocho vaginales de cuatro mujeres<sup>2</sup> que fueron a tratamiento fraccionado de CO2.<sup>2</sup> La evaluación microscópica óptica y electrónica del tejido conectivo demostró remodelación vaginal sin dañar los tejidos circundantes.

El estudio piloto de seguimiento se llevó a cabo en 50 mujeres posmenopáusicas con síntomas relacionados con AVV que no estaban satisfechas con las anteriores terapias de estrógeno sitio o que fueron no respondedoras.<sup>3</sup> La

aplicación de tres sesiones de láser mejoró el síntoma vulvovaginal más molesto en este estudio de 12 semanas. Se utilizó la escala analógica visual, así como la puntuación del Índice de Salud Dentro de la Vagina (VHIS, por sus siglas en inglés). El VHIS evalúa la elasticidad, el pH, el volumen de líquido, la integridad epitelial y la humedad. Sin embargo, no se mencionan específicamente los cambios en el pH y el porcentaje de capas celulares superficiales y parabasales (índice de maduración vaginal). Este estudio tenía un tamaño de muestra pequeño y de corta duración, sin ningún tipo de seguimiento a largo plazo de las pacientes. Además, el láser simulado o grupos de comparadores activos eran escasos.

En otro estudio publicado en 2015, Salvatore y asociados evaluaron a 77 mujeres con AVV, la evaluación de su función sexual y la calidad de vida después de láser microablativo fraccionado de CO2 usando el Índice de Función Sexual Femenina (FSFI) y la encuesta Short Form al paciente -12.<sup>4</sup> Ellos evaluaron las participantes al inicio del estudio y a las 12 semanas. A las pacientes se les aconseja evitar la actividad sexual coital durante al menos 3 días después de cada aplicación de láser, debido a la reacción inflamatoria leve que puede durar hasta 48 horas. Los investigadores informaron que solo dos pacientes no pudieron ser tratadas debido a que sus vaginas eran demasiado estrechas para acomodar la sonda vaginal. Se utilizó la escala visual analógica de 10 mm para medir la satisfacción general con la vida sexual y la intensidad de los síntomas AVV (como ardor, picor vaginal, sequedad vaginal, dispareunia y disuria) antes y después del período de estudio.

Los investigadores informaron mejoría en la puntuación total FSFI y las puntuaciones de cada dominio específico a las 12 semanas, en comparación con la línea base. Diecisiete de 20 mujeres (85%) que no eran sexualmente activas debido a la gravedad de la AVV al inicio del estudio recuperaron la vida sexual normal a las 12 semanas de seguimiento. Una seria limitación de este pequeño estudio es la ausencia de un brazo de control con un procedimiento con láser simulado (placebo, dada la alta respuesta reportada en estudios de intervención sobre la disfunción sexual femenina) o con tratamiento

hormonal. Este estudio abierto impide un efectivo control de posibles factores de confusión graves (por ejemplo, una mayor motivación para el coito) y el sesgo de selección (las mujeres que fueron puestas en apuro y más motivadas para mejorar en su vida sexual). Además, los autores informan que el seguimiento a corto plazo se opone a la comprensión global de la duración del efecto láser.

Otra limitación de estos estudios a corto plazo es que el riesgo potencial de complicaciones a largo plazo, tales como cicatrices, no se aborda. Las pacientes no fueron controladas por el uso concurrente de productos intravaginales o medicamentos sistémicos que pudieran afectar a la salud vaginal y vulvar; hidratantes, lubricantes, productos locales de estrógeno de prescripción o las hormonas sistémicas que podrían haber contribuido a la mejoría observada en el tratamiento con láser.

Otro pequeño estudio de tratamiento con láser con una de 12 semanas de seguimiento mostró una mejoría en la dispareunia relacionada con AVV en 15 pacientes.<sup>5</sup>

La mayoría de los estudios reportan únicamente los riesgos «mínimos», y el procedimiento se realiza de forma ambulatoria o de un día de hospital. La reanudación de las relaciones sexuales se aboga poco después del procedimiento. Los artículos mencionan que la mayoría de las mujeres reportan un ligero enrojecimiento o hinchazón y «algunas molestias» que desaparece en uno o dos días.

La tecnología láser no debe confundirse con la –también aprobada– radiofrecuencia (RF). Los láseres utilizan la energía de fotones en las longitudes de onda visibles e infrarrojas, y el mecanismo de acción es poco profundo, con una penetración y efecto de hasta 1 mm. La radiofrecuencia es similar a la de electrocauterización, y las ondas de energía son menos centradas.<sup>3</sup>

La profundidad de foco de RF es 2,5 mm, pero la energía penetra de 4 a 5 mm.

Dada la barra inferior para la liberación del dispositivo por la FDA en comparación con la aprobación del medicamento, es muy probable que sistemas similares lleguen al mercado. Por

ejemplo, Fotona, una empresa internacional, ha lanzado dos sistemas en Europa que describe en su página web ([www.fotona.com](http://www.fotona.com)) como los «totalmente nuevos, tratamientos mínimamente invasivos para incontinencia ginecológica [In contiLase] y el síndrome de la relajación vaginal [IntimaLase ]», pero presenta una investigación incompleta en cuanto a la eficacia o el riesgo a largo plazo. Una cosa buena acerca de la competencia es que van a bajar los precios. Tal vez también estimulará la investigación significativa y necesaria en la eficacia y el riesgo de terapias con láser para estas indicaciones.

En la actualidad, existe un código ICD 9/10 para el procedimiento, y los gastos directos del bolsillo de los pacientes se estiman entre USD \$ 600 y USD \$ 1.000 por procedimiento (o tan alto como USD \$ 2.500 por procedimiento en algunas áreas) y puede variar, dependiendo de la zona dentro de los Estados Unidos. Algunos practicantes son láser abogando por un procedimiento de repetición (con costo adicional) en el término un año. Sin embargo, actualmente no existen datos para apoyar este procedimiento de repetición y si es necesario por razones médicas o de seguridad. Una cuota inicial de aproximadamente USD \$ 4.000 seguidos de USD \$ 1.000 anuales para los procedimientos de repetición es una intervención muy costosa. En comparación, el coste medio de la vía vaginal de aplicación de crema de estrógeno dos veces por semana se estima en aproximadamente USD \$ 30 al mes o USD \$ 360 al año. La tecnología láser no solo es una empresa costosa para el paciente sino también para el cuidado de la salud; el precio de compra profesional del láser es de aproximadamente \$ 175.000 dólares, aunque existen programas de financiación.

Es también preocupante que muchas de las empresas de láser afirman en sus sitios web que el láser de CO2 fraccional puede ser un tratamiento para una variedad de condiciones, incluyendo la laxitud vaginal posparto/dispareunia de la lactancia, la incontinencia urinaria y la dispareunia en mujeres con cáncer de mama, a pesar de que a la fecha no se han publicado datos en estas poblaciones de pacientes únicos, ni existen ensayos clínicos de alta calidad para apoyar estas indicaciones.<sup>6</sup>

Aunque esta tecnología láser aprobada por la FDA está siendo comercializada ampliamente para profesionales de la salud y directamente a los consumidores grandes a largo plazo, se necesitan estudios aleatorizados, controlados por simulación, para evaluar aún más la seguridad y eficacia de este procedimiento. Es importante entender que la aprobación de la FDA para un nuevo dispositivo médico y su indicación clínica es un modesto requisito de estudio clínico en comparación con la barra alta requerida para una aprobación de medicamento hormonal comparable (mecanismo NDA). La misma tecnología puede haber sido utilizada en cirugía plástica en tejidos faciales, pero el potencial de efectos adversos cuando se utiliza en tejidos vulvovaginales debe ser estudiado posteriormente, y tal vez en el registro posterior a la aprobación. Hasta la fecha, no se dispone de los estudios a largo plazo. Los estudios que comparan este nuevo y costoso procedimiento con el estándar de oro del tratamiento con estrógenos en dosis bajas locales también están garantizados.

Además, en la era de la contracción de dólares de asistencia sanitaria y las limitaciones financieras para todas las mujeres, el análisis de costo debe ser una consideración importante cuando se contempla un procedimiento costoso de pago por servicio.

Aunque la tecnología láser puede ser prometedora para el futuro del tratamiento de AVV, la eficacia a largo plazo y los datos de seguridad adicional deberían ser recogidos antes de abrazar plenamente esta nueva y costosa tecnología. Además, el láser tiene una amplia indicación; por lo tanto, se requiere más investigación antes de promover su uso en múltiples patologías ginecológicas, al azar.

## Referencias

1. US Food and Drug Administration letter to Paolo Peruzzi. September 5, 2014. [www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf13/K133895.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K133895.pdf). Accessed June 15, 2015.
2. Salvatore S, Siesto G, Serati M, Zerbinati N, Cappellano F, Calligaro A. Vaginal collagen remodeling after fractional carbon dioxide laser surgery [abstract]. Presented at: International Continence Society (ICS); August

29-September 2, 2011; Glasgow, Scotland. Abstract 233.

3. 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(4):363-369.
4. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015;18(2):219-225.
5. Salvatore S, Maggiore UL, Origoni M, et al. Microablative fractional CO2 laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study. *JEPPD*. 2014;63(3):150-156.
6. MonaLisa Touch Web site. [www.monalisatouch.com](http://www.monalisatouch.com). Accessed June 9, 2015.

Michael L. Krychman, MD

Executive Director of the Southern California Center

for Sexual Health and Survivorship Medicine Inc  
Newport Beach, CA

Jan L. Shifren, MD, NCMP

Associate Professor of Obstetrics, Gynecology,  
and Reproductive Biology

Harvard Medical School 4

### **Conflicto de intereses**

Dr Krychman reports: Consultant/Advisory Board: Palatin, Pfizer, Shionogi, Sprout, Noven, Viveve Medical, Materna.

Dr. Shifren reports: Consultant: New England Research Institutes; Royalties: UpToDate.

## Uso de cremas para mejorar la atrofia vaginal

---

### Pregunta

Una mujer, 3 años después de la menopausia, viene a su oficina con una queja principal por sequedad vaginal severa. No hay signos visibles de infección o esclerosis del liquen. Ella está severamente atrófica y está frustrada. Ella se ha tratado con cremas y óvulos con estrógenos ¿Cómo la podríamos ayudar? ¿Tenemos sugerencias para ayudar a su severa resequeidad?

### Respuesta

Algunos estudios han demostrado que la atrofia vaginal puede interferir significativamente con la calidad de vida de la mujer, especialmente en lo que se refiere a la resequeidad vaginal y el dolor vaginal con la penetración.<sup>1,2</sup>

Sorprendentemente, el 20% y el 45% de las mujeres experimentan ya sea disminución de la lubricación, ya sea dolor con la penetración, en algún momento durante su vida media<sup>3</sup>. Por lo tanto, a los médicos que atienden a las mujeres durante la mediana edad es probable que se les pida hacer frente a estas preocupaciones. Es necesaria la comprensión de la atrofia vaginal, así como las modalidades de educar y orientar a las mujeres cuando se está al cuidado de esta población.

La atrofia vaginal describe los cambios que se producen en la vagina después de que los niveles de estrógenos vaginales disminuyen, durante o después de la transición de la menopausia, ya sea de forma natural o debido a terapias contra el cáncer. Cambios anatómicos incluyen adelgazamiento de los tejidos vaginales, reducción del tamaño de los labios menores y la retracción del introito vaginal.<sup>4</sup> Fisiológicamente, el pH vaginal puede aumentar, el epitelio vaginal puede alterarse, y el flujo sanguíneo vaginal puede ser reducido.

De acuerdo con la posición de la North American Menopause Society, NAMS, sobre

atrofia vulvovaginal en el 2013, el tratamiento de primera línea incluye el uso de cremas hidratantes y humectantes vaginales.<sup>5</sup> Los humectantes vaginales deberían ser utilizados de forma regular cada 3 días para proporcionar una barrera de humedad dentro de la vagina y reducir los síntomas de la atrofia vaginal.

Los humectantes vaginales normalmente no curan la atrofia vaginal; sin embargo, estos contienen ácido hialurónico que, según se ha encontrado, mejora la lubricación vaginal y los síntomas de la atrofia vaginal, incluyendo la reducción del dolor con la penetración vaginal.<sup>6</sup>

Los lubricantes vaginales se pueden utilizar en el momento de la penetración vaginal para reducir el dolor con la penetración. Los médicos que asesoran a las mujeres sobre los lubricantes vaginales deben incluir en la discusión revisar la diferencia entre los productos a base de silicona y a base de agua.

Los lubricantes derivados del petróleo deberían evitarse, ya que pueden dañar los condones y causar irritación vaginal. Los lubricantes a base de agua son seguros para su uso con condones, no se absorben por la piel, y puede proporcionar la comodidad de mayor duración debido a la reducción de la fricción.

Además de las cremas hidratantes vaginales y lubricantes, los médicos deberían discutir la dilatación vaginal con sus pacientes. Se ha observado que la dilatación vaginal sirve para reducir los síntomas de la atrofia vaginal, incluyendo dolor con la penetración.<sup>5</sup> Los médicos pueden orientar a las mujeres sobre la dilatación vaginal y el uso de dilatadores vaginales, incluyendo el enseñarles cómo utilizar dilatadores vaginales.

La literatura ha demostrado que también el uso de la estimulación vaginal puede reducir el dolor con la penetración.<sup>7</sup> La estimulación vaginal ha demostrado aumentar el flujo de sangre a

la vagina y mejorar la excitación, lo que reduce los síntomas generales de la atrofia vaginal.

El estrógeno vaginal en forma de una tableta vaginal, crema o anillo se considera el tratamiento de segunda línea para el tratamiento de la resequedad vaginal.<sup>5</sup> Sin embargo, si el estrógeno vaginal ha fracasado, otras opciones de tratamiento prescriptivo pueden ser discutidas con el paciente.

Ospemifene, el modulador selectivo del receptor de estrógeno, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del dolor con el coito.<sup>8</sup> El ospemifene ha demostrado mejorar los síntomas de la atrofia vaginal, mejorando tejido epitelial vaginal y disminuyendo el dolor de las pacientes con la penetración.<sup>9</sup> Las pacientes deben ser informadas acerca de que los riesgos asociados con ospemifene incluyen trombosis venosa y ACV<sup>8</sup>, lo cual no fue estudiado en la población con cáncer de mama.

Se ha encontrado que la dehidroepiandrosterona intravaginal (DHEA) reduce la atrofia vaginal y mejora significativamente los síntomas intravaginales.<sup>10,11</sup> La DHEA, utilizada todas las noches (0,5% o 1%) con un óvulo intravaginal, ha demostrado mejorar la lubricación y la excitación y revertir los signos de atrofia vaginal fisiológica, incluyendo la normalización del pH vaginal. Las pacientes deberían informarse de que la DHEA intravaginal se ha estudiado en ensayos clínicos de fase 3, pero aún no está aprobada por la FDA.

El cuidado de las mujeres con atrofia vaginal y los síntomas asociados requiere que los médicos de forma cuidadosa aconsejen a las mujeres con respecto a todas las opciones de tratamiento. Modalidades no prescriptivas, como educar a las mujeres acerca de los tipos de cremas hidratantes vaginales y lubricantes, la importancia de la dilatación vaginal, y los beneficios de la estimulación vaginal, también deben ser revisadas.

Si fallan los estrógenos vaginales para tratar adecuadamente los síntomas de atrofia vaginal, las mujeres pueden aspirar a otros tratamientos prescriptivos como ospemifene y DHEA intravaginal. No obstante, deberá ser incluida una revisión cuidadosa de los efectos adversos y las indicaciones.

## Referencias

1. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA)—results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36-44.
2. 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(7):1790-1799.
3. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med*. 2007;357(8):762-774.
4. Portman D, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med*. 2014;11(12):2865-2872.
5. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
6. Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari, S. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: a randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016;4(1):68-78.
7. Schroder M, Mell LK, Hurteau JA, et al. Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(4):1078-1086.
8. Soe LH, Wurz GT, Kao CJ, Degregorio MW. Ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy: potential benefits in bone and breast. *Int J Womens Health*. 2013;5:605-611.
9. Portman DJ, Bachman GA, Simon JA; Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar or vaginal atrophy. *Menopause*. 2013; 20(6):623-630.

10. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause*. 2009;16(5):907-922.
11. Labrie F, Archer D, Bouchard C. et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;-16(5): 923-931.

Lisa Astalos Chism, DNP. APRN,  
NCMP, FAANP  
Clinical Director, Women's  
Wellness Clinic  
Sexual Health Counselor  
and Educator  
Karmanos Cancer Institute  
Adjunct Assistant Professor,  
Department of Surgery  
Wayne State University School  
of Medicine  
Detroit, Michigan

## Sociedad de Endocrinología: Una pequeña razón para prescribir terapias hormonales compuestas

*Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(4): 1318-1343.*

SANTORO N, BRAUNSTEIN GD, BUTTS CL, MARTIN KA, MCDERMOTT M, PINKERTON JV.

**Resumen.** La declaración de posición de la Sociedad de Endocrinología aconseja a los médicos para evitar el uso de medicamentos hormonales compuestos para el tratamiento de los síntomas de menopausia y otras afecciones hormonales en sus pacientes.

Las a veces llamadas hormonas compuestas bioidénticas son por lo general una mezcla de medicamentos hormonales preparados específicamente para cada paciente por profesionales o en instalaciones con licencia, pero no están aprobadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA).

Las hormonas compuestas se utilizan a veces como alternativa cuando la paciente no puede o no quiere usar los medicamentos bioidénticas aprobados por la FDA, a pesar de que están ampliamente disponibles y son químicamente idénticas a las hormonas que se encuentran en el cuerpo.

Los resultados del estudio Women's Health Initiative expresaron su preocupación por la terapia hormonal que aumenta los riesgos de coágulos de sangre, accidente cerebrovascular, cáncer de mama y ataques cardíacos en las mujeres posmenopáusicas. A pesar de la supervisión muy limitada de la calidad y la dosis, millones de mujeres se volvieron a las hormonas de compuestos hormonales porque creían que eran más seguras que los tratamientos aprobados por la FDA.

De acuerdo con la declaración de la Sociedad de Endocrinología, las hormonas compuestas no deberían ser reservadas para las situaciones en las que la paciente no puede tolerar ninguna terapia aprobada por la FDA.

**Comentario.** Ha pasado una década desde que la Sociedad de Endocrinología (TES) pensó primero en el tema de la terapia de hormonas bioidénticas compuestas (CBHT). En el 2006 la TES publicó un comunicado de posición convincente que aconsejó a los médicos tener precaución cuando se recete CBHT y a las pacientes aconsejar sobre el controvertido uso de estas preparaciones.<sup>1</sup> En ese tiempo la TES apoyó<sup>2</sup> «las regla de la FDA y la supervisión de todas las hormonas-“bioidénticas” y tradicionales (...). incluyendo –pero no limitando a las encuestas de pureza y exactitud de dosificación– la obligatoriedad de los fabricantes de medicamentos de reportar eventos adversos, el registro de eventos adversos relacionados con el uso de preparados hormonales, y la inclusión de información uniforme para los pacientes, tales como advertencias y precauciones, en el empaquetado de productos hormonales».

Esta declaración fue aprobada por la Sociedad Norteamericana de Menopausia, y más tarde, ese otoño, la American Medical Association House of Delegates aprobó una resolución reiterando las cuestiones planteadas por la TES en conjunto con la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.<sup>2</sup> La TES vuelve a emitir la declaración de posición en el 2009.<sup>3</sup>

La posición de la TES respecto a la CBHT se ha mantenido constantemente cautelosa, como se evidencia por los comentarios del Scientific Statement on Menopausal Hormone Therapy y una recomendación contra el uso de BHT combinada a la medida en la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de los síntomas de la Menopausia del 2015.<sup>4, 5</sup>

Lo que ha cambiado en la última década es la comprensión de la magnitud de la industria de la cBHT, y lo más relevante para los médicos que se ocupan de las mujeres posmenopáusicas son las nuevas pruebas que demuestran la enorme cantidad de mujeres que comparten —casi un tercio de las mujeres con terapia hormonal— compuestos de estrógenos y progesterona y terapias de testosterona.<sup>6-8</sup>

Es tiempo de que la TES lleve a cabo la difícil tarea de un examen exhaustivo del estado de la ciencia de la CBHT en la práctica clínica, incluyendo TH (estrógeno y progesterona), terapias de andrógenos (testosterona y DHEA) para hombres y mujeres, y hormonas tiroideas.

Su declaración científica sobre cBHT (compuesto y aprobado por la FDA) en la práctica endocrina consiste en 25 páginas construidas con base en 254 referencias, con una discusión de cada hormona organizada en secciones discretas.

Después de la revisión de la biología de los esteroides sexuales y la acción de la hormona tiroidea, una introducción a la práctica de las hormonas compuestas, su historia y las ramificaciones legales, y detalles de las actividades complementarias de la industria de hormonas bio idénticas.

La elaboración de la ciencia actual con respecto a cada hormona incluye 1) patrón de secreción de la hormona endógena durante toda la vida, junto con las asociaciones epidemiológicas, 2) la administración de hormonas exógenas, 3) ensayos clínicos y de seguridad, 4) justificación del uso de hormonas bio idénticas, y 5) resumen de los puntos clave.

Aunque esta afirmación científica fue ostensiblemente orientada a abordar las cBHT, proporciona mucha más información clínica, ya que no solo perfila lo que es (y no es) conocido acerca de la cBHT sino que también compara y contrasta lo que es (y no es) acerca de las correspondientes terapias hormonales aprobadas por la FDA.

A pesar del tratamiento integral y detallado de su objeto de estudio, se lee fácilmente y refleja a lo largo de la clínica, así como la experiencia científica de los autores. Sus es-

fuerzos resultan en una línea de fondo sucinta, una presentación contemporánea de la ciencia que rodea la cBHT, para los compuestos aprobados por la FDA.

Esta declaración es relevante para todos los practicantes que prescriben esas terapias hormonales específicas. Teniendo en cuenta la amplitud y la profundidad de esta afirmación científica, sin embargo, recomiendo acercarse a ella, sección por sección, pues hay una gran cantidad de datos para absorber.

Como era de prever, el estado actual de la evidencia con respecto a la eficacia y la seguridad de las cBHT no ha avanzado considerablemente en el decenio transcurrido desde que se publicó la posición original de la Declaración del 2006. Debería venir luego no como una sorpresa que las conclusiones alcanzadas por la TES, relacionadas con la utilización de cBHT, sigan siendo las mismas 3 de acuerdo con las declaraciones de consenso de las sociedades médicas relevantes importantes: «No es el fundamento de la prescripción rutinaria de la terapia de hormonas bio idénticas de compuestos no regulada, no probada, y potencialmente perjudicial, de venta libre. Se anima a los médicos a recetar productos hormonales aprobados por la FDA, de acuerdo con las indicaciones de etiquetado y evitar hormonas a medida del consumidor».<sup>9</sup>

¿Que el reto permanezca, y que la ciencia no haya ayudado hasta ahora, es una explicación de por qué tantos profesionales y pacientes todavía optan por exponerse a los peligros y paradojas del terreno desconocido que es la cBHT?

Hasta que podamos responder esa pregunta y desentrañar el complejo razonamiento en la decisión de elegir la cBHT tanto el paciente como médico, continuaremos lidiando con los desafíos de los universos paralelos de los compuestos BHT y los aprobados por la FDA.

## Referencias

1. The Endocrine Society. *Position Statement: Bioidentical Hormones*. October 2006. [www.menopause.org/docs/default-document-library/bioidenticalht\\_endosoc\\_7FEEC6FE637F.pdf?sfvrsn=2](http://www.menopause.org/docs/default-document-library/bioidenticalht_endosoc_7FEEC6FE637F.pdf?sfvrsn=2). Accessed May 25, 2016.

2. The Endocrine Society. AMA adopts resolution introduced by the Endocrine Society calling for FDA oversight of bioidentical hormones [press release]. November 14, 2006. [www.endocrine.org/news-room/press-release-archives/2006/amaadoptsbhresolution](http://www.endocrine.org/news-room/press-release-archives/2006/amaadoptsbhresolution). Accessed May 25, 2016.
3. The Endocrine Society. The Endocrine Society re-issues position statement on bioidentical hormones [press release]. February 5, 2009. <https://www.endocrine.org/news-room/press-release-archives/2009/societyreissuespositionstatementonbioidenticalhormones>. Accessed May 25, 2016.
4. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7 suppl 1):S1-S66.
5. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):3975-4011.
6. Pinkerton JV, Santoro N. Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women. *Menopause.* 2015;22(9):926-936.
7. Gass ML, Stuenkel CA, Utian WH, LaCroix A, Liu JH, Shifren JL; North American Menopause Society (NAMS) Advisory Panel consisting of representatives of NAMS Board of Trustees and other experts in women's health. Use of compounded hormone therapy in the United States: report of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(12):1276-1284.
8. Pinkerton JV, Constantine GD. Compounded non-FDA-approved menopausal hormone therapy prescriptions have increased: results of a pharmacy survey. *Menopause.* 2016;23(4):359-367.
9. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013;16(2):203-204.

**Conflicto de intereses:**

El Dr. Stuenkel no reporta conflictos relevantes de intereses.

## El momento es todo: efectos de la terapia hormonal en la arterioesclerosis

*Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med. 2016;374(13):1221-1231.*

HODIS HN, MACK WJ, HENDERSON VW, ET AL; ELITE RESEARCH GROUP.

**Resumen.** Los datos han demostrado que la terapia hormonal con estrógenos (TH) se asocia con efectos beneficiosos cardiovasculares cuando el tratamiento se inicia cerca de la aparición de la menopausia, pero no cuando se inicia más tarde.

El estudio The Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE) realizado por Hodis y sus colegas probó si los efectos cardiovasculares de la terapia hormonal posmenopáusica variaban con el momento de inicio del tratamiento (la hipótesis del tiempo).

Las mujeres posmenopáusicas (N = 643) sin enfermedad cardiovascular fueron estratificadas de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la menopausia (menos de 6 años [posmenopausia precoz] o 10 años o más [posmenopausia tardía]). La edad mediana de al inicio del estudio era de 55,4 años en el grupo de la menopausia temprana y 63,0 años en el grupo de posmenopausia tardía.

Las mujeres fueron asignadas al azar para recibir estradiol (1 mg/día) o placebo. También las mujeres con útero recibieron progesterona (45 mg) o gel vaginal de placebo.

El grosor de la intima media (CIMT) de la arteria carótida se midió al inicio y cada 6 meses. La aterosclerosis de las arterias coronarias se midió mediante tomografía computarizada (TC) al finalizar el estudio.<sup>4</sup>

Después de una mediana de 5 años, el efecto de estradiol con o sin progesterona, sobre la progresión de CIMT, difería entre los grupos de la posmenopausia temprana y la tardía (P = 0,007).

En las mujeres que tenían menos de 6 años después de la menopausia en el momento de la aleatorización, el CIMT medio aumentó en 0,0078

mm por año en el grupo placebo frente a 0,0044 mm por año en el grupo de HT (P = 0,008).

Pero en la menopausia las mujeres que tenían 10 o más años anteriores al momento de la asignación al azar, las tasas de progresión de CIMT en los grupos HT y placebo fueron similares (P = 0,29).

Otros parámetros de las arterias coronarias CT no difirieron significativamente entre el HT y los grupos de placebo, independientemente de la edad.

**Comentario.** Como profesionales encargados de la atención de las mujeres que pasan por la transición de la menopausia y más allá, es nuestra responsabilidad mantenernos al día y proporcionar información precisa y recomendaciones basadas en la ciencia actual a los pacientes y compañeros. Este artículo de Hodis y asociados proporciona datos adicionales para apoyar la hipótesis del tiempo que ha surgido del análisis de subconjuntos del Women's Health Initiative (WHI) y ha proporcionado orientación clínica informativa para el uso de la TH en los últimos años.

ELITE proporciona evidencia importante de corregir la selección de los pacientes, sobre todo debido a su proximidad a la aparición de la menopausia; es fundamental para cumplir con los objetivos de seguridad y reducción de los síntomas y de alcanzar un equilibrio riesgo-beneficio positivo.

Completé mi residencia en la década de 1990, un momento en que la enseñanza estándar a residentes OB/GIN era: «TH previene las enfermedades del corazón y es bueno para todos». De pronto, con la primera publicación de los datos del WHI, el mensaje en la comunidad era «TH no es bueno para nadie».

La atención se centró en el temor de posibles eventos adversos graves, y la importancia de ver la gestión de la menopausia desde una perspectiva totalmente nueva, aceptando al mismo tiempo que algunas de las creencias comunes y prácticas clínicas a menudo se basaron en estudios no aleatorizados, observacionales.

Los científicos, los médicos y las sociedades médicas necesitan entender mejor el papel potencial de la TH, incluyendo los riesgos y beneficios, para cada mujer en particular.

Una mirada más cercana a poblaciones de mujeres dentro de la WHI demostró un menor número de eventos cardíacos cuando la TH se inició a principios de la menopausia.<sup>1</sup> Wild y sus colegas mostraron en un análisis de los datos del WHI que la preexistencia de síndrome metabólico fue predictiva de eventos cardiovasculares.<sup>2</sup>

La eficacia de los estrógenos para el alivio de los síntomas de la menopausia ha sido bien establecida, y en los años desde que los datos de la WHI fueron publicados por primera vez, hemos aprendido que algo no funciona bien. Cuando nos enfrentamos a la gran cantidad de pacientes a quienes se les ha dicho que deben ser temerosos y evitar el estrógeno a toda costa, información reciente de un análisis adicional de datos del WHI, el estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS),<sup>3</sup> y ahora ELITE, nos han dado más herramientas para usar en el asesoramiento de nuestros pacientes.

ELITE fue diseñado para investigar más a fondo la hipótesis de sincronización y la reducción demostrada en un marcador sustituto importante para ECV; midió la CIMT cada 6 meses durante la duración del estudio de 30 meses.<sup>5</sup>

Con la confirmación de que la progresión de la aterosclerosis fue más lenta en mujeres en la posmenopausia temprana que estaban con estrógeno por vía oral versus placebo, creo que podemos estar aún más cómodos con el apoyo a la seguridad de la TH para nuestros pacientes, cuando se indique, si se comienza en la menopausia temprana.

Consistente con la hipótesis del tiempo, este beneficio se pierde en las mujeres que comenzaron la TH varios años después de la aparición de

la menopausia. Y tal vez la historia es lo suficientemente avanzada para continuar la búsqueda de evidencia del papel que la TH podría desempeñar en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares, además de su uso para la reducción de los síntomas.

Los estrógenos administrados por las razones correctas en el paciente correcto parecen ser muy beneficiosos, aun si se continúa hasta de la menopausia tardía. Los estrógenos administrados por las razones equivocadas (prevención secundaria) y en el paciente equivocado (nuevo comienzo en la menopausia tardía, con el síndrome metabólico existente) parecen ser potencialmente dañinos.

Como practicante de menopausia certificada por la NAMS en la primera línea, estoy agradecido por la investigación que proporciona datos en curso para la atención clínica de referencia, y mi misión es que todas las mujeres sean capaces de entender y decidir si desean utilizar la TH basada en la evidencia de opciones de tratamiento.

L. Bitner, MD, NCMP  
Medical Director of Midlife  
and Menopause Health Services  
Spectrum Medical Diana Group  
Assistant Professor  
Michigan State University  
College of Human Medicine Grand Rapids, MI

## Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
2. Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative Randomized clinical trials. *Menopause*. 2013;20(3): 254-260.
3. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2005;8(1):3-12.

## Terapia estrogénica después del tratamiento de cáncer de ovario no seroso no afecta la sobrevida

*Hormone use after nonserous epithelial ovarian cancer: overall and disease-free survival. Obstet Gynecol. 2016;127(5):837-847.*

POWER L, LEFAS G, LAMBERT P, ET AL.

Mujeres que han sido tratadas por cáncer epitelial no seroso de ovario pueden ser tratadas con seguridad con la terapia hormonal (TH) para los síntomas de la menopausia, según los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo.

Utilizando los datos del Registro de Cáncer de Manitoba, los investigadores identificaron 357 mujeres (edad media, 57,8 años) que tenían cáncer epitelial no seroso de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario entre 1995 y 2010. Todas estas mujeres recibieron tratamiento para el cáncer de ovario (cirugía, quimioterapia o radiación).

De dichas mujeres, 94 recibieron TH después del tratamiento y 263 no lo hicieron. Los investigadores compararon la supervivencia global y libre de enfermedad en las mujeres que recibieron TH con aquellas mujeres que no tenían.

Se realizaron análisis separados para mujeres más jóvenes (menores 55 años) y mujeres de edad avanzada (de 55 o más años).

En usuarias de TH menores de 55 años ( $n = 158$ ), la supervivencia libre de enfermedad mejoró según el análisis multivariado *hazard ratio* (ajustado [HR], 0,354; 95% intervalo de confianza [IC], 0,17 a 0,74;  $P = 0,006$ ) y el análisis de variable de regresión de Cox en el tiempo (HR ajustado, 0,212; IC del 95%, 0,07 a 0,60;  $P = 0,004$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global en este grupo de edad. En las mujeres en este grupo de edad que comenzaron TH 6 meses después del tratamiento del cáncer, el 90,9% estaban vivas a los 3 años, en comparación con el 78,5% de las mujeres que no usaron TH 6 (HR, 0,410; IC del 95%, 0,19 a 0,89;  $P = 0,023$ ).

Para las mujeres mayores de 55 años o mayores ( $n = 199$ ), no se encontró asociación entre el uso de TH y la supervivencia libre de enfermedad (HR ajustado, 0,949; IC del 95%, 0,50-1,80;  $p = 0,872$ ) o la supervivencia general (HR ajustado,  $P = 0,641$ ; 0,851; IC del 95%, 0,43-1,68).

En un análisis multivariado que controló el estadio de la enfermedad y la quimioterapia, la supervivencia global no fue diferente entre los dos grupos.

## Diferencias en las prácticas de prescripción de terapia hormonal profesionales y personales entre los ginecólogos

*Personal and professional use of menopausal hormone therapy among gynecologists: a multinational study (REDLINC VII). Maturitas. 2016;87:67-71.*

DANCKERS L, BLÜMEL JE, WITIS S, ET AL.

El estudio REDLINC VI mostró que la razón principal de la baja utilización de la terapia hormonal (TH) fue su baja tasa de prescripción, entre otros factores, tales como el costo y el miedo de uso.

Para determinar si se han producido cambios en las prácticas de prescripción desde entonces, un cuestionario anónimo autoadministrado o REDLINC VII fue entregado a más de 2.000 ginecólogos en 11 países de América Latina, de los cuales el 85,3% respondió (n = 1.837). La edad media de los encuestados fue de 48,1 ± 11,4 años; 55,5% eran hombres, el 20,3% eran académicos, y el 85% tienen una pareja.

En general, el 85,4% de los ginecólogos respondieron que ellos utilizarían TH si tuvieran síntomas de la menopausia (el 81,8% de los ginecólogos femeninos) o la prescribirían para sus parejas (88,2% de los ginecólogos varones).

La percepción del riesgo relacionado con el uso de TH en una escala de 0 a 10 fue mayor entre los ginecólogos mujeres que entre los hombres (04,06 ± 02,09 vs. 3.83 ± 2,11; p <0,02). Los dos principales riesgos percibidos que se reportaron fueron tromboembolismo (mujeres 33,6% frente al 41,4% de hombres) y cáncer de mama (mujeres 38,5% frente al 33,9% de hombres).

El 48,9% de los ginecólogos informó prescribir TH a sus pacientes con síntomas (47,3% de mujeres frente a 50,2% de hombres). En la actualidad, el 86,8% prescribe remedios no hormonales y el 83,8%, terapias alternativas. Ginecólogos que son profesionales académicos de mayor edad prescriben con más frecuencia la TH.

## Quistes simples de ovario pueden afectar el valor del grosor endometrial para predecir la patología endometrial

*Impact of simple ovarian cysts on the interpretation of endometrial thickness in women with postmenopausal bleeding [published online ahead of print April 11, 2016]. J Womens Health (Larchmt).*

FAMUYIDE AO, SHAZLY SA, MAKDISI PB, ET AL.

Cualquier informe de sangrado posmenopáusico debería ser evaluado a fondo. La sonografía transvaginal para medir el grosor del endometrio es un medio mínimamente invasivo por medio del cual el cáncer de endometrio puede excluirse razonablemente.

Para evaluar si el diagnóstico ecográfico de los quistes ováricos simples puede afectar a la evaluación de un endometrio engrosado y la patología endometrial en mujeres con sangrado posmenopáusico, investigadores recogieron datos de las historias clínicas de las mujeres que se sometieron a histeroscopia para el sangrado después de la menopausia.

Fueron incluidas las mujeres con informes ecográficos dentro de los 3 meses de la presentación. El grosor endometrial y la presencia de un simple quiste ovárico ( $\leq 5$  cm) se documentaron mediante la revisión de los informes. Los casos de patología endometrial se identificaron de acuerdo con los informes de patología o los resultados histeroscópicos. El endometrio con hiperplasia, cáncer o pólipos fue considerado patológico.

De 836 mujeres con sangrado posmenopáusico, 356 tenían ecografía transvaginal reciente y fueron incluidas en el análisis. El endometrio patológico fue documentado en 129 (36,2%) mujeres, incluyendo 29 (8,2%) con cáncer de endometrio.

En las mujeres con sangrado posmenopáusico, pero sin evidencia de un simple quiste de ovario, el grosor endometrial fue predictivo de patología endometrial (odds ratio [OR] = 1,13; 95% intervalo de confianza [IC], 1:07-1:19) y también de cáncer de endometrio (OR ajustado, 1:16; IC del 95%, 1:07-01:25). En los casos de que quistes ováricos simples estuvieran presentes (OR, ajustado por el grosor del endometrio) como predictor de la patología endometrial fueron 1,06 (IC 95%, 0,90-1,25) y 0,84 (IC 95%, 0,62-1,14), respectivamente.

Los investigadores concluyeron que los quistes ováricos que se encuentren en la ecografía transvaginal al evaluar el sangrado después de la menopausia pueden ser indicativos de actividad ovárica residual y que mujeres con el grosor endometrial y otros factores de riesgo pueden no necesitar pruebas adicionales.

## Hay evidencia limitada acerca de la seguridad diagnóstica y los peligros del examen pélvico rutinario en la guía práctica

*Screening for Gynecologic Conditions With Pelvic Examination: A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 147. AHRQ Publication No. 15-05220-EF-1. June 2016.*

GUIRGUIS-BLAKE JM, HENDERSON JT, PERDUE LA, WHITLOCK EP.

**Resumen.** El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. (USPSTF) ha abierto para consulta pública el proyecto de revisión de la evidencia sobre la necesidad de exámenes anuales pélvicos para bienestar de la mujer. La última revisión de la evidencia será utilizada para informar la declaración por primera vez del USPSTF, de recomendación en los exámenes pélvicos.

El USPSTF ha señalado que aunque unos 60 millones de exámenes de la pelvis se realizan cada año, la práctica no se ha estudiado muy bien y afirma que la evidencia actual es «insuficiente» para determinar el balance de riesgos y beneficios de dicho examen.

La revisión sistemática fue escrita para apoyar el USPSTF en la creación de su recomendación sobre el examen pélvico en una revisión periódica. Los autores trataron de descubrir evidencia directa de la eficacia del examen pélvico en la reducción de todas las causas de mortalidad, la morbilidad y la mortalidad por cáncer específico de la enfermedad, y mejorar la calidad de vida.

Los autores realizaron una búsqueda de la literatura médica publicada en los últimos 60 años. Entonces, se encontraron apenas ocho estudios en busca de la precisión diagnóstica de los exámenes pélvicos durante solo cuatro condiciones médicas: el cáncer de ovario, la vaginosis bacteriana, la tricomoniasis y el herpes genital.

En los cuatro estudios de detección del cáncer de ovario, con más de 26.000 mujeres examinadas, más del 96% de los resultados positivos de la prueba fueron falsos positivos, y muchas

pacientes tenían procedimientos de seguimiento innecesarios. Las tasas de cirugía que resultan de un examen pélvico anormal oscilaron entre 5% y 36% a un año, con el mayor estudio que informó una tasa de cirugía de 11% y la tasa de complicaciones 1% dentro de un año.<sup>2</sup>

Al final, los autores no encontraron estudios que determinaran la eficacia de los exámenes para reducir la mortalidad y la enfermedad o mejorar la calidad de vida.

El proyecto de recomendación no se aplica a las mujeres que están embarazadas o a personas con condiciones pre-existentes que necesitan ser evaluadas y no recomienda cambios en las guías actuales para la detección del cáncer de cuello uterino.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) manifestó en la declaración del 28 de junio de 2016 sobre el proyecto de recomendaciones, que sigue recomendando un examen pélvico anual para las mujeres mayores de 21 años, pero reconoce que hay una falta de datos. Su Well-Woman Task Force in 2015 recomienda exámenes externos anuales, pero aseguró que el examen interno con espéculo y los exámenes bimanuales para mujeres sin quejas o síntomas específicos deben ser «una decisión informada, compartida entre el paciente y el proveedor». ACOG está revisando el proyecto de recomendación para decidir si se necesita actualizar sus propias directrices de examen pélvico.

La oportunidad para comentario público sobre las pruebas de revisión de borradores expira el 25 de julio de 2016 a las 8:00 p. m. Para comentar, hay que ir a Revisión del Proyecto de Pruebas de USPSTF

**Comentario.** El Comité Ejecutivo de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) está en total desacuerdo con la conclusión de la Revisión del Proyecto de Pruebas de USPSTF, particularmente si se aplica a las mujeres posmenopáusicas. Las únicas cuatro medidas de resultado disponibles para su inclusión en la revisión –cáncer de ovario (para el que no hay buen método de detección), vaginosis bacteriana, herpes genital vaginal y tricomoniasis– representan una estrecha fracción de las condiciones médicas clave seleccionadas durante el examen pélvico y no tienen en cuenta los muchos beneficios del examen pélvico. Aunque es quizá razonable recomendar en contra del examen pélvico para diagnosticar esas cuatro condiciones, existe una base científica para la extrapolación más allá de esas cuatro condiciones específicas, hacia la miríada de condiciones que afectan a las mujeres.

Se necesita el examen pélvico para detectar condiciones tales como el síndrome genitourinario de la menopausia que afecta a más del 50% de las mujeres posmenopáusicas, cáncer, fibromas, las condiciones del suelo pélvico, y afecciones de la piel asociadas con los riesgos elevados de enfermedades (por ejemplo, liquen esclerótico). En términos generales, la conclusión de suspender el examen va en contra de los

objetivos de mejorar la salud de la mujer a través de la atención preventiva. La recomendación de realizar exámenes pélvicos solo si las mujeres se quejan de problemas dará lugar a la pérdida de oportunidades para diagnosticar problemas pélvicos. El ser asintomática no es lo mismo que estar sana o no tener un problema. La recomendación de suspender los exámenes pélvicos de rutina corre el riesgo de marginar aún más a las mujeres postmenopáusicas.

Hacemos un llamado encarecido a participar comentando este proyecto de recomendación, para que sus voces sean escuchadas antes que las mujeres pierdan su derecho a exámenes pélvicos de detección de rutina.

The NAMS 2016 Executive Board

JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP, NAMS  
Executive Director

Peter F. Schnatz, DO, NCMP, NAMS President  
Marla Shapiro, MD, NCMP, NAMS President-elect

Pauline M. Maki, PhD, NAMS Past-President

James Liu, MD, NCMP, NAMS Treasurer

Gloria Richard-Davis, MD, FACOG, NAMS  
Secretary

Sheryl Kingsberg, PhD, NAMS Board Member

Artículos escogidos por el editor jefe de *Menopause*, junio de 2016

- **XIAOCHEN SONG, MD, LAN ZHU, MD, JING DING, PHD, TAO XU, PHD, AND JINGHE LANG, MD**

Seguimiento a largo plazo después de colpocleisis de LeFort: satisfacción del paciente, tasa de recurrencia y síntomas pélvicos

LeFort colpocleisis was consistently an effective surgical therapy for elderly patients with prolapse at long-term follow-up, including a high satisfaction rate, a low regret rate, and a positive effect on pelvic symptoms.

- **ANNICA BERGENDAL, MD, PHD, HELLE KIELER, MD, PHD, ANDERS SUNDSTRÖM, PHD, ANGELICA LINDÉN HIRSCHBERG, MD, PHD, AND LJILJANA KOCOSKA-MARAS, MD, PHD**

Riesgo de tromboembolismo venoso asociado con uso local y sistémico de terapia hormonal en mujeres peri y posmenopáusicas y en relación con el tipo y ruta de administración.

Venous thromboembolism risk is higher in users of combined estrogen-progestogen treatment than in users of estrogen-only. Orally administered estrogen-only generated a greater risk than transdermal preparations.

- **JAMES A. SIMON, MD, NCMP, FRANÇOIS LALIBERTÉ, MA, MEI SHENG DUH, MPH, SCD, DOMINIC PILON, MA, KRISTI JAN H. KAHLER, PHD, RPH, JUDIT NYIRADY, MD, MBA, PAMELA J. DAVIS, MD, AND PATRICK LEFEBVRE, MA**

Tromboembolismo venoso y complicaciones de enfermedad cardiovascular en mujeres menopáusicas usando terapia estrogénica transdérmica versus oral.

In a large, matched-cohort study over a 10-year period, women using transdermal estrogen therapy demonstrated lower incidences of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism compared with those receiving oral estrogen therapy.

- **JOANN V. PINKERTON, MD, NCMP, JAMES H. PICKAR, MD, KELLY A. RYAN, MS, BSN, CHING-RAY YU, PHD, SEBASTIAN MIRKIN, MD, AND BARRY S. KOMM, PHD**

Estrógenos conjugados y bazedoxifeno en poblaciones minoritarias: análisis conjunto de 3 ensayos en fase 4.

Conjugated estrogens/bazedoxifene was similarly effective in minority women (black or Hispanic) and white women with regard to reduction in hot flashes, as well as improvements in bone mineral density, menopause-specific quality of life, and some measures of genitourinary syndrome of menopause.

## Mecanismos relacionados con los estrógenos de la hipertensión en las mujeres menopáusicas

### *Estrogen related mechanisms of hypertension in menopausal women*

*Buleishvili M, Lobjanidze N, Ormotsadze G, Machavariani M, Sanikidze, Enukidze M, T. Georgian Med News. 2016 Jun; (255): 45-51.*

El objetivo de la investigación fue establecer el papel de los estrógenos en la patogénesis de la hipertensión durante la menopausia. Se investigaron las mujeres menopáusicas (40-55 años) con hipertensión que habían sido admitidas en "La Clínica Universidad Central N. Kipshidze" (Tbilisi, Georgia) durante 2011-2015 y sin hipertensión.

La hipertensión esencial se define como la presión arterial elevada, mientras se está en una posición sentada, con valor superior a  $160 \pm 10/90 \pm 10$  mm Hg/60/95 mm Hg, para tres mediciones consecutivas durante un período de al menos 4 semanas.

La determinación y verificación de la menopausia se hizo sobre la base de los criterios de al menos 12 meses de amenorrea. Todas las pacientes dieron su consentimiento informado antes de cualquier procedimiento. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética local de la Universidad de pescante Agmashenebeli.

En cada muestra de sangre se midió el estradiol, el óxido nítrico libre (NO) y la hemoglobina nitrosilada (HBNO), la endotelina-1 y la angiotensina II (ANG). Se identificó disminución de óxido nítrico libre (NO) (10%) y aumento en el contenido en la sangre de endotelina-1 (14%) y angiotensina II (ANG) (un 12%) en mujeres

menopáusicas con hipertensión. En algunas pacientes con hipertensión se detectó baja intensidad de la señal de NOHb EPR en la sangre ( $\sim 1,5 \pm 0,07$  mm/mg). En la sangre de las mujeres posmenopáusicas hipertensas se reveló una correlación estadísticamente significativa entre el nivel de estrógeno y el contenido de NO ( $r = -0,7935$ ,  $p = 0,0061$ ), el nivel de estrógeno y el contenido de la ANG II ( $r = -0,7080$ ,  $p = 0,0328$ ). No fue estadísticamente significativa la dependencia entre la intensidad de la señal NOHb EPR y el contenido de estradiol ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,12$ ). En las mujeres posmenopáusicas normotensas la correlación entre el estrógeno en la sangre y nivel de NO, el estrógeno en la sangre y el nivel ANGII no fue estadísticamente significativa ( $r = -0,4342$ ,  $P = 0,2429$ ;  $r = -0,2676$ ,  $P = 0,4547$ ). Estos datos indican que en las mujeres posmenopáusicas, en la regulación de la presión arterial, además de los estrógenos, están implicados otros factores, como el estrés oxidativo, conforme se muestra en nuestra investigación anterior. Así, los resultados de nuestros estudios indican sobre los mecanismos de la complejidad de la hipertensión en las mujeres posmenopáusicas. La identificación de estos factores, incluyendo sus relaciones causa-efecto, es necesaria para la prevención y corrección oportuna y eficaz de la hipertensión en las mujeres posmenopáusicas.

## Estabilidad postural en adultos mayores con fractura distal del radio

### *Postural Stability in Older Adults with a Distal Radial Fracture*

Louer CR, Boone SL, Guthrie AK, Motley Ley JR, Calfee RP, Wall LB. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Jul 20; 98(14): 1176-1182. doi: 10.2106/JBJS.15.00963.

Los factores de riesgo físicos que conducen a fracturas de radio distal son poco conocidos. El objetivo de este estudio fue comparar la estabilidad postural entre los adultos mayores con y sin una fractura por fragilidad previa de radio distal.

Esta evaluación de casos y controles se realizó en una sola institución terciaria. La cohorte de fractura estuvo compuesta por 23 pacientes tratados por una fractura distal del radio de baja energía dentro de 6 a 24 meses antes de este estudio. Control de los participantes de sexo similares, sin fractura previa por fragilidad, fueron seleccionados de una población clínica para pacientes ambulatorios. Todos los participantes completaron una evaluación de equilibrio con un dispositivo computarizado, plataforma de equilibrio. El análisis de movimiento dinámico (DMA) presenta puntuaciones que van de 0 a 1.440 puntos; puntuaciones más bajas indican una mejor estabilidad postural. Los participantes también completaron cuestionarios validados para la calidad de la salud general (EuroQol-5D-3L [EQ-5D-3L]) y la actividad física (Escala de Actividad Física para la Tercera Edad [PASE]) y la salud integral y la información demográfica, incluyendo el tratamiento para mantener el equilibrio o la osteoporosis comprometida. El análisis estadístico de datos

de comparación entre los casos y controles se realizó utilizando ya sea la prueba de la t de Student o la prueba de Mann-Whitney.

No hubo diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal, puntuación de actividad física o EQ-5D-3L, estado general de salud visual analógica, puntuación de la escala entre los participantes con o sin fractura de radio distal anterior. La cohorte de fractura demostró un equilibrio más deficiente, con una puntuación más alta en DMA (933 puntos) en comparación con los 790 puntos para la cohorte de control ( $p = 0,008$ ). Diecinueve pacientes (83%) en la cohorte de fractura reportaron tener exploraciones de absorciometría dual de rayos X (DXA) dentro de los 5 años anteriores a este estudio, pero solo 2 pacientes (9%) nunca habían sido remitidos para el entrenamiento del equilibrio con la terapia física.

Conclusiones: Los adultos mayores que sufren fracturas distales del radio de baja energía demuestran deterioro de la estabilidad postural en comparación con los individuos de la misma edad que no han sufrido este tipo de fracturas. Después de una fractura de radio distal, estos pacientes pueden beneficiarse de intervenciones para mejorar la estabilidad postural.

## El patrón de dieta occidental está asociado con el aumento de las concentraciones de estradiol libre en suero en mujeres posmenopáusicas; implicaciones para la prevención de cáncer de mama

### *The Western dietary pattern is associated with increased serum concentrations of free estradiol in postmenopausal women: implications for breast cancer prevention*

Sánchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Angeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C, Lazcano-Ponce E, et al. *Nutr Res.* 2016 Apr 26; 36(8): 845-854. doi: 10.1016/j.nutres.2016.04.008. [Epub ahead of print]

Poco se sabe acerca de la posible influencia del consumo de alimentos en las concentraciones séricas de hormonas sexuales endógenas en las mujeres posmenopáusicas. Se evaluaron las relaciones de patrón de dieta occidental con las concentraciones séricas de estradiol y la testosterona libre de las mujeres posmenopáusicas para poner a prueba la hipótesis de que un patrón de dieta altamente occidental se asocia con altas concentraciones séricas de estas hormonas.

Utilizamos datos de una submuestra representativa de 305 mujeres del grupo de control de un estudio de casos y controles de base poblacional realizado en México, del 2004 al 2007. Un valor del índice patrón de dieta occidental se comparó con las concentraciones séricas de registro natural de testosterona y estradiol usando múltiples modelos de regresión lineal. Los valores medios de las concentraciones séricas de estradiol y la testosterona libre eran 0,26 pg (rango intercuartílico, 0,14 a

0,43)/ml y (rango intercuartílico, 0,30 a 0,70)/0,40 ml pg, respectivamente.

Un modelo de regresión lineal múltiple mostró que por cada unidad de aumento en el índice de patrón de dieta occidental, hubo un aumento del 16,2% en las concentraciones séricas de estradiol libre ( $\beta = 0,15$ ; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,01 a 0,29). Para cada porción adicional por semana de huevos de gallina, el aumento fue del 31,0% ( $\beta = 0,27$ ; IC del 95%, 0,106-0,441). Para cada porción adicional a la semana de carne roja, el aumento fue del 64,9% ( $\beta = 0,50$ ; IC del 95%, 0,01-1,01). No hubo relación entre los hábitos alimentarios y las concentraciones séricas de testosterona libre. Los presentes hallazgos sugieren que la ingesta de una dieta occidental, en especial de los huevos de pollo y carne, aumenta las concentraciones séricas de estradiol libre; estos resultados tienen implicaciones para la prevención del cáncer de mama.

## La hormona luteinizante y la enfermedad de Alzheimer en mujeres mayores

### *Involvement of Luteinizing Hormone in Alzheimer Disease Development in Elderly Women*

Rao CV. *Reprod Sci.* 2016 Jul 19. pii: 1933719116658705. [Epub ahead of print]

El Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y lenta que afecta en la edad avanzada a más mujeres que hombres. Se deteriora la memoria; por lo general progresa en el deterioro cognitivo multido-minio, que destruye la calidad de vida y, en última instancia, conduce a la muerte.

Aproximadamente 5,3 millones de ciudadanos americanos de edad avanzada están viviendo con esta enfermedad, y este número se prevé que aumente a 14 millones para el 2050. Solamente los costos sanitarios anuales en los Estados Unidos se prevé que aumenten al rededor de US \$ 1,1 billones de dólares en 2050.

La teoría inicial de que la disminución de los niveles de estrógeno conduce al desarrollo de la EA en las mujeres posmenopáusicas se ha demostrado concluyente. Por ejemplo, la investigación Women's Health Research Initiative Memory Study y el estudio de casos y controles de base poblacional no han podido demostrar que el estrógeno/progesterona (terapia de reem-

plazo hormonal [HRT]) o la terapia de reemplazo de estrógeno podrían prevenir el deterioro cognitivo o reducir el riesgo de Alzheimer. Esto llevó a la conclusión de que el desarrollo de AD podría ser debido a un aumento progresivo de los niveles de la hormona luteinizante (LH) en las mujeres posmenopáusicas. De acuerdo con ello, un gran número de estudios han demostrado que un aumento en los niveles de LH se correlacionó positivamente con los cambios neuropatológicos, conductuales y cognitivos en EA. Además, se ha demostrado que la LH puede promover la vía amiloidogénica del metabolismo de la proteína precursora y la deposición de placas de amiloide beta en el hipocampo, una región implicada en la EA. Receptores afines que median los efectos de LH se expresan abundantemente en el hipocampo. La reducción de los niveles de LH por el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina podría proporcionar beneficios terapéuticos. A pesar de estos avances, aún quedan muchas preguntas que requieren más investigación.

## Obesidad central y riesgos de cáncer de mama pre y posmenopáusicos: un metaanálisis dosis-respuesta de estudios prospectivos

### *Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies*

Chen GC, Chen SJ, Zhang R, Hidayat TK, Qin JB, Zhang YS, Qin LQ. *Obes Rev.* 2016 Jul 19. doi: 10.1111/obr.12443. [Epub ahead of print]

La evidencia epidemiológica ha mostrado resultados contradictorios con respecto a las relaciones entre la grasa abdominal, medida por la circunferencia de cintura (CC) o la relación cintura-cadera (RCC), y los riesgos de cáncer de mama pre y posmenopáusicos (CM).

Se realizó un metaanálisis de dosis-respuesta de estudios prospectivos para abordar estas cuestiones. Los estudios potencialmente elegibles se identificaron mediante búsquedas en bases de datos PubMed y Embase, y revisando cuidadosamente las bibliografías de las publicaciones y revisiones recuperadas y relacionadas. El riesgo relativo (RR) de resumen con intervalos de confianza del 95% (IC) se calculó mediante un modelo de efectos aleatorios.

Cuando el RR más plenamente ajustado se combinó, tanto la CC (14 estudios, RR por cada 10 cm de incremento = 1,06, IC del 95%: 0,91 a 1,09, I<sup>2</sup> = 29,9%) como la RCC (15 estudios, RR por cada incremento de 0,1 unidades = 1,07, 95%: 1,1 a 1,14, I<sup>2</sup> = 52,9%) fueron significativa y positivamente asociadas con CM posmenopáusicas, pero ni CC (ocho estudios, RR por 10 cm de aumento 1,05, 95%: IC 0,99 a 1,10; I<sup>2</sup> = 0 %) ni RCC (11 estudios, RR 0,1 por unidad de incremento 1,07, IC 95%: 0,95 a 1,21; I<sup>2</sup> = 59,7%) se asociaron con CM

premenopáusicos. La asociación de CM posmenopáusicos y RCC pierde significancia estadística después de corregir sesgos de publicación (RR 0,1 por unidad de incremento 1,06, IC 95%: 0,99 a 1,13). Al considerar los RR ajustados por IMC, la CC se asoció tanto con CM premenopáusicos (cinco estudios, RR por 10 cm aumento = 1,09, IC 95%: 1,2 a 1,16, I<sup>2</sup> = 0%) como con CM posmenopáusicos (siete estudios, RR por cada 10 aumento -CM = IC 1,05, 95%: 1,2 a 1,8, I<sup>2</sup> = 6,3%), mientras que la RCC no se asoció con CM premenopáusicos (siete estudios, RR por 0,1-unidad de aumento = 1,12, IC 95%: 0,94 a 1,34, I<sup>2</sup> = 70,9%) ni con CM posmenopáusicos (ocho estudios, RR por cada incremento de 0,1-unidad = 1,05; IC del 95%: 0,98 a 1,13; I<sup>2</sup> = 57,3%). Entre las usuarias de terapia de reemplazo hormonal no corriente (antiguo o nunca), el RR de resumen por cada aumento de 10 cm de CM posmenopáusico asociado con CC fue de 1,08 (IC del 95%: 1,03-1,05; I<sup>2</sup> = 69,2%, siete estudios; del IMC RR ajustado = 1,05 IC del 95%: 1,2 a 1,9, I<sup>2</sup> = 22,8%, cuatro estudios).

Este metaanálisis indica que la obesidad central medida por CC, pero no por RCC, se asocia con un modesto mayor riesgo de CM pre y posmenopáusico, independiente de la obesidad general.

## **Influencia de la nutrición en la disminución de la reserva ovárica y el inicio subsecuente de la menopausia natural**

### ***Influence of nutrition on the decline of ovarian reserve and subsequent onset of natural menopause***

*Pearce K, Tremellen K Hum Fertil (Camb). 2016 Jul 18:1-7. [Epub ahead of print]*

La pérdida temprana de la reserva ovárica y la posterior menopausia tienen un impacto importante en el potencial de fertilidad y aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, deterioro cognitivo y mortalidad más tarde en la vida. Aunque muchos estudios han informado que los factores de estilo de vida tales como la dieta pueden influir en la edad de aparición de la menopausia natural, sus resultados son a menudo contradictorios. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue examinar la influencia de la dieta en la aparición de la menopausia natural, utilizando un cuestionario autorreporte de frecuencia de alimentos en una cohorte de 1146 mujeres premenopáusicas, quienes fueron seguidas durante una media de 12,5 años. El principal hallazgo fue que la edad de la menopausia natural se correlacionó positivamente

con la ingesta dietética de los micronutrientes  $\beta$ -criptoxantina ( $r^2 = 0,105$ ,  $p < 0,001$ ) y fruta ( $r^2 = 0,07$ ,  $p = 0,01$ ); dicha relación se mantuvo significativamente incluso después de ajuste para otras variantes conocidas de inicio de la menopausia (paridad, índice de masa corporal, nivel de actividad física, educación, tabaquismo, energía e ingesta de alcohol). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier confirmó que tanto la ingesta de  $\beta$ -criptoxantina como de fruta se asocia con un retraso significativo en la aparición de la menopausia natural. Mientras que aun reconociendo que se requiere más investigación, en el ínterin abogaríamos por que una dieta que contiene  $\sim 400$  mcg de  $\beta$ -criptoxantina por día de frutas (mandarinas, naranjas y melocotones) tiene un potencial significativo para retrasar la senescencia de ovario en 1,3 años.

# CONGRESOS

## CONGRESOS DE GERIATRÍA

**IV CONGRESO DE CÉLULAS MADRE, SOLCEMA 2016**

Viña del Mar, (Chile)  
del 20 al 24 de julio de 2016

## CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

**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 10 al 13 de noviembre 2016

**32ND ANNUAL MEETING ESHRE 2016**

Helsinki, (Finlandia)  
del 03 al 06 de julio de 2016

**IV CONGRESO DE CÉLULAS MADRE, SOLCEMA 2016**

Viña del Mar, (Chile)  
del 20 al 24 de julio de 2016

**XVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD CUBANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

La Habana, (Cuba)  
del 04 al 07 de octubre de 2016

**XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE GINECOLOGIA  
Y OBSTETRICIA - LINARES 2016**

Linares. Jaen, (España)  
del 28 al 29 de octubre de 2016

**XVIII CONGRESO CHILENO DE OBESIDAD**  
del 26 al 27 de agosto de 2016  
Santiago, Chile

**17TH INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY 15TH ANNUAL MEETING  
OF THE CHINESE SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY (ICE-CSE 2016)**  
del 31 de agosto al 04 de septiembre de 2016  
Beijing, China

**XXXVIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS**  
del 13 al 16 de septiembre de 2016  
Zaragoza, España

**I SIMPOSIO ENFERMEDADES METABÓLICAS Y NUTRICIÓN**  
23 de septiembre de 2016  
Ciudad de Guadalajara, Jalisco, México

**XV CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA  
ANTIENVEJECIMIENTO Y LONGEVIDAD**  
del 29 de septiembre al 01 de octubre de 2016  
Sevilla, España

**CSETD 1ER CURSO SUPERIOR EDUCACIÓN TERAPÉUTICA EN DIABETES**  
del 01 al 20 de octubre de 2016  
Madrid, España

**XI CONGRESO FASEN**  
del 04 al 08 de octubre de 2016  
Termas de Río Hondo. Santiago del Estero, Argentina

**XI CONGRESO FASEN 2016**  
del 05 al 08 de octubre de 2016  
Termas de Río Hondo - Santiago del Estero, Argentina

**58ª CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**  
del 19 al 21 de octubre de 2016  
Málaga, España

**XVII REUNION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN**  
del 03 al 05 de noviembre de 2016  
Santiago de Compostela, España

# 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](http://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](mailto:asomenopausia@hotmail.com) – [asomenopausia@tutopia.com](mailto:asomenopausia@tutopia.com)