



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 22 No. 3

JULIO-SEPTIEMBRE 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. 3 - Año 2016
Vigésimo segundo- Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

Comité Financiero

Frank José Ospina Morales
Camilo Rueda Betlz, Beatriz Sierra Londoño

Comité Científico

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

Comité Editorial

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

Comité WEB

Director

Germán Barón C.

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

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina: 103

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

Correo electrónico: asomenopausia@hotmail.com

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

Correo electrónico del editor: gusgomez@univalle.edu.co

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

JUNTA DIRECTIVA
Asociación Colombiana de Menopausia (2015-2017)

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

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

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo del Atlántico

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

Capítulo de Bolívar

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

Capítulo de Santander

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

Capítulo Eje Cafetero

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

Capítulo Valle del Cauca

Periodo 2014 - 2016

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

Capítulo de Nariño

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

Capítulo de Antioquia y Chocó

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

Capítulo Bogotá

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

Armada digital, impresión y acabados

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

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

Revista Colombiana de Menopausia

Indicaciones a los autores

1. La **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827, Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.
Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Jones HR, Siekert RG, Geraci JE.** Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Fenichel O.** Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Drayer**
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

Disruptores endocrinos y cambio climático

Gustavo Gómez Tabares, MD

6

ACTUALIDAD INMEDIATA. Parte II

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

8

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. Llanea (España); C. Castelo-Branco (España); M. F. Garrido-Oyarzún (España); P. Parra-Pingel (Ecuador) & P. Chedraui (Ecuador)

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de síntomas menopáusicos, dislipidemias y problemas sexuales en mujeres menopáusicas de Medellín, Colombia

25

Beatriz Sierra Londoño, Martha Cecilia Echeverri Ramírez,
Germán Raigosa Londoño

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de ovario androgénico: Resistencia a la insulina y metformina

33

Gustavo Gómez Tabares, Yuly Natalia Guzmán Yara

MENOPAUSIA AL DÍA

Independiente del tiempo transcurrido desde la menopausia, la terapia hormonal no tuvo efecto sobre la cognición

HENDERSON VW, ST JOHN JA, HODIS HN, ET AL

43

Considerar histerectomía después de la salpingooforectomía para reducir el riesgo en mujeres con mutaciones BRCA

SHU CA, PIKE MC, JOTWANI AR, ET AL.

45

Usted puede culpar al envejecimiento en la menopausia

LEVINE ME, LU AT, CHEN BH, ET AL.

48

Parches de Estradiol ofrece la posibilidad de prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad Alzheimer

KANTARCI K, LOWE VJ, LESNICK TG, ET A

49

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

50

PERLAS

Están disminuyendo las tasas de mortalidad por cáncer de ovario en el mundo

51

¿Pueden las comidas picantes reducir actualmente el riesgo de cáncer?	52
La histerectomía con conservación ovárica duplica la probabilidad de sofocos y sudoración nocturna. 31/08/2016	53
La infertilidad relacionada con la edad puede estar producida por cicatrices ováricas. 22/08/2016	54
<hr/>	
PERLAS PRÁCTICAS	
Uso de Alcohol y Menopausia	56
<hr/>	
RESÚMENES DE MENOPAUSIA	60
<hr/>	
CONGRESOS	69
<hr/>	

Foto de portada:

El Océano Ártico se está congelando a un ritmo más lento que nunca, con el nivel de hielo marino a un nivel más bajo este otoño que en todos los años anteriores, informó el Centro Nacional de Datos de Nieve y Hielo esta semana.

El Polo Norte promedió 2,5 millones de kilómetros cuadrados de hielo en octubre. Eso es 154.400 millas cuadradas menos que el récord anterior establecido en octubre de 2007.

Disruptores endocrinos y cambio climático

En el día a día, en los medios de comunicación y ahora en los congresos médicos, en los contenidos académicos, son tema obligado los disruptores endocrinos y los cambios climáticos.

Todos sabemos del uso de energía no renovable, especialmente la derivada de los fósiles, el petróleo y el carbón, que no solo son la principal fuente de energía utilizable sino la más contaminante.

Aunque por razones políticas -creo- hay todavía legisladores que no creen en el cambio climático y sus consecuencias presentes y desastres futuros, las evidencias científicas se están mostrando cada vez con más claridad. La tierra se seguirá calentando, los polos continuarán descongelándose, los mares seguirán subiendo de nivel, algunas zonas costeras e islas desaparecerán, la tierra se acomodará y el clima se volverá caótico.

Gracias a Dios, muchos países y sus gobernantes ya han entrado en la onda de creer y hacer algo; Suecia, por ejemplo, tiene como meta muy próxima utilizar energía renovable (eólica, hidráulica y solar) en el 100%, aboliendo la no renovable. Por otro lado, el carro eléctrico ya es una realidad, y en un futuro muy próximo la mitad de los automóviles que se produzcan serán eléctricos. Además, en ciudades pequeñas de EE. UU. la figura de un molino de viento se ve en las calles, como recientemente se observó en el centro de convenciones de Salt Lake City en Utah: afuera estaban las amigables hélices.

Pero también, como derivados del petróleo, tenemos los famosos plásticos. La era de los plásticos ha sido la más perjudicial y devastadora de la madre tierra -incluyendo los océanos-.

Los residuos plásticos -entre otros- vertidos a los océanos han hecho una masacre en la vida marina en el mundo.

En Chile los desechos plásticos han causado el crecimiento de algas tóxicas que ingieren los salmones y demás peces de la rica población marina del país austral; así, se han intoxicado y han muerto. En la televisión chilena, en un reciente viaje, vi como amanecían kilómetros de playa llenos de peces muertos. ¡Una imagen desoladora!

No podemos seguir usando los plásticos en nuestra vida cotidiana. El agua en plástico, el pan en plástico y calentar los alimentos en recipientes de plástico, amén de calentarlos en el microondas son la fuente más importante y abundante de disruptores endocrinos.

Estos, que son sustancias que también se encuentran en los fumigantes de los cultivos y plantas, han sido y son usados en fumigaciones contra insectos; son sustancias que funcionan como hormonas, especialmente esteroideas, estimulando o suprimiendo la acción cuando se unen a receptores de donde son desplazadas las hormonas naturales, produciendo cualquier cantidad de anomalías gonadales, tiroideas y de otros tipos en adultos, mujeres embarazadas y sus fetos, con consecuencias permanentes

En el último congreso de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) se presentaron múltiples trabajos acerca de la acción de los disruptores endocrinos en las células germinales, ovocitos y espermatozoides.

No entremos en pánico, pero hagamos algo. Tenemos que prevenir. Debemos asegurarle a nuestros nietos y bisnietos una tierra menos contaminada, disgustada y agresiva por lo que le estamos haciendo.

Hasta donde podamos: no energía no renovable, no plásticos, no fumigantes, no frutas y verduras contaminadas, menos carnes rojas, mucha agua natural, más pollo; ojalá pudiéramos decir: "pescado no contaminado".

El cambio climático y los compuestos tóxicos diseminados en la naturaleza, especialmente en los alimentos y el medio ambiente, son una realidad, y todavía tenemos tiempo de evitar que esto siga agravándose. La contaminación se puede estabilizar y en muchos años adelante se puede disminuir y, posiblemente, reducir a su mínima expresión.

Gustavo Gómez Tabares
Editor en Jefe

Climateric 2016;19:109-50

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)**

Sistema nervioso central

Propósito y alcance

Esta sección revisa las evidencias de los efectos de la THM y compuestos relacionados sobre cognición, humor y otros trastornos neurológicos. La THM usada en la mediana edad es de particular interés, ya que esta es más probable que sea iniciada y se use durante la transición menopáusica y posmenopáusica temprana. Incluso, algunos resultados vinculados a la salud pueden diferir al usar THM en la mediana edad en comparación con su uso en la posmenopausia. Para cognición, buscamos evidencia en relación con cambios cognitivos en mujeres sin discapacidad cognitiva (envejecimiento cognitivo), cambios cognitivos en mujeres con enfermedad de Alzheimer y riesgos de desarrollar enfermedad de Alzheimer u otra forma de demencia. Para humor, examinamos los resultados en mujeres de mediana edad con y sin depresión. Para epilepsia, cefalea migrañosa, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson, se buscó evidencia sobre la asociación de la THM con riesgos de enfermedad y síntomas.

¿Existe afectación del envejecimiento cognitivo si la THM es iniciada y usada en la mediana edad?

En la edad mediana es común olvidarse de las cosas, tener problemas de concentración y otros síntomas cognitivos. Durante la transición menopáusica muchas mujeres experimentan discapacidad cognitiva transitoria que generalmente es de poca magnitud¹. No obstante, parece que no hay efectos persistentes de la menopausia natural sobre la memoria y otras funciones cognitivas². <2+ a 3>

Un estudio grande, de larga duración y tres brazos sobre THM en mujeres menores de 60 años demostró que no existe beneficio cognitivo o daño luego de un período de tratamiento de 2,85 años (EEC 0,45 mg/día o estradiol transdérmico 0,05 mg/día, con progesterona oral cíclica, versus placebo)³. <1++> En el análisis del seguimiento del estudio WHI, a los 7 años después de finalizado el mismo no hubo efecto residual cognitivo de EEC 0,625 mg/día, con o sin AMP continuo, cuando se había iniciado entre los 50 y 55 años⁴. <1+>

* **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.

La menopausia quirúrgica se distingue de la menopausia natural por características sociales y demográficas. Además, la transición es abrupta, ocurre a una edad más temprana, e involucra la pérdida de los andrógenos, además de los estrógenos y progesterona⁵. Los resultados de ensayos clínicos pequeños y de corta duración en mujeres con menopausia quirúrgica sugieren que la terapia estrogénica podría tener un beneficio a corto plazo cuando se inicia al momento de la ooforectomía⁵. <1->

¿Existe afectación sobre el envejecimiento cognitivo si se inicia la THM después de la mediana edad?

La THM ha sido evaluada en cuatro estudios grandes y de larga duración en mujeres posmenopáusicas, de 60 o más años de edad⁶⁻⁹. En general, los hallazgos indican que no hay beneficio o daño cognitivo significativo luego de seguimiento de tres años a EEC 0,625 mg/día y AMP continuo en mujeres con útero⁶, tres años a EEC 0,625 mg/día en mujeres sin útero⁷, tres años a EEC 0,625 mg/día con o sin AMP continuo⁹ o dos años a estradiol transdérmico 0,014 mg/día⁸.

¿La THM afecta los síntomas cognitivos en mujeres con enfermedad de Alzheimer o demencia?

Para la enfermedad de Alzheimer se evaluaron mujeres mayores sin útero en un estudio grande y de larga duración¹⁰ (EEC 0,625 o 1,25 mg/día sin progestágeno o placebo). Los hallazgos fueron nulos y los resultados de la mayoría de estudios pequeños y de corta duración también sugieren que no hay efectos importantes de la THM sobre los resultados cognitivos¹¹. <1+>

¿Afecta el riesgo de demencia el uso de la THM en la mediana edad?

Revisiones sistemáticas antiguas de casos y controles y de cohortes sugieren reducciones en el riesgo con el uso de THM de 34-44%^{12,13}. Estas reducciones del riesgo son similares en los estudios observacionales donde la exposición a las hormonas fue evaluada antes del inicio de la demencia¹¹, reduciendo así el riesgo del sesgo de recuerdo. <2+>

¿Afecta el riesgo de demencia el iniciar la THM después de la mediana edad?

Dos estudios auxiliares grandes y de larga duración del estudio WHI examinaron el uso de THM (EEC 0,625 mg/día sin gestágeno en mujeres sin útero; EEC 0,625 mg/día combinado con AMP, mujeres con útero) con los resultados de todas las causas de demencia. El número de eventos fue pequeño (108 casos de demencia en los dos estudios combinados) y la enfermedad de Alzheimer no fue examinada separadamente. Para la terapia sin gestágeno el HR no fue significativamente diferente a uno; para la terapia combinada el HR fue mayor. En un análisis que combinaba ambos grupos hormonales, el HR para THM fue significativamente mayor (HR 1,8, IC del 95% 1,2-2,6)¹⁴. <1+> Las participantes del estudio tenían entre 65 y 79 años de edad. La demencia atribuible a la THM combinada no era frecuente en este grupo de edad; alrededor de 2,3 casos por 1000 mujeres-año de uso. Para el tratamiento con estrógeno sin gestágeno el riesgo estimado atribuible era menor: 1,2 por 1000 mujeres-año de uso. Extrapolar estos riesgos estimados a mujeres sanas entre 50 y 59 años (grupo que no fue evaluado en los estudios) implica que el riesgo atribuible de demencia por THM sería raro en mujeres posmenopáusicas jóvenes; alrededor de 0,2 casos adicionales por 1000 mujeres-año.

Riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia-efecto de la edad

Los estudios observacionales sobre el uso de THM en la mediana edad y los resultados clínicos del estudio WHI comunicaron resultados contradictorios en el riesgo de demencia y podrían reflejar una confusión no reconocida en los estudios observacionales y fracaso de los hallazgos en mujeres posmenopáusicas mayores que no pueden generalizarse a las mujeres posmenopáusicas jóvenes o ambas situaciones¹⁵. Tres estudios observacionales han explorado las posibles diferencias basadas en la sincronización del tiempo. Uno encontró un riesgo disminuido de Alzheimer para las usuarias jóvenes de THM, pero no en las mayores también usuarias de THM¹⁶. Otro describió un riesgo de demencia disminuido con la THM

usada en la mediana edad, pero no en las mayores, llamando la atención el incremento del riesgo de demencia para las usuarias de THM mayores, pero no en las de mediana edad¹⁷. El tercero comunicó un reducido riesgo de Alzheimer para pacientes que iniciaron THM a los cinco años de la menopausia, pero sin efecto si lo iniciaban con posterioridad tras cinco años de menopausia¹⁸. Estos hallazgos observacionales apoyan el concepto de la «ventana de oportunidad» para el uso y dosis de la THM respecto al riesgo de Alzheimer¹⁵. <2+>

¿Cuáles son los efectos cognitivos de otros compuestos estrogénicos?

El SERM raloxifeno ha sido aprobado para el manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. En un estudio grande de larga duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el raloxifeno (60 y 120 mg/día) no tuvo efectos en la mayoría de las medidas neuropsicológicas¹⁸. La dosis mayor (120 mg/día) pero no la dosis estándar (60 mg/día) de raloxifeno redujo el riesgo de discapacidad cognitiva leve (RR 0,67; IC del 95% 0,46-0,98)²⁰. <1+> La dosis alta de raloxifeno no afecta la cognición de forma significativa en mujeres con enfermedad de Alzheimer, aunque los resultados de los estudios clínicos no excluyen la posibilidad de pequeños efectos cognitivos²¹. <1+>

Dos estudios grandes y de larga duración examinaron los efectos cognitivos de los suplementos de isoflavonas de soja en mujeres posmenopáusicas sanas. Un estudio de mujeres posmenopáusicas mayores no identificó riesgo significativo sobre el rendimiento neuropsicológico luego de 12 meses²². Otro estudio que incluyó mujeres posmenopáusicas jóvenes y mayores, no encontró efecto a los 2,5 años sobre las medidas individuales neuropsicológicas o un compuesto global derivado; los efectos fueron similares tanto en mujeres mayores como en jóvenes²³. La memoria visual mejoró de forma significativa en las mujeres asignadas al grupo de isoflavonas comparado contra el grupo placebo, pero los rendimientos sobre otros factores cognitivos no difirieron²³. <1++>

¿Cuáles son los efectos de la THM sobre síntomas depresivos y depresión en la mediana edad?

La incidencia de depresión mayor es probablemente similar al comparar mujeres mayores con las más jóvenes²⁴; pero la depresión y los síntomas depresivos son más comunes en la transición menopáusica y la posmenopausia temprana que inmediatamente después de la menopausia¹. <2+ a 2-> Los hallazgos son inconsistentes en cuanto a si la THM mejora o no tiene efecto sobre los síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas jóvenes sin depresión. Un estudio grande de cuatro años comunicó que los EEC (0,45 mg/día con progesterona cíclica), pero no el estradiol transdérmico (0,05 mg/día con progesterona cíclica), mejoraban los síntomas depresivos cuando se comparaban con el placebo³. Un estudio numeroso de cuatro meses no encontró efecto con EEC (0,625 mg/día con AMP continuo)²⁵. <1++>

Dos estudios pequeños y de corta duración evaluaron la THM en mujeres con depresión o síntomas depresivos durante la transición menopáusica. Después de tres semanas, las puntuaciones de depresión mejoraron significativamente en mujeres con depresión tratadas con estradiol transdérmico (0,05 mg/día) en comparación con aquellas tratadas con placebo²⁶. Después de 12 semanas, los problemas depresivos tuvieron tendencia a remitir con estradiol transdérmico (0,1 mg/día) que con el placebo²⁷. <1->

¿Cuáles son los efectos de la THM sobre otros trastornos neurológicos?

La exposición a las hormonas es de relevancia potencial para ciertos trastornos neurológicos. Los estrógenos han sido vinculados a cefalea migrañosa²⁸, y la prevalencia de cefalea es menor luego de la menopausia que antes²⁹. No hay datos de estudios clínicos sobre THM y cefalea, síntomas o frecuencia.

Se admite ampliamente que los síntomas de esclerosis múltiple están influidos por el estado hormonal pero no se han comunicado estudios clínicos relevantes³⁰. En lo que respecta a la enfermedad de Parkinson, los estudios observacionales sugieren que no hay asociación consistente entre el uso de THM y el riesgo de

Parkinson³¹. Un estudio piloto, pequeño, de bajo poder, de 8 semanas (EEC 0,625 mg/día), efectuado en mujeres posmenopáusicas con enfermedad de Parkinson avanzada no demostró un efecto significativo de la THM en los resultados³². Para algunas mujeres en edad reproductiva, con epilepsia, la frecuencia de las crisis varía en asociación con el ciclo menstrual. Un estudio clínico pequeño de tres meses de duración en mujeres posmenopáusicas con epilepsia comunicó que los EEC (0,625 mg/día, combinado con AMP) se asocian con un aumento/dosis dependiente de la frecuencia de las crisis³³. <1- a 2->

Mensajes clave

Envejecimiento cognitivo

- La THM no debe ser utilizada para mejorar la función cognitiva. [A]
- Las pacientes sanas que consideren utilizar THM con indicación apropiada, no deben preocuparse de que la THM afecte negativamente la función cognitiva. [A]
- La terapia con estrógenos puede tener un beneficio cognitivo a corto plazo en mujeres con menopausia quirúrgica cuando se inicia en el momento de la ooforectomía. [B]
- Los suplementos con fitoestrógenos (isoflavonas de soja) utilizados por mujeres sanas posmenopáusicas con una dosis diaria comparable a aquella consumida en las dietas asiáticas tradicionales no tienen un efecto global sobre la cognición. [A]

Enfermedad de Alzheimer y demencia

- Para las mujeres con enfermedad de Alzheimer, la THM iniciada luego de aparecer los síntomas de demencia no beneficia la función cognitiva ni enlentece la progresión de la enfermedad. [A]
- La THM iniciada luego de la mediana edad aumenta el riesgo de demencia. [A]
- La THM iniciada durante la mediana edad se asocia con menor riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia. [B]

- Extrapolando los riesgos en mujeres posmenopáusicas a más edad, se estima que en mujeres menores de 60 años el riesgo de demencia asociado a THM es raro. [D]

Síntomas depresivos y depresión

- Los hallazgos no son concluyentes en cuanto a que la THM mejore o no tenga efecto sobre los síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas jóvenes sin depresión. [A]
- En cuanto a depresión o trastornos depresivos que ocurren durante la transición menopáusica, el uso de terapia de corto plazo con estrógenos puede mejorar los síntomas afectivos o aumentar la posibilidad de mejoría. [B]

Otros trastornos neurológicos

- La THM puede aumentar la frecuencia de crisis en mujeres con epilepsia. [B]
- La THM no está asociada con riesgo de padecer enfermedad de Parkinson. [B]
- Los efectos de la THM sobre síntomas como cefalea migrañosa, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson son desconocidos. [B]

Cáncer de mama

La incidencia de cáncer de mama varía en diferentes países, por lo cual la información disponible no puede aplicarse en todas las poblaciones. El grado de asociación entre el cáncer de mama y la THM sigue siendo controvertido. La mayoría de los estudios a largo plazo refleja el uso de una combinación oral específica de estrógeno y progestágeno, y sugiere la posibilidad de un aumento de riesgo con el uso prolongado. El estudio WHI (E + P) y varios estudios observacionales importantes han comunicado un aumento del riesgo tras cinco años de tratamiento, sugiriendo un posible efecto promotor sobre tumores ya existentes¹⁻⁷. Solamente el riesgo relativo no ajustado fue significativo y, al ajustarse los factores de riesgo, deja de ser significativo². <1+> La THM combinada puede aumentar la densidad mamaria, lo que complica el cribado y aumenta la frecuencia de mamografías¹. <1+>

El posible aumento de riesgo de cáncer de mama asociado a la THM es bajo, estimado en menos de 0,1% por año, es decir, una incidencia menor de 1,0 por cada 1000 mujeres por año de uso. <1+> Es similar o incluso menor al riesgo incrementado asociado a factores comunes del estilo de vida, como son la escasa actividad física, la obesidad y el consumo de alcohol. <2++> Los datos del estudio WHI demuestran que no hay aumento de riesgo en las usuarias de THM durante los 5 a 7 años desde el inicio del tratamiento. <1+> El estudio WHI también demostró que el tratamiento durante 7,1 años con EEC sin gestágeno disminuye el riesgo de cáncer de mama y mortalidad asociada en mujeres histerectomizadas⁸. <1+>

Sin embargo, la mayoría de las mujeres del estudio WHI tenían sobrepeso u obesidad, lo que podría haber afectado su riesgo basal de cáncer de mama. Los estrógenos utilizados fueron estrógenos conjugados y no estradiol. Esto no puede ser extrapolado a mujeres más jóvenes, con menos peso corporal, ni al tratamiento con estradiol. <4>

No hay un estudio aleatorio comparativo directo de tratamiento solo con estrógeno frente a la THM combinada; pero varios estudios observacionales, incluyendo el Estudio de Salud de las Enfermeras, sugieren que la administración prolongada de estrógenos sin gestágeno puede asociarse a un leve aumento del riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres delgadas, jóvenes, pero el riesgo potencial es menor que con el tratamiento combinado^{5,6,9}. <2++>

La tibolona no parece asociarse con efectos adversos en la densidad mamaria¹⁰. El riesgo de cáncer de mama con este tratamiento no está completamente establecido en mujeres normales pero aumenta el índice de recurrencia en mujeres supervivientes de cáncer de mama¹¹. <1+>

Tres estudios sugieren que la progesterona micronizada o la didrogesterona podrían asociarse a un menor riesgo que los progestágenos sintéticos. Un importante estudio observacional europeo sugiere que la progesterona micronizada o didrogesterona utilizadas en asociación con estradiol percutáneo o por vía oral

pueden asociarse a un mejor perfil de riesgo para el cáncer de mama que los progestágenos sintéticos⁶. <2+> Un estudio-caso control francés también demostró menor nivel de riesgo con progesterona que con progestágenos sintéticos¹². <2-> Un estudio finlandés basado en registros estableció que el riesgo no aumenta con didrogesterona luego de cinco años de uso en comparación con progestágenos sintéticos que se asociaron a un aumento leve del riesgo¹³. <2+> La información disponible en la actualidad no muestra diferencias entre el estradiol administrado por vía oral o el aplicado por vía transdérmica⁴. <2+> Sin embargo, no hay datos suficientes de estudios clínicos con poder adecuado para establecer claramente las posibles diferencias en la incidencia de cáncer de mama, administrando diferentes tipos, dosis y vías de estrógenos, o tipos de progestágenos y andrógenos.

Mensajes clave

- El riesgo de cáncer de mama asociado a la THM en mujeres mayores de 50 años es un problema complejo.
- El riesgo aumentado de cáncer de mama se asocia primariamente al uso de progestágenos sintéticos acompañando a la terapia estrogénica (terapia continua combinada con EEC+AMP) y se relaciona con la duración del tratamiento. [B]
- El riesgo puede ser menor utilizando progesterona micronizada o didrogesterona que con progestágenos sintéticos. [C]
- El riesgo de cáncer de mama atribuible a la THM es bajo y disminuye progresivamente luego de cesar el tratamiento. [B]
- No hay suficientes datos que respalden la seguridad del uso de THM (terapia con estrógenos o estrógenos-progestágenos) en supervivientes de cáncer de mama.
- El riesgo de cáncer de mama debe ser evaluado previo a indicar la THM. [D]
- El posible aumento de riesgo de cáncer de mama observado con la THM puede ser disminuido seleccionando mujeres con menor riesgo basal, incluyendo una menor densidad mamaria, y educando sobre

medidas preventivas en el estilo de vida (reducir el peso corporal y el consumo de alcohol, y aumentar la actividad física). [D]

- Se debe aconsejar la realización de mamografía anual en aquellas mujeres que utilicen THM y que tengan la densidad mamaria aumentada. [D]

Seguridad endometrial y hemorragia

Prácticamente todos los profesionales sanitarios conocen que la hemorragia genital posmenopáusica es sugestiva de «cáncer de endometrio» mientras no se demuestre lo contrario, aunque solo 1-14% de esas pacientes tendrán efectivamente un cáncer de endometrio¹. <1+> En cualquier paciente posmenopáusica con hemorragia uterina se debe realizar una evaluación endometrial, tanto si no recibe ningún tratamiento como si se encuentra con THM o SERM. La evaluación de la hemorragia ha sufrido modificaciones en los últimos tiempos con el reconocimiento de que las patologías de endometrio no son siempre globales y, por lo tanto, los resultados negativos de las biopsias endometriales efectuadas a ciegas no son ni tan significativos ni tan confiables como cuando son positivos. La biopsia no dirigida continúa siendo apropiada como una primera aproximación de la evaluación. Sin embargo, si la muestra no es positiva para cáncer o para hiperplasia compleja con atipias, se deben utilizar otras técnicas como la sonohisterografía con infusión de solución salina o histeroscopia diagnóstica para diferenciar procesos globales de la afectación focal². La biopsia endometrial no dirigida es muy efectiva si el cáncer ocupa más del 50% de la superficie endometrial³. <2++>

La asociación entre la terapia estrogénica sin gestágeno y la hiperplasia/neoplasia endometrial es bien conocida⁴. <1+> El riesgo asociado al tratamiento con estrógenos sin gestágeno depende de la dosis utilizada y la duración del mismo⁵. <2++> El tratamiento agregando un progestágeno, ya sea con esquemas continuos combinados o cíclicos, ha demostrado reducir el riesgo de neoplasia endometrial asociado a la terapia con estrógenos⁶. <1++> La posibilidad de inhibir la progresión de proliferación a

hiperplasia inducida por estrógenos depende de la dosis y el tiempo de uso de los progestágenos. El tratamiento con estrógenos sin progestágeno durante un año condujo a una incidencia de hiperplasia del 20%⁷. <1+> El uso de progestágenos en forma cíclica durante más de 10 días al mes reduce la tasa de hiperplasia a la comparable con el placebo⁶, mientras que la THM continua combinada raramente se asocia a hiperplasia endometrial. <1++> En el estudio WHI, se observó con el esquema de THM continuo combinado una disminución estadísticamente no significativa del 19% de hiperplasia endometrial en comparación con el placebo⁸. <1+>

El estudio PEPI demostró que el uso de THM agregando progesterona micronizada, sea secuencial o continuo, proporciona una protección endometrial adecuada⁷. <1+> Sin embargo, en el estudio prospectivo de cohorte EPIC se observaron más casos de cáncer de endometrio con el tratamiento secuencial combinado de estrógeno/progesterona micronizada: HR 2,42 (IC del 95% 1,53-3,83)⁹. <2++> Una posible explicación es la menor adherencia al tratamiento por parte de las pacientes al tener que utilizar una THM con dos componentes diferentes.

El dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel es más efectivo que el uso secuencial de AMP, pero comparable con otros regímenes sistémicos de progesterona para protección endometrial en mujeres peri y posmenopáusicas que toman estrógenos¹⁰. <1+>

Recientemente, se ha presentado un régimen que combina el SERM bazedoxifeno con el EEC como una alternativa a la THM libre de progesterona para mujeres con útero¹¹. <1+> Los intentos para combinar otros SERM con estrógenos resultaron inaceptables por la alta incidencia de hiperplasia endometrial¹². <1+>

Dado que la adición de progesterona, en especial con esquema secuencial, puede producir efectos no deseados, se han hecho intentos para prescribir «ciclos largos» de suplementación con progesterona con resultados variados, pero estos utilizaron diferentes regímenes. En un estudio que compara el ciclo prolongado (12

semanas) con el tradicional (4 semanas), se observó un aumento en la tasa de neoplasia¹³. <2+> Otro estudio, que solo compara los resultados de los pacientes considerados «tasas aceptables de hiperplasia» según lo definido por las agencias reguladoras, encontró que el ciclo prolongado (12 semanas) es apropiado¹⁴. <2->

La tibolona también es ampliamente utilizada como forma de THM. Sin embargo, no está disponible en todos los países. Un importante estudio epidemiológico demostró un aumento estadísticamente significativo de tres veces en la incidencia del cáncer de endometrio utilizando THM durante un seguimiento de 9 años en comparación con mujeres que nunca habían utilizado THM¹⁵. <2+> Sin embargo, otros estudios encontraron que la tibolona no induce hiperplasia endometrial o carcinoma en mujeres posmenopáusicas y se asoció a un mejor perfil de hemorragia vaginal que el esquema EEC + AMP continuo combinado¹⁶. <1+>

El tratamiento con SERM está aumentando, aunque no se trate estrictamente de una forma de THM. Por lo tanto, merecen ser mencionados aquí. El tamoxifeno, primer SERM auténtico, tiene una asociación pequeña pero significativa con neoplasia endometrial¹⁷. <1+> Como resultado, prácticamente todos los SERM han sido sometidos a pruebas clínicas para evaluar su seguridad sobre el útero. El raloxifeno y el bazedoxifeno, utilizados en dosis bajas o medias, tienen un efecto similar al placebo en el endometrio posmenopáusico^{18,19}. <1+> En dosis mayores (30-40 mg diario), el bazedoxifeno parece reducir el espesor endometrial. El ospemifeno, aprobado como tratamiento vía oral para la atrofia vulvovaginal y el síndrome genitourinario de la menopausia, ha demostrado ser seguro sobre el endometrio^{20,21}. <1+> El lasofoxifeno aprobado por las autoridades sanitarias de la Unión Europea, pero no en los Estados Unidos, y por ende nunca comercializado, ha demostrado seguridad endometrial en un EAC frente a placebo en osteoporosis durante cinco años²². <1+>

Mensajes clave

- La hemorragia genital en la posmenopausia es sospechosa de cáncer de endometrio hasta demostrar lo contrario, aunque

solo 1-14% de esas pacientes realmente tienen el cáncer. [A]

- La toma de biopsia no dirigida es apropiada como evaluación inicial pero solamente es confiable cuando el cáncer de endometrio excede el 50% de la superficie endometrial. [B]
- La dosis adecuada de progesterona micronizada parece ser 200 mg/día durante 10 a 14 días en un esquema secuencial y 100 mg/día en esquema continuo combinado, donde la dosis de estradiol es de 2 mg/50 ?g o menos. [B]
- Para la protección endometrial pueden ser necesarias dosis mayores de progesterona cuando se utilizan dosis mayores de estradiol o en mujeres con IMC elevado.
- La terapia estrogénica sin progestágeno se asocia con mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en relación con la dosis y la duración del tratamiento. [A]
- La protección endometrial requiere el uso de un progestágeno por un tiempo y dosis adecuados. [A]

Cáncer de ovario

Las recomendaciones IMS del 2013 señalan que «a largo plazo, la terapia con estrógeno solo puede asociarse con un pequeño riesgo de cáncer de ovario de 0,7 por cada 1000 mujeres por cada 5 años de uso, mientras que un riesgo incrementado menor o nulo se observó con la terapia combinada de E + P»¹.

Un meta-análisis de 52 estudios, principalmente centrado en 17 estudios de seguimiento, publicado posteriormente, sugiere que la THM (terapia con estrógenos solos y E + P) aumenta el riesgo de cáncer de ovario en una proporción de 1,2 a 1,4 veces, tanto en global, e incluso con tratamiento actual, o tratamiento previo de menos de 5 años, e incluso cuando la duración de la terapia fue menor de 5 años². <2++> El aumento del riesgo se limitaba a los tumores serosos y endometrioides. El riesgo atribuible después de 5 años de tratamiento en las mujeres de 50 años de edad fue estimado en un caso

adicional por cada 1000 usuarias, y una muerte adicional por 1700 usuarias. Además, se ha afirmado que el aumento del riesgo «pudiera ser en gran parte o en su totalidad debido a la causalidad», y que la difusión de estos datos ha conseguido una considerable publicidad. Sin embargo, la validez de la evidencia ha sido puesta en duda, por las siguientes razones:

- existe la posibilidad de que los síntomas de cáncer de ovario aún no diagnosticado (por ejemplo, la dispareunia y síntomas urinarios) sean atribuidos a la menopausia, y obligaron al uso de THM;
- es decir: el cáncer de ovario «causó» el uso actual a corto plazo de THM, no a la inversa;
- la probabilidad de que los casos con THM fueran seguidos más estrechamente y se perdieran menos durante el seguimiento que los casos no expuestos;
- la inclusión en el meta-análisis de un número desconocido de mujeres ooforectomizadas que no estaban en situación de riesgo;
- la ausencia de información sobre el antecedente de histerectomía para el 66% de las mujeres;
- clasificación no fiable de subtipos histológicos de cáncer de ovario;
- asociaciones de baja magnitud, por lo que es imposible discriminar entre el sesgo y la causalidad;
- la falta de evaluación de dosis-respuesta;
- la ausencia de evaluación de duración-efecto respuesta;
- resultados discordantes entre los 52 estudios;
- la ausencia de pruebas experimentales que sugieran que la THM induce carcinogénesis ovárica.

Los cálculos de estimación de riesgo publicados han sido cuestionados. En un comentario sobre el cáncer de ovario y THM, Gompel y Burger calcularon que para las mujeres de 50 a 54 años el riesgo absoluto es de 1 por cada 10.000 mujeres por año de uso, con una tasa

basal de 1,2 por 1000 por 5 años y un exceso absoluto de 0,55 por 1000 por 5 años³. Se necesitan más resultados de buena calidad para obtener conclusiones definitivas sobre el riesgo de cáncer de ovario.

Mensaje clave

- Con base en la evidencia hasta la fecha, la asociación entre el uso de la THM y el cáncer de ovario sigue siendo poco clara.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón ocupa el segundo lugar en la lista de neoplasias femeninas, pero ha superado al cáncer de mama como la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en los países más desarrollados^{1,2}. La edad avanzada y el tabaquismo son los principales factores de riesgo. <2++> Un estudio prospectivo observacional grande realizado en China sugirió que la incidencia de cáncer de pulmón podría ser mayor en las mujeres que habían iniciado la menopausia al inicio del estudio en comparación con las mujeres de la misma edad que todavía estaban menstruando³. <2+>. Un estudio de casos y controles de Italia encontró que la edad de la menopausia por encima de 51 años se asociaba con un menor riesgo de cáncer de pulmón (razón de probabilidad [*odds ratio*, OR] 0,49; IC del 95%: 0,31-0,79) y que la THM tenía también un efecto favorable sobre la resultante (OR 0,63; IC del 95%: 0,42-0,95 vs. nunca usuarias)⁴. <2-> El riesgo no cambió sustancialmente entre las mujeres con mayor duración de THM. Un meta-análisis de 18 diferentes tipos de estudios (EAC, de casos y controles, cohortes, registro de cáncer) mostró un beneficio general para usuarias alguna vez de THM (riesgo relativo [RR] 0,80; IC del 95%: 0,72-0,89)⁵. <2++> Sin embargo, la reducción del riesgo se observó en usuarias de estrógeno solo, mientras que no hubo un efecto significativo asociado con el uso combinado de E + P. Los autores observaron que las diferencias estadísticas fueron encontradas solo cuando se agrupó a las mujeres fumadoras y no fumadoras, los diversos regímenes de hormonas o los subtipos histológicos. Un estudio observacional, prospectivo a largo plazo y de gran escala, realizado en California, llegó a la conclusión de que no había

asociación entre el uso de THM y el riesgo de cáncer de pulmón después de realizar ajustes para fumar, la histología del tumor, el tipo de la menopausia y de la preparación hormonal utilizada⁶. <2+> Los ensayos clínicos del estudio WHI en realidad tuvieron las mismas conclusiones^{7,8}: HR 1,17; IC del 95%: 0,81-1,69 en el brazo de estrógenos solos; HR 1,23; IC del 95%: 0,92-1,63 en el grupo E + P, pero más mujeres murieron de cáncer de pulmón en el grupo de THM combinado que en el grupo placebo (HR 1,71; IC del 95%: 1,16-2,52). <1+> Análisis posteriores y más detallados del estudio WHI, ya sea una visión global de los resultados de los dos ensayos clínicos del WHI con prolongación del seguimiento después de la intervención⁹, o un análisis conjunto de los datos del estudio observacional WHI y los datos del ensayo clínico¹⁰, llegaron a conclusiones similares, sin apreciar ningún efecto. En dos subgrupos de este último estudio se observaron asociaciones significativas para todos los cánceres de pulmón; las mujeres con tratamiento previo de E + P de menos de 5 años estaban en menor riesgo (HR 0,84; IC 95%: 0,72-0,98), y se registró una reducción del riesgo similar para cáncer de pulmón de células no pequeñas para tratamiento previo de 5 a menos de 10 años de cualquier terapia hormonal (HR 0,84; IC del 95%: 0,71-0,99). Un retraso en la edad de la menopausia se asociaba también con una reducción del riesgo. <1+> En resumen, los datos sobre la THM y cáncer de pulmón son inconsistentes y no apuntan a una clara asociación de la THM en la patogénesis o el resultado de tumores malignos pulmonares.

Mensajes clave

- Ninguno de los dos ensayos clínicos del estudio WHI (estrógenos solos o E + P) demostró un aumento significativo en la incidencia de cáncer de pulmón entre las usuarias de hormonas en comparación con las usuarias de placebo. [A]
- En el ensayo clínico WHI E + P, el riesgo de muerte por cáncer de pulmón fue mayor. Sin embargo, no hubo ningún efecto sobre la mortalidad en las mujeres de 50 a 59 años. [A]
- La combinación de datos de los estudios clínicos y de observación del estudio WHI

ha permitido la identificación de subgrupos en los que se demostró un efecto protector de la THM para todos los cánceres de pulmón (uso previo de E + P durante menos de 5 años) y para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (uso previo de cualquier THM durante 5 a 10 años). [B]

- El tabaquismo es un factor de riesgo importante también en este contexto: en el análisis combinado del estudio clínico más el observacional WHI, se encontró que las fumadoras actuales tienen mayor riesgo asociado a 10 o más años de uso de E + P. [B]

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es uno de los principales tipos de cáncer en las mujeres. Su incidencia varía en diferentes regiones del mundo, con un rango ajustado a la edad de 3 a 33 por cada 100.000 mujeres¹. <2+> Su incidencia aumenta considerablemente con la edad; la edad mediana al diagnóstico es de 70 años en los países desarrollados. Muchos factores de riesgo pueden tener impacto (antecedentes familiares, el tabaquismo, la obesidad, la dieta y el estilo de vida, etc.), y también la THM se menciona en este contexto. El Estudio de Salud de las Enfermeras, un gran estudio prospectivo observacional realizado en EE.UU., comunicó que el RR de cáncer colorrectal en las usuarias actuales de hormonas era de 0,65 (IC del 95%: 0,50-0,83)². <2 ++> En un meta-análisis de 18 estudios epidemiológicos de THM y cáncer colorrectal, el mismo grupo informó de una reducción del 20% (RR 0,80; IC del 95%: 0,74-0,86) en el riesgo de cáncer de colon y un descenso del 19% (RR 0,81; IC del 95%: 0,72-0,92) en el riesgo de cáncer de recto para las mujeres posmenopáusicas que habían tomado alguna vez la terapia hormonal en comparación con las mujeres que nunca usaron hormonas³. <2 ++> Los dos ensayos clínicos del estudio WHI (aleatorizado, controlado con placebo) proporcionaron datos sobre el cáncer de colon y THM que no estaban en consonancia con los estudios observacionales anteriores. Por un lado, el estudio E + P en mujeres con útero demostró un beneficio, con RR = 0,63 (IC del 95%: 0,43-

0,92) para las usuarias de hormonas⁴, pero por otra parte no hubo un efecto significativo del tratamiento solo con estrógenos sobre la incidencia de cáncer colorrectal en las mujeres histerectomizadas (RR 1,08; IC del 95%: 0,75-1,55)⁵. <1+> La reducción del riesgo en el tratamiento con E + P fue predominantemente para la enfermedad local, y cuando se había producido la propagación había más compromiso de los ganglios y una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico en las mujeres tratadas con THM. Datos adicionales de los estudios WHI han sido publicados en los últimos años, ya sea combinando los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales⁶, o combinando los ensayos clínicos con años adicionales de seguimiento posterior a la interrupción de la terapia⁷. El resumen de los resultados es que la THM produce un efecto insignificante o no tiene efecto clínico importante. Cabe señalar que todos los estudios de los Estados Unidos utilizan un medicamento hormonal específico, EEC y AMP. En un gran estudio observacional realizado en Francia, donde la mayoría de las mujeres tomaban estradiol y progestágenos distintos al AMP, el uso alguna vez de THM (todos los tipos y rutas) no se asoció con el riesgo de adenoma o cáncer, pero el uso alguna vez de solo estrógenos se asoció con un mayor riesgo de adenoma (HR 1,22; IC del 95%: 1,05-1,41) y con una disminución en el riesgo de cáncer (HR 0,72; IC del 95%: 0,56-0,94)⁸. <2 ++> La tibolona es otro tipo de THM no estrogénica que a menudo se prescribe en Europa. Un estudio aleatorizado controlado con placebo, en mujeres con osteoporosis que usaban tibolona, registró resultados alentadores en relación con el riesgo de cáncer de colon, con un riesgo relativo de 0,31 (IC del 95%: 0,10-0,96)⁹. <1+> En conclusión, en general parece que hay un efecto beneficioso de la THM sobre el riesgo de cáncer de colon, pero los datos son inconsistentes con respecto al tratamiento solo con estrógenos. La THM no debe ser utilizada únicamente para la prevención del cáncer colorrectal.

Mensajes clave

- La mayoría de los estudios observacionales muestran menor riesgo de cáncer colorrectal entre las mujeres bajo THM por vía oral. [B]

- Los resultados del estudio aleatorizado WHI con solo estrógenos no demostraron efectos sobre el riesgo de cáncer colorrectal. [A]
- En el EAC de E + P del estudio WHI, el riesgo de cáncer colorrectal se redujo (RR 0,56; IC del 95%: 0,38-0,81). Este efecto fue predominantemente para la enfermedad local, y cuando se había producido la propagación había mayor compromiso ganglionar y una etapa más avanzada al momento del diagnóstico entre las usuarias de THM.
- Los datos disponibles son limitados en relación con el efecto de la THM no oral sobre el riesgo de cáncer colorrectal.
- El estudio LIFT (Intervención a largo plazo de las fracturas con tibolona) demostró que la tibolona se asocia con menor riesgo de cáncer de colon en mujeres de 60 a 79 años. [A]
- La THM no se debe utilizar únicamente para la prevención del cáncer colorrectal. [D]

Cáncer de cuello uterino

El cáncer cervical es el cuarto cáncer femenino más común a nivel mundial, y el séptimo cáncer más común en general, con más de 527.000 nuevos casos diagnosticados en el año 2012 (el 8% de los casos en la mujer y el 4% del total). Las tasas de incidencia de cáncer cervical son más altas en el este de África y más bajas en Asia occidental, Australia, Nueva Zelanda y Norteamérica¹. <2 ++> El pico de edad de máxima incidencia para el desarrollo del cáncer cervical es de 30 a 35 años en los países occidentales y disminuye de manera estable después, aunque existe un segundo pico de incidencia en edades muy avanzadas. Los programas nacionales de cribado en muchos países desarrollados han dado lugar a una disminución significativa en las tasas de incidencia y, en particular, la incidencia en las mujeres mayores de 45 años ha disminuido considerablemente desde mediados de los años setenta¹. El cuello uterino es una parte del tracto reproductor femenino que es muy sensible a los estrógenos.

<1 ++> Sin embargo, el efecto de los estrógenos en el cáncer cervical, que está fuertemente asociado con las infecciones por virus de papiloma humano (VPH), es poco conocido.

La investigación de la correlación entre THM y el riesgo de cáncer de cuello uterino se ha visto obstaculizada en mayor escala que la evaluación del uso de contraceptivos hormonales por dos problemas principales: en primer lugar, el uso predominante de THM es en los países ricos, donde el riesgo de cáncer de cuello uterino se ha reducido en gran medida por el cribado citológico; y en segundo lugar, existe la tendencia adicional de las usuarias de THM a ser vigiladas más estrechamente que las no usuarias. Estudios de cohortes a largo plazo no han demostrado aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino con el uso de THM². <2 ++> Los únicos datos relativamente sin sesgos sobre THM y el cáncer cervical y lesiones precancerosas provienen de los dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, el WHI y el HERS (Estudio Corazón y Reemplazo con Estrógeno/Progestágeno). <1+> En el estudio WHI (brazo de THM combinada) con resultados citológicos evaluados durante un período de seguimiento de 6 años, la tasa de incidencia anual de cualquier anomalía citológica en el grupo THM fue significativamente mayor que en el grupo placebo (HR 1,4; IC del 95%: 1,2-1,6), pero no se encontraron diferencias en las tasas de incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, comparables a neoplasia cervical intraepitelial 2/3 y cáncer³. También se observó una incidencia mayor, no significativa, de anomalías citológicas (HR 1,4; IC del 95%: 0,9-2,0) en las mujeres del grupo de THM en el estudio HERS, pero al igual que en el estudio WHI, el riesgo de cáncer de cuello uterino no se incrementó⁴.

La asociación entre THM y adenocarcinoma del cuello uterino no está aclarada. Recientemente, un estudio retrospectivo del registro finlandés, investigando mujeres posmenopáusicas ($n = 243,857$) con cinco años de THM, encontró un mayor riesgo de adenocarcinomas (SIR [razón de incidencia estandarizada] 1,83; IC del 95%: 1,24-2,59), mientras que el riesgo de carcinoma de células escamosas disminuyó (SIR 0,34; IC del 95%: 0,16-0,65)⁵. <2+> Se

necesitan más estudios en esta área de investigación.

Mensajes clave

- En los EAC del estudio WHI y en el estudio HERS, no hubo un aumento en el riesgo de cáncer de cuello uterino con la THM. [A]
- Los estudios de cohortes a largo plazo no han mostrado ningún aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino con la THM. [B]

Cánceres del tracto digestivo superior

Cáncer hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad maligna poco común y hay pocos estudios analizando asociaciones con la THM. El análisis de los resultados de estudios casos-controles de Italia comunicó un OR de 0,2 (IC del 95%: 0,1-0,8) para mujeres que fueron alguna vez usuarias ($n = 3$) en comparación con nunca usuarias (controles basados en el hospital, $n = 102$)¹. <2+> Sin embargo, un estudio reciente con datos agrupados de 11 cohortes de los EE.UU. que evaluaban 800.000 mujeres no encontró efecto de la THM de manera global o cuando se analiza por la edad de la menopausia natural, uso actual o pasado, el tipo de hormona y la duración de exposición². <2+> Sin embargo, los investigadores descubrieron que la ooforectomía bilateral se asoció con un aumento significativo del riesgo de CHC (HR 2,67; IC del 95%: 1,22-5,85). Además, las asociaciones positivas previas desaparecerían si se ajustaba el análisis adecuadamente para la ooforectomía.

Mensajes clave

- No existe una asociación clara entre el uso de THM y CHC. [C]
- La ooforectomía bilateral podría estar asociada a riesgo aumentado de CHC. [C].

Cáncer gástrico, esofágico y de la vesícula biliar

En un estudio prospectivo observacional de Shanghai, China, con solo 2,1% de personas-año siendo mujeres posmenopáusicas expuestas a

THM, se comunicó que la incidencia de cáncer gástrico en este subgrupo fue similar a la de las no usuarias³. <2+> Curiosamente, el estudio también encontró que a mayor tiempo desde el inicio de la menopausia y menos años de fertilidad se asociaron a un mayor riesgo de cáncer gástrico, aspecto que estaría en concordancia con estudios previos demostrando un efecto protector de la THM en poblaciones con tasas mayores de uso de hormonas. Un estudio anidado de casos y controles del Reino Unido demostró que el uso de THM (OR 0,56; IC del 95%: 0,33-0,96), así como el uso previo (OR 0,25; IC del 95%: 0,09-0,70), se asocian a menor riesgo de cáncer gástrico⁴. <2-> Además un meta-análisis de siete estudios observacionales (cohortes y de casos y controles) señaló la misma asociación⁵: al comparar alguna vez usuarias con las que nunca usaron THM se demostró una reducción significativa en el riesgo de cáncer gástrico (RR 0,77; IC del 95%: 0,64-0,92). <2++>

Aunque las diferencias de género en cuanto a la susceptibilidad para desarrollar cáncer de esófago sugieren un papel de los estrógenos, hay pocos estudios que evalúen los posibles vínculos con la THM. La base de datos de Lindblad y colaboradores incluyó 299 pacientes con cáncer de esófago, en las que no se detectó asociación entre el riesgo tumoral y THM (OR 1,17; IC del 95%: 0,41-3,32)⁴. <2-> Sin embargo, un meta-análisis de ocho estudios de cohorte de varios tipos mostró un efecto beneficioso de la THM, con una reducción del 28% en el riesgo grupal en las usuarias de hormonas (RR 0,72; IC del 95%: 0,60-0,86)⁶. <2++>

Aunque se sabe que la tasa de enfermedad de la vesícula biliar puede ser incluso un 50% mayor en mujeres usuarias de THM oral, hay pocos estudios que informen sobre una asociación con el cáncer de vesícula biliar. Solo un estudio de Italia señaló un mayor riesgo para aquellas que alguna vez habían utilizado THM (OR 3,2; IC del 95%: 1,1-9,3) y la tasa mostró una tendencia al alza a mayor duración del uso⁷. <2->

Mensajes clave

- Existen pocos estudios buenos que examinen el vínculo entre los cánceres del

tracto gastrointestinal superior, la menopausia y la THM.

- La THM podría asociarse a un riesgo reducido de cáncer gástrico. [C]

Bibliografía

Sistema nervioso central

1. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90-8.
2. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health* 2011;7:81-93.
3. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, *et al.* Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833.
4. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, *et al.* Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1429-36 68.
5. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572-9.
6. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802-10.
7. Resnick SM, Espeland MA, An Y, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152-61.
8. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, *et al.* Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945-50.
9. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232-9.
10. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a

- randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007-15.
11. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99-106.
 12. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485-512.
 13. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489-99.
 14. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
 15. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031-9.
 16. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-5.
 17. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163-9 .
 18. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846-52.
 19. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207-13.
 20. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:683-90.
 21. Henderson VW, Ala T, Sainani KL, et al. Raloxifene for women with Alzheimer disease: A randomized controlled pilot trial. *Neurology* 2015;85:1937-44.
 22. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65-74 69.
 23. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841-8.
 24. Büchtemann D, Luppä M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S. Incidence of late-life depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:172-9.
 25. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322-30.
 26. Schmidt PJ, Nieman L, Danace au MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.
 27. Soares CD, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34.
 28. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824-30.
 29. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003;43:470-8
 30. Christianson MS, Mensah VA, Shen W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas* 2015;80:133-9.
 31. Wang P, Li J, Qiu S, Wen H, Du J. Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta-analysis of 14 observational studies. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2015;11:59-66.
 32. Parkinson Study Group POETRY Investigators. A randomized pilot trial of

estrogen replacement therapy in postmenopausal women with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:757-60.

33. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, *et al.* Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447-51.

Cáncer de mama

1. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.*; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
2. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-15.
3. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, *et al.* The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
4. Bakken K, Fournier A, Lund E, *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144-56.
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
6. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, *et al.*; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684-92 70.
8. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476-86.

9. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, *et al.* Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-32.
10. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, *et al.* Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717-22.
11. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, *et al.*; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46.
12. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, *et al.* Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016.
13. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65-73.

Seguridad endometrial y hemorragia genital

1. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799-816.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin no. 128. *Obstet Gynecol* 2012;120:197-206.
3. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
4. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 1213-23.
5. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, *et al.* Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.

6. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000402.
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.
8. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
9. Allen N, Tsilidis K, Key T, *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-403 71.
10. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060-6.
11. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018-24.
12. Stovall DW, Utian WH, Gass ML, *et al.* The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510-17.
13. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. Scandinavian Long Cycle Study Group. *Maturitas* 1999;32:161-70.
14. Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, Mattila L, Mustonen M. No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle estrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc* 2004;10:9-13.
15. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-403.
16. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, *et al.* Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-18.
17. Clarke MJ. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000486.
18. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95-103.
19. Ronkin S, Northington R, Baracat E, *et al.* Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397-404.
20. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36-43.
21. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O; Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173-82.
22. Goldstein SR, Neven P, Cummings S, *et al.* Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecologic outcomes. *Menopause* 2011;18:17-22.

Cáncer de ovario

1. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.*; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-72.
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835-42.
3. Gompel A, Burger H. A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2015;18:376-8 72.

Cáncer de pulmón

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Møller B, Leadbetter S. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer* 2015;121:1827-37.
3. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, *et al.* Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305-14.
4. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, *et al.* Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE study. *Int J Cancer* 2013;132:2630-9.
5. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer - systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198-204.
6. Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, *et al.* Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk: results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:560-4.
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-21.
8. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-51.
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
10. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, *et al.* Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: the Women's Health Initiative studies. *J Thorac Oncol* 2015;10:1004-13.

Cáncer colorrectal

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490-502.

2. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, *et al.* Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705-12.
3. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
6. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1531-7.
7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68, 73.
8. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, *et al.* Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol* 2012;27:439-52.
9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, *et al.* The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.

Cáncer cervical

1. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/uk-cervical-cancer-incidence-statistics> (section reviewed 11(06/2014).
2. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:87-107.
3. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, *et al.* Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a

randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410-19.

4. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, *et al.* The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000;133:942-50.
5. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537-43.

Cánceres del tracto digestivo superior

1. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408-12.
2. McGlynn KA, Sahasrabudde VV, Campbell PT, *et al.* Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the

Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl):1266-72.

3. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, *et al.* Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007;56:1671-7.
4. Lindblad M, García Rodríguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94:136-41.
5. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:20-38.
6. Wang BJ, Zhang B, Yan SS, *et al.* Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2015 Mar 23. Epub ahead of print .
7. Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:762-3.

Prevalencia de síntomas menopáusicos, dislipidemias y problemas sexuales en mujeres menopáusicas de Medellín, Colombia

BEATRIZ SIERRA LONDOÑO*, MARTHA CECILIA ECHEVERRI RAMÍREZ**,
GERMÁN RAIGOSA LONDOÑO***

Resumen

Introducción. Dada la importancia de conocer la prevalencia de trastornos menopáusicos en la población, decidimos investigar la prevalencia de síntomas menopáusicos y factores de riesgo cardiovascular en la población de mujeres climatéricas en Medellín, Colombia.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo de corte transversal en mujeres en condición menopáusica.

Se utilizó el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) y el Menopause Rating Scale (MRS). Se hicieron preguntas sobre estilo de vida y antecedentes médicos. Se realizó toma de presión arterial, peso, talla, perímetro abdominal y mediciones de colesterol total, HDL, triglicéridos, glicemia, estradiol y FSH.

Resultados. Se tomaron 275 encuestas. La edad promedio fue de 57,3 años. El 12% usaban terapia de reemplazo hormonal. Los síntomas más prevalentes fueron agotamiento, sofocos y trastornos del sueño. En sexualidad el 51,3% tenían puntajes bajos en el IFSF y el 61,1% relataron bajo deseo sexual.

Las dislipidemias más frecuentes fueron el colesterol total alto (76,4%) y los niveles bajos de HDL (45,2%). Cumplían criterios del ATP III (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) para síndrome metabólico un 39,3% y no se encontró en ellas una mayor incidencia de síntomas menopáusicos.

Conclusiones Esta investigación se basa en una muestra en su mayoría no clínica y con representación de diferentes estratos sociales y niveles educativos. Este es el primer reporte de la prevalencia de síntomas menopáusicos y de factores de riesgo metabólico en mujeres menopáusicas en la ciudad de Medellín.

Palabras clave: Menopausia, síndrome metabólico, dislipidemia, síntomas menopáusicos, factores de riesgo cardiovascular.

Abstract

Introduction: We wanted to find the prevalence of menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in middle aged women in Medellín, Colombia.

* Ginecóloga, Asomenopausia, Antioquia.

** Psicóloga-Sexóloga, Sexualidad y Género

*** Ginecólogo

Correspondencia:

Beatriz Sierra Londoño. Correo electrónico: aransierra@une.net.co

Apoyo económico de Asomenopausia, Capítulo Antioquia, para pruebas de laboratorio

Materials and methods: This was a descriptive transverse study in menopausal women. We used the Female Sexual Function Index (FSFI) and the Menopausal Rating Scale (MRS) plus questions regarding medical conditions and life style. Height, weight, blood pressure, waist circumference were recorded and blood samples for total cholesterol, HDL, triglycerides, fasting glucose, estradiol and FSH were drawn.

Results: The questionnaire was answered by 275 women. The average age was 57.3 years. Only 12% were using hormone replacement therapy (HRT). The most common symptoms were tiredness, hot flushes and sleep disorders. In their sexuality 51.3% had low FSFI scores suggestive of sexual problems and, 61.1% reported low sexual desire.

The most common lipid disorders were high Total cholesterol levels (76.4%) and low HDL (45.2%). Only 39.3% fulfilled the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria for Metabolic Syndrome. No relationship was found between metabolic syndrome and menopausal symptoms.

Conclusion: Based on a non-clinical sample of menopausal women, this is the first report on the prevalence of menopausal symptoms and metabolic risk factors in Medellín, Colombia.

Key words: Menopause, dyslipidemia, metabolic syndrome, menopausal symptoms, cardiovascular risk factors.

Introducción

La población mundial está envejeciendo y cada año millones de mujeres entran en la etapa de transición del climaterio^{1,2}. En Colombia, el DANE calcula que las mujeres de 50 a 64 años pasarán de cerca de 1,8 millones en el año 2000 a casi 4 millones en el 2020³. El climaterio se acompaña de cambios endocrinos y metabólicos que se reflejan en alteraciones en los factores de riesgo cardiovascular^{4,5} y una serie de síntomas neurovegetativos, psicosomáticos y urogenitales que influyen en la salud y la calidad de vida.^{6,7}

El proceso parece ser distinto para diferentes personas y para diferentes poblaciones, posiblemente modulado por factores genéticos y étnicos,^{8,9} pero también por factores socio-culturales¹⁰.

Para los médicos es importante conocer cuáles son los trastornos más prevalentes en la población de pacientes que atienden, para enfocar su interrogatorio y sus intervenciones preventivas en ellos. Por este motivo decidimos investigar la prevalencia de síntomas menopáusicos y factores de riesgo cardiovascular en nuestra población de mujeres climatéricas en Medellín, Colombia.

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal en población en su mayoría no clínica de mujeres menopáusicas. El estudio fue aprobado por Asomenopausia, Antioquia.

Se utilizó como criterio de inclusión, el estado menopáusico, el cual se estableció por amenorrea igual o mayor de 1 año en mujeres no histerectomizadas y en histerectomizadas por valores de FSH mayores de 40 mUI/ml. Se excluyeron mujeres con histerectomía y FSH <40 mUI/ml o mujeres con amenorreas menores de 12 meses.

Desde marzo de 2014 hasta diciembre de 2015, se reclutaron mujeres asistentes a conferencias sobre menopausia organizadas por Asomenopausia, capítulo Antioquia, provenientes de diferentes estratos socioeconómicos. También se reclutaron directamente en diferentes barrios de Medellín, especialmente en grupos de la tercera edad. Por último, se les pidió participar a mujeres menopáusicas que acompañaban pacientes en consulta médica y otras en su control periódico anual.

Uno de los autores (MCE) estuvo en todos los grupos informando sobre el objetivo del estudio,

explicando el instrumento y contestando las preguntas. A las personas así informadas se les pidió su consentimiento para aplicarles el cuestionario y para usar esta información en publicaciones científicas. Las personas que participaron lo hicieron voluntariamente, sin ningún tipo de presión o estímulo económico. No se recolectó ningún tipo de información que pudiera usarse para identificar las personas individualmente y las encuestas usaban un código numérico de 9 dígitos. La encuesta incluía un cuestionario de autoevaluación, el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF)¹¹. El IFSF es un cuestionario autoadministrado de preguntas enfocadas en la sexualidad, en las áreas de deseo, excitación, orgasmo, lubricación y dolor percibidos durante la actividad sexual en las últimas 4 semanas. Para este estudio se utilizó la versión corta, el IFSF-6¹². Un puntaje menor a 19 se considera indicativo de problemas sexuales.

Para evaluar los síntomas menopáusicos se utilizó un cuestionario estructurado y validado sobre síntomas menopáusicos, el Menopause Rating Scale en español (MRS)¹³, el cual ha sido traducido a 25 idiomas y utilizado desde el año 1992.

Además se realizaron preguntas sobre actividad física, utilización de tabaco, terapia de reemplazo hormonal, histerectomía, antecedentes personales de enfermedades crónicas, uso de medicamentos, fecha de última menstruación, número de hijos, si tiene pareja estable, nivel de educación y estrato socioeconómico de acuerdo a factura de servicios públicos.

Se realizó toma de presión arterial, peso, talla y perímetro abdominal y se entregó una solicitud de exámenes de laboratorio con el mismo código de 9 dígitos de la encuesta con el objetivo de anonimizar los resultados. Las pruebas solicitadas fueron colesterol total, HDL, triglicéridos, glicemia, estradiol, FSH y DHEAS. El laboratorio que procesó todas las muestras no recogió ninguna información que pudiera identificar a las personas (solo el código de 9 dígitos) y exigía que las personas estuvieran en ayuno. Las personas podían acceder a sus resultados de laboratorio individuales utilizando su código. Siguiendo los criterios de la CIOMS/OMS en sus Guías Éticas Internacionales para Estudios Epidemiológicos del 2008, consideramos que la toma de muestras

sanguíneas y las mediciones antropométricas no constituían intervenciones en el sentido técnico de metodología de investigación debido a que no estaban «encaminadas a producir un efecto en los sujetos».¹⁴

Resultados

Se aplicaron 328 encuestas de las cuales se tomaron 275 que eran de mujeres que estaban en menopausia de acuerdo a criterios definidos. El 78,8 % de las encuestas fueron obtenidas en población no clínica. El 21,2 % restante se obtuvo de mujeres que acompañaban a otras personas a consulta o de mujeres sanas que asistían a su control anual.

Los datos demográficos se encuentran en la tabla 1. La edad promedio de las mujeres en el momento de la encuesta fue de 57,3 años, con rango de 46 a 59 años. Había un número similar de mujeres de todos los estratos sociales. Estaban representados niveles educativos diversos. El 61,5% tenían pareja y el 86,4% habían tenido hijos.

Solo el 12% usaban terapia de reemplazo hormonal.

Respecto a los síntomas menopáusicos reportados en la escala MRS (tabla 2), el más prevalente fue el agotamiento (76,2%), seguido de cerca por los sofocos (72,4%) y los trastornos del sueño (70,6%). Sin embargo, el síntoma que se presentaba con mayor severidad fueron los sofocos. El 50 % de las mujeres relataba tener síntomas osteomusculares severos y moderados. El 42,5% reportaban resequeadad vaginal severa y moderada y el 38,8% problemas sexuales de similar intensidad. Otros síntomas reportados frecuentemente fueron la irritabilidad y problemas de estado de ánimo con el 69,6 % y 64,5 % respectivamente.

Respecto a la sexualidad, el 51,3% de las encuestadas tenían puntajes bajos en el IFSF, indicativos de problemas sexuales, y el 48,2% tenían puntajes bajos en el dominio del deseo. El 46,2% de las mujeres reportaron dispareunia siempre o casi siempre. El 58,9% (162) de las mujeres no tenían actividad sexual; la causa más frecuente fue la ausencia de pareja (47,4%), seguida de falta de deseo de ella (32,7%) o de la pareja (19,9%), como lo vemos en la tabla 3.

Tabla 1. Datos demográficos de la muestra

Edad promedio (de)**	57,3 (6)	
Edad de menopausia Promedio (de)	50,8 (2,7)	
	Número	%*
Estrato socio-económico	220	
1 o 2	72	32,4
3 o 4	84	37,8
5 o 6	66	29,7
Nivel educativo	265	
Primaria	92	34,7
Secundaria	53	20
Superior	120	45,2
Con pareja estable	163/265	61,5
Hijos	229/265	86,4
Histerectomía	77/273	28,2
Ooforectomía	34/272	12,5
Terapia de reemplazo hormonal	33/275	12
Hipertensión	71/273	26
Hipotiroidismo	38/273	13,9
Fuma	20/274	7,3
Ejercicio 2 o más/sem	169/273	61,9

* % = número de personas con la condición sobre número de personas que contestaron la pregunta x 100

** de = desviación estándar

Tabla 2. Prevalencia y severidad de síntomas menopáusicos*

Síntoma	Porcentaje total	Intensidad (porcentajes)		
		Severo/muy severo	Moderado	Leve
Somato-vegetativo				
Molestias del corazón	36,2	4,4	12,8%	19,0%
Sofocos	72,4	26,4	23,0	23,0
Problemas de sueño	70,6	19,4	24,5	26,7
Osteomusculares	70,6	20,1	30,0	20,5
Psicológicos				
Agotamiento	76,2	16,1	31,5	28,6
Irritabilidad	69,6	12,9	27,8	28,9
Estado de ánimo	64,5	12,0	31,3	21,2
Ansiedad	69,50	5,60	8,40	55,50
Genitourinario				
Resequedad vaginal	58,6	20,9	21,6	16,1
Problemas sexuales	53,4	19,4	19,4	14,6
Urinarios	47,6	9,9	17,2	20,5

* Utilizando escala Menopause Rating Scale, MRS, tomada de www.menopause-rating-scale.info

Tabla 3. Sexualidad

Problemas de deseo	168	61,1%
Sin actividad sexual	162	58,9%
Sin pareja	74/156	47,4%
Ella no desea	51/156	32,7%
Pareja no está/no desea	31/162	19,9%
Con actividad sexual	113	41,1%
Puntaje IFSF-6 < 19 (problemas sexuales)*	58	51,30%

* Utilizando cuestionario FSFI tomado de www.fsf-questionnaire.com

Un 76,4 % de las mujeres examinadas presentaban niveles de colesterol total mayores de 200 mg/dl, siendo esta la dislipidemia más frecuentemente encontrada y los niveles bajos de HDL la segunda en frecuencia con 45,2%. Cumplían criterios del ATP III para síndrome metabólico un 39,3% de las mujeres incluidas en el estudio (tabla 4).

En el análisis bivariado no se encontró asociación entre niveles de triglicéridos mayores de 150 mg/dl y la presencia de los síntomas menopáusicos, excepto problemas de irritabilidad (29,4% vs. 45,9%). Esta diferencia es estadísticamente significativa, siendo menos frecuentes los problemas de irritabilidad en las

Tabla 4. Estado metabólico

Colesterol total > 200 mg/dl	76,4%
HDL < 50 mg/dl	45,2%
Triglicéridos > 150 mg/dl	40,7%
Glicemia > 100 mg/dl	27,3%
Circunferencia abdominal > 88 cm	52,9%
PA sistólica > 130 mm Hg	46,9%
Síndrome metabólico*	39,3%

*Criterios ATP III

personas que tenían triglicéridos más altos (tabla 5).

Así mismo no se encontró diferencia en la presencia de síntomas menopáusicos cuando se

Tabla 5. Hipertrigliceridemia y síntomas menopáusicos*

Triglicéridos	>150mg/dl (# 68)<150mg/dl (# 98)			
	# (%)	# (%)	p	OR (IC)**
Muy severos, severos o moderados				
Problemas sexuales	25 (36,8)	46 (46,9)	0,19	0,65 (0,34-1,27)
Problemas de vagina	26 (38,2)	47 (48,9)	0,21	0,67 (0,35-1,26)
Problemas vejiga	22 (32,4)	26 (26,5)	0,3	1,3 (0,67-2,6)
Problemas de ánimo	29 (42,6)	40 (40,8)	0,8	1,1 (0,58-2)
Problemas de irritabilidad	20 (29,4)	45 (45,9)	0,03	0,5 (0,25-0,95)
Problemas de agotamiento	32 (47)	48 (49)	0,8	0,92 (0,5-1,7)
Problemas de ansiedad	44 (64,7)	68 (69,4)	0,5	0,8 (0,4-1,6)
Problemas musculares	37 (54,4)	41 (41,8)	0,11	1,6 (0,88-3,0)
Problemas de corazón	11 (16,2)	12 (12,2)	0,47	1,4 (0,57-3,3)
Problemas de sueño	31 (45,6)	40 (40,8)	0,54	1,2 (0,65-2,26)
Fogajes	37 (54,4)	49 (5,0)	0,57	1,2 (0,64-2,2)

* Cuestionario = Menopause Rating Scale tomado de www.menopause-rating-scale.info

** OR = odds ratio IC = intervalo de confianza

tenía HDL alta o baja (punto de corte 50mg/dl), tabla 6. La glicemia en ayunas alta, mayor de 100 mg/dl (tabla 7), tuvo asociación significativa con problemas de agotamiento y de ánimo, únicamente.

Las personas que cumplían los criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico no presentaban mayor incidencia de síntomas menopáusicos que las que no lo cumplían.

Discusión

Una fortaleza de esta investigación es que se basa en una muestra en su mayoría no clínica y con representación de diferentes estratos sociales. También están representados todos los niveles educativos.

En los síntomas menopáusicos, son altamente prevalentes los somato-vegetativos y los

Tabla 6. HDL y síntomas menopáusicos*

HDL	< 50 mg/dl (#75)		>50 mg/dl (#89)	
Muy severos, severos o moderados	# (%)	# (%)	p	OR (IC)**
Problemas sexuales	28 (37,3)	37 (41,5)	0,7	0,8 (0,4-1,6)
Problemas de vagina	30 (40)	42 (47,1)	0,35	0,7 (0,4-1,6)
Problemas vejiga	20 (26,7)	25 (28)	0,83	0,9 (0,6-1,8)
Problemas de ánimo	32 (42,7)	35 (39,3)	0,66	1,1 (0,6-2)
Problemas de irritabilidad	27 (36)	37 (41,5)	0,46	0,8 (0,4-1,4)
Problemas de ansiedad	8 (11,1)	12 (13,5)	0,5	0,7 (0,3-2)
Problemas de agotamiento	36 (48)	43 (48,3)	0,96	1 (0,5-1,8)
Problemas musculares	36 (48)	41 (46)	0,8	1 (0,6-2)
Problemas de corazón	12 (16)	10 (11,2)	0,37	1,5 (0,6-3,7)
Problemas de sueño	33 (44)	35 (39,3)	0,54	1,2 (0,6-2,2)
Sofocos	36 (48)	48 (53,9)	0,44	0,8 (0,4-1,4)

* Cuestionario = Menopause Rating Scale tomada de www.menopause-rating-scale.info ** OR = odds ratio IC = intervalo de confianza.

Tabla 7. Glicemia y síntomas menopáusicos*

Glicemia	> 100 (# 45)	< 100 (#118)	p	OR (IC)
MRS (Ms, Se, Mo)	# (%)			
Problemas sexuales	16 (35,6)	50 (42,4)	0,42	0,7 (0,3-1,6)
Problemas de vagina	20 (44,4)	52 (44,1)	0,96	1 (0,5-2)
Problemas vejiga	11 (24,4)	34 (28,8)	0,79	(0,3-1,7)
Problemas de agotamiento	28 (62,2)	51 (43,2)	0,03	2,1 (1,07-4,3)
Problemas de ánimo	24 (53,3)	42 (35,6)	0,04	1,9 (1-3,9)
Problemas de irritabilidad	17 (37,7)	47 (39,8)	0,81	0,9 (0,4-1,8)
Problemas de ansiedad	8 (17,7)	9 (7,6)	0,06	2,6 (0,9-7,2)
Sofocos	25 (55,6)	58 (49,2)	0,46	1,2 (0,6-2,5)
Problemas musculares	26 (57,8)	49 (41,5)	0,06	1,9(0,9-3,8)
Problemas de corazón	5 (11,1)	16 (13,6)	0,6	0,7 (0,3-2,3)
Problemas de sueño	21 (46,6)	47 (39,8)	0,42	1,3 (0,6-2,6)

*Escala Menopause Rating Scale tomada de www.menopause-rating-scale.info

sicológicos más que los genitourinarios. La prevalencia de las quejas cardiovasculares de 36,2% fue similar a la reportada por Monterrosa¹⁵ en la región Caribe de Colombia (38,8% en afrocolombianas y 26% en no afrocolombianas). El mismo autor encontró una prevalencia de quejas osteomusculares de 77% comparada con 70,6% en nuestra muestra. La prevalencia encontrada de síndrome metabólico en Medellín de 39,3% es similar a la de Cali de 31,9%, reportada por Gómez¹⁶ en el 2005, pero diferente a la reportada por Royer¹⁷ para Bogotá, de 46,3%, en 2007. Hay que resaltar que la población estudiada en Bogotá era en promedio un poco mayor y usaba menos terapia de reemplazo hormonal.

Un reporte por Suárez y col.¹⁸, en 1995, de prevalencia de dislipidemias en 4 ciudades colombianas, Pasto, San Andrés, Neiva y Montería, encontró en mujeres mayores de 50 años, una prevalencia de colesterol total alto de 46%, y de hipertrigliceridemia de 23,6%. Esto fue en una muestra aparentemente no clínica. Nuestro hallazgo, 10 años después, de una prevalencia de hipercolesterolemia de 76,4% y de hipertrigliceridemia de 40,7%, podría reflejar no solo diferencias poblacionales o de tecnología de laboratorio sino también la evolución hacia la obesidad y el riesgo cardiovascular en nuestra población.

La conjunción de factores de riesgo cardiovascular, denominada síndrome metabólico, tuvo una prevalencia de 39,3%, pero la presencia de cada uno de los factores de riesgo osciló entre el 40% y el 76%, exceptuando la hiperglicemia con solo 27,3%. En un estudio de prevalencia y factores de riesgo de Síndrome Metabólico realizado en Medellín en los años 2008 a 2010¹⁹, sobre población general, se encontró una prevalencia del síndrome del 39,3% y en personas de 55 a 64 años (hombres y mujeres) la prevalencia era de 46,9%.

Exceptuando la hipertrigliceridemia y la irritabilidad y también la hiperglicemia y el agotamiento y los problemas de ánimo, no se encontraron asociaciones significativas entre los factores de riesgo cardiovascular y la sintomatología menopáusica. Estos últimos hallazgos son susceptibles de otros estudios con mayor número de individuos.

Las cifras que reportamos de los indicadores de riesgo cardiovascular sirven para alertar al médico que atiende esta población para dedicar tiempo a educar y motivar a hacer cambios de estilo de vida que disminuyan el riesgo cardiovascular^{20,21}.

Este es el primer reporte de la prevalencia de síntomas menopáusicos y de factores de riesgo metabólico en mujeres menopáusicas en la ciudad de Medellín.

Bibliografía

- 1 Fried LP, Epidemiology of Aging . *Epidemiol Rev.* 2000; 22(1): 95-106.
- 2 US Bureau of the Census. Population Projections of the United States by Age, Sex, Race and Hispanic Origin: 2014 to 2060. US Bureau of the Census, Current Population Reports. <http://www.census.gov/population/projections/data/national/2014.html>. Acceso mayo 2015.
- 3 DANE. *Proyecciones de población*, <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/proyecciones-de-poblacion>. Acceso mayo 2015.
- 4 Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med.* 1984; 76: 4-12.
- 5 Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P, MD. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease. A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation.* 1999; 99: 1165-117.
- 6 Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307: 836.
- 7 Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, Davis SR. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability. *Maturitas.* 2016 May; 87: 33-39.
- 8 Im EO, Ham OK, Chee E, Chee W. Racial/Ethnic Differences in Cardiovascular Symptoms in Four Major Racial/Ethnic Groups of Midlife Women: A Secondary Analysis. *Women Health.* 2015; 55(5): 525-47.
- 9 Richard-Davis G, Wellons M. Racial and ethnic differences in the physiology and clinical

- symptoms of menopause. *Semin Reprod Med.* 2013 Sep; 31(5): 380-386.
- 10 Nappi RE, Krychman ML. The American-European difference in vulvar and vaginal atrophy views: a lesson from the REVIVE Survey. *Climacteric.* 2016 Apr 20: 1-4. [Epub ahead of print]
 - 11 Rosen RC, Brown C, Heinman J, Leiblum S, Meston CM et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Mar Therapy.* 2000 ; 26: 191-208. *J Sex Med* 2010; 7: 1139.
 - 12 Isidori AM, Pozza C, Esposito K, Giugliano D, Morano S et al. Development and Validation of a 6 item version of the Female Sexual Function Index (FSFI) as a Diagnostic Tool for Female Sexual Dysfunction.
 - 13 Schneider HPG, Heinemann LAJ, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM: The Menopause Rating Scale (MRS): Reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric* 2000; 3:59-64.
 14. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) /WHO. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. CIOMS Ginebra 2008.
 - 15 Monterrosa A1, Blumel JE, Chedraui P. Increased menopausal symptoms among Afro-Colombian women as assessed with the Menopause Rating Scale. *Maturitas.* 2008 Feb 20; 59(2): 182-190.
 - 16 Gómez G., Carvajal JA, Benavides JP. Síndrome metabólico en la menopausia. *Rev Col Menop.* 2005; 11(1).
 - 17 Royer M., Castelo-Branco C., Blumel JE, Chedraui PA. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEPATPIII): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007; 10: 164-170.
 - 18 Suárez MA, López de Mesa C, Suárez L, Urbano F, Newball F, Newball R, Ardila G, Martínez G. Prevalencia de dislipidemias en mujeres peri menopáusicas en 4 ciudades colombianas. *Revista Colombiana de Menopausia* 1995; 1(2).
 - 19 Dávila EP, Quintero MA, Orrego ML, Ford ES, Walke H, Arenas MM, Pratt M. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Medellín and surrounding municipalities, Colombia, 2008-2010. *Preven Med* 2013; 53: 30-34.
 - 20 Blümel JE1, Fica J, Chedraui P, Mezones-Holguín E, et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. *Menopause.* 2016 May; 23(5): 488-493.
 - 21 Carbonell-Baeza A, Soriano-Maldonado A, Gallo FJ, López del Amo MP, et al. Cost-effectiveness of an exercise intervention program in perimenopausal women: the Fitness League Against MENopause COst (FLAMENCO) randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2015 Jun 17; 15: 555.

Síndrome de ovario androgénico: Resistencia a la insulina y metformina

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, YULY NATALIA GUZMÁN YARA**

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico —SOP— fue inicialmente descrito por Irving F. Stein y Michel L. Leventhal en 1935. Se considera uno de los desórdenes endocrinológicos más frecuentes en las mujeres y es un conjunto de signos y síntomas en los que se requiere una definición precisa debido a las implicaciones clínicas que posee este síndrome^{1,2}. En 1983, Kenneth Ryan encuentra una relación entre la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo, asociado con un aumento de la resistencia a la insulina.

El SOP es un desorden de exceso de andrógenos en la mujer y el diagnóstico se debe establecer con la evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo.

El hecho de que todos los pacientes con poliquistosis ovárica no tiene el SOP y que ovarios no poliquísticos se puedan incluir en el SOP ha generado controversia hasta en el nombre: se ha llamado síndrome de Stein Leventhal (1935), síndrome de ovario poliquístico, síndrome de ovario poliquístico androgénico, enfermedad ovárica poliquística, anovulación crónica hiperandrogénica y síndrome de ovario androgénico.

Definición

El síndrome se caracteriza por la existencia de anovulación crónica asociada a hiperandrogenismo, que se pone de manifiesto por el exceso de andrógenos ováricos suprarrenales circulan-

tes y por la presencia de signos de hirsutismo y acné³; también puede presentarse clínicamente como subfertilidad².

Los criterios diagnósticos propuestos por el NIH —Instituto Nacional de Salud— fueron la presencia de hiperandrogenismo y la anovulación crónica, con exclusión de otras causas específicas que podrían presentar estos mismos componentes; por ejemplo, hiperprolactinemia, enfermedad tiroidea, tumores productores de andrógenos e hiperplasia/disfunción adrenal¹.

Según la definición dada por ESHRE/ASMR (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología/Sociedad Americana de Medicina Reproductiva) en el consenso en Rotterdam en 2003¹, el SOP se diagnostica cuando al menos dos de los tres siguientes hallazgos están presentes:

1. Oligo o anovulación.
2. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo.
3. Ovarios poliquísticos en la ecografía o la inspección directa (los criterios de ultrasonido para definir ovarios poliquísticos son la presencia de 12 o más quistes ováricos subcapsulares con un diámetro de menos de 10 mm o un aumento en el volumen de ovario de más de 10 ml³).

La Sociedad de Exceso de Andrógenos indicó en el 2006², que el síndrome debe ser considerado un desorden de la biosíntesis, es decir, en la utilización y/o el metabolismo de los andrógenos, donde estos están aumentados; así

* Ginecologo endocrinologo. Profesor titular y distinguido, Universidad del Valle.

** Residente Obstetricia y Ginecología. Tercer año. Universidad Surcolombiana de Neiva USCO. Rotante por la Clínica de Endocrinología Ginecológica, departamento OB-GIN. Universidad del Valle.

mismo, los tres criterios definidos son los enumerados a continuación:

1. Los signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
2. Disfunción ovárica (la oligoanovulación y/o la morfología de ovario poliquístico).
3. La exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.

Debido a que no sería necesaria la presencia de visualización ecográfica de quistes ováricos y adicionalmente la importancia fisiopatológica del hiperandrogenismo, desde 1984 propusimos el uso del término síndrome de ovario androgénico (SOA) en lugar de síndrome de ovario poliquístico, y es el que usaremos en este artículo⁴.

La prevalencia de este síndrome es de 5-10% de las mujeres. Esta patología afecta la vida de la mujer tempranamente, desde el inicio de su pubertad⁵, y en relación con su apariencia física. El metabolismo de carbohidratos tiene un importante impacto en la subfertilidad. El SOA es una patología de etiología multifactorial, que requiere un enfoque diagnóstico acucioso, para lograr un manejo farmacológico integral, no solo con anovulatorios, que es lo usado generalmente, sino con otros fármacos útiles de acuerdo al trastorno del perfil hormonal en la paciente. Por esto se realizará una revisión de la fisiopatología, el manejo del síndrome y específicamente de las indicaciones de la Metformina en el síndrome de ovario androgénico, por su acción de disminución del hiperandrogenismo y mejora de la resistencia a la insulina.

Fisiopatología

El SOA se hace evidente clínicamente durante la adolescencia. Existen evidencias de que el inicio de la enfermedad ocurriría durante la vida fetal y la niñez. Se nombran algunos factores o asociaciones para el desarrollo del síndrome durante la adolescencia, como por ejemplo: bajo peso al nacer, ganancia rápida de peso durante los primeros años de vida, pubarquia prematura asociada a adrenarquia, adiposidad central y signos de resistencia insulínica en la niñez⁵.

En el síndrome de ovario androgénico se evidencian tres tipos de alteraciones relaciona-

das entre sí: una disfunción neuroendocrina (hipersecreción de LH), un trastorno metabólico (resistencia insulínica e hiperinsulinemia) y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.

Alteración neuroendocrina

En 1970, Yen y cols. describieron un fenómeno fisiopatológico básico en el SOA al encontrar niveles elevados de LH, asociados con cambios en la frecuencia y amplitud de sus pulsos, lo que denominaron secreción inapropiada de gonadotropinas.

El síndrome se caracteriza por un aumento de la secreción de hormona luteinizante (LH) y una secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) dentro de parámetros normales o disminuida. En pacientes con SOA se ha visto un aumento de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que se refleja en un aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH².

Hasta el momento no se habrían identificado alteraciones en neurotransmisores causantes de estos cambios en secreciones de hormonas hipotalámicas e hipofisarias y según revisiones se trataría de una alteración tipo disfunción hipotalámica secundaria a los niveles anormales (elevados) de andrógenos, un estro persistente e hiperinsulinemia. El aumento tónico de estrógenos sensibiliza los receptores de LH hipofisarios a la GnRH y ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa en la FSH. Este último efecto es el causante de que el crecimiento folicular se detenga en diferentes etapas del desarrollo y sea la causa de la micropoliquistosis. Esta es la razón por la cual vemos que la micropoliquistosis puede desaparecer en estos pacientes cuando restablecen los mecanismos de ovulación.

Alteraciones metabólicas

Se evidencia una resistencia a la insulina (RI) periférica que se expresa por una hipersecreción de insulina⁶. Al presentarse esto, se promueve una mayor secreción de andrógenos producidos por el ovario y las glándulas suprarrenales con el consecuente aumento de estrógenos, lo cual a su vez estimula la secreción de LH y además disminuye la síntesis

hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), con lo cual aumenta los andrógenos en la forma libre, recordando que la forma libre de los andrógenos tiene mayor actividad biológica⁶.

La secreción aumentada de insulina se manifestaría desde la pubertad temprana y precede al hiperandrogenismo bioquímico⁷.

Se han descrito diversas teorías respecto al mecanismo por el cual se genera la resistencia insulínica en el síndrome de ovario androgénico; incluyendo mutaciones en receptores de insulina generando cambios en la señalización del receptor conocida como post receptor, y no en el receptor como tal; este síndrome es de etiología múltiple, con diferentes afectaciones a nivel genético y molecular.

En una población de pacientes con SOA se encontró⁷ que la mitad de las pacientes presentaba un defecto en la autofosforilación de la subunidad beta del receptor de insulina, el cual no se fosforila en residuos de tirosina, sino en residuos de serina, lo que detiene la señal; y en el otro 50%, el defecto podría estar en cualquier vía metabólica de la señalización de la insulina.

El síndrome de ovario androgénico tiene similitudes con relación a lo descrito en la diabetes mellitus tipo 2, la RI precede a la disminución de la tolerancia a la glucosa⁶ y su presentación y asociación con el SOA va entre el 20 y el 40%¹⁵.

Es importante mencionar que no todas las pacientes con SOA y RI desarrollarán una intolerancia a la glucosa y/o DM 2; en estos últimos casos debe presentarse otro tipo de eventos o factores desencadenantes, tales como predisposición genética, que generen disfunción de la células β -pancreáticas, llevando a falla pancreática, entre otros.

Aproximadamente un 25% de las pacientes con diagnóstico de SOA puede manifestarse sin resistencia insulínica, reconfirmándose su naturaleza multigénica compleja; en este caso no se heredan al mismo tiempo o no habrían mutaciones o cambios en genes relacionados con la resistencia a la insulina y los genes asociados a la disfunción reproductiva.

Alteración de la esteroidogénesis ovárica/suprarrenal

Es la disfunción principal en el síndrome y se caracteriza por una alteración de la biosíntesis de los andrógenos, recordando que en el ovario como en la glándula suprarrenal esta síntesis se realiza a través de una enzima denominada citocromo P450c17.

En pacientes con síndrome de ovario androgénico la actividad de esta enzima está aumentada, lo que lleva a una mayor producción de andrógenos ováricos y adrenales; la disfunción sería exclusiva del Síndrome de Ovario Androgénico al ser un evento en parte desencadenado por el exceso de LH y/o insulina, la cual potenciaría esta disfunción.

Además, debemos tener en cuenta que las pacientes con SOA que tienen el fenotipo androgénico tienen mayor cantidad de tejido adiposo, y es importante recordar que dicho tejido juega un papel fundamental en la fisiopatología del SOA, ya que tiene una función esteroidogénica intrínseca y es un tejido blanco para los andrógenos⁴.

El aumento de los andrógenos intraováricos altera el desarrollo de los folículos y, por ende, la etapa de la ovulación⁶.

El hiperandrogenismo adrenal funcional está presente en el 50 % de las mujeres con síndrome de ovario androgénico, y al medir niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona—DHEAS—se determina una elevación.

Como vemos, el hiperandrogenismo es la piedra angular y el factor común denominador del SOA. Y sabemos que los andrógenos en la mujer proceden de los ovarios (células de la teca) las glándulas suprarrenales (aumento de DHEAS por la capa fasciculada) y la grasa periférica (obesidad androgénica, resistencia a la insulina).

De acuerdo con lo anterior, hemos propuesto que el ovario androgénico sea primario (patología enzimática ovárica), secundario (patología suprarrenal, especialmente deficiencia de 21 hidroxilasa incompleta) y terciario (hiperandrogenismo por resistencia a la insulina).

Alteración de la foliculogénesis

El síndrome de ovario androgénico se caracteriza por un aumento de folículos preantrales y antrales pequeños y un mayor reclutamiento folicular, menor selección folicular, con un aumento en el crecimiento de dos a tres veces mayor comparándose con una población sana y con persistencia de folículos productores de andrógenos.

Lo anterior se asocia con una detención del proceso de selección folicular, lo que explicaría la alteración de la ovulación.

La hormona antimülleriana (HAM) es una glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia TGF β , producida en la mujer exclusivamente por las células de la granulosa. La hormona antimülleriana se utiliza como un marcador sérico de la reserva ovárica folicular.

Su concentración sérica es independiente de los pulsos de secreciones de las gonadotropinas y, por lo tanto, refleja la reserva ovárica en cualquier momento de la vida de la mujer.

Se ha visto que los niveles de HAM están bajos o no detectables en el hipogonadismo por falla ovárica prematura, normales en amenorrea por falla hipotalámica e hiperprolactinemia y elevados en el SOA.

Se ha encontrado una relación entre la micropoliquistosis ovárica y los niveles elevados de HAM¹³. Se propone ahora como un marcador de micropoliquistosis ovárica (mPO) y que se puede incluir como un factor del SOA, en reemplazo de la mPO determinada ecográficamente^{13,14}. En consideración a lo anterior, la propuesta en curso para definición de SOA y diagnóstico diferencial de anovulación hiper y normoandrogénica es la siguiente. Ver tabla 1 y gráfica 1.

Metformina y síndrome de ovario androgénico

La Metformina hace su aparición como agente antidiabético oral en Europa en 1957; alrededor de 1995 hace su ingreso a Estados Unidos, año en que aparecen estudios que demuestran que disminuye la resistencia a la insulina periférica.

Tabla 1. Definición del síndrome de ovario androgénico y diagnósticos diferenciales de hiperandrogenismo

Oligo Anovulación	Hiperandrogenismo-genemia	Ham 35pmol/L 5 ng/ml	Diagnóstico
R +	+		PCOS/SOA
+	-	+	PCOS/SOA
-	+	+	PCOS/SOA
-	-	+	mPCO
+	-	-	Anovulación idiopática
-	+	-	Hiperandrogenismo

SOA se considera un desorden de la biosíntesis, utilización y/o metabolismo de los andrógenos (estos están elevados); debe tener presencia de:

1. Los signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
2. Disfunción ovárica (oligoanovulación y/o la morfología de ovario poliquístico).
3. La exclusión de otras causas de hiperandrogenismo
 - Hiperprolactinemia
 - Enfermedad tiroidea
 - Tumores productores de andrógenos
 - Hiperplasia/disfunción adrenal

Gráfica 1. HAM en reemplazo de mPCO. R: definición de Rotterdam

Además de otros efectos benéficos en pacientes con SOA y obesidad, en algunas pacientes se ha demostrado que ocasiona pérdida de peso, lo cual es un aspecto clínico fundamental; además, disminuye la aparición de diabetes mellitus tipo 2² y síndrome metabólico; también se evidenció la disminución de los niveles de andrógenos circulantes y el restablecimiento de ciclos menstruales regulares y ciclos ovulatorios. Por consiguiente, mejoran los resultados de la fertilidad. Lo anterior es debido a que los niveles anormales de insulina afectan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario³, como también el uso de la glucosa en tejidos periféricos, tal como se explicó previamente.

Mecanismo de acción

Bioquímicamente, es encontrada como 1, 1 dimetil biguanida hidrocloreto, una biguanida usada en la actualidad para el manejo médico vía oral para diabetes mellitus tipo 2¹.

El mecanismo de acción exacto de la Metformina no se conoce por completo; sin embargo, la explicación por la cual la Metformina reduce la hiperglucemia es porque interfiere con la liberación hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, lo cual llevaría a una mayor captación de glucosa por parte del tejido adiposo (adipocitos) y el tejido muscular, teniendo entonces este medicamento función antihiperlipémica.

La Metformina modula la gluconeogénesis al originar el efecto supresor de la insulina e inhibir la estimulación dependiente del glucagón.

En las células musculares, incrementa la captación de glucosa (inducida por insulina), fomenta la síntesis de glucógeno (glucogénesis) y la oxidación de la glucosa, sin elevar la producción de lactato, mientras que en los adipocitos, estimula la lipogénesis, el transporte de glucosa y la oxidación de esta última.

No tendría actividad directa sobre las células beta del páncreas, de tal manera que los efectos del fármaco son resultado de sus mecanismos de acción en los tejidos periféricos; generando aumento de la unión de insulina a su receptor específico, favorece la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor y estimula la acti-

vidad de la enzima tirosina kinasa, además promueve la translocación de ciertos transportadores de glucosa (GLUT-1, GLUT-4).

Contraindicaciones y efectos secundarios de la metformina

El efecto adverso más temible de la Metformina es la acidosis láctica, cuya incidencia es muy baja: de apenas 3 por cada 1000.000 pacientes/año.

La Metformina está estrictamente contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o respiratoria avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva, coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. No se recomienda su uso en casos de pacientes con alcoholismo.

Por otro lado, se deberá administrar con precaución en enfermos de edad avanzada o muy debilitados o con patologías agudas que impliquen riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipotóxicos graves (choques, septicemias, infección urinaria, neumopatía).

La Metformina deberá ser suspendida, temporal o definitivamente, si aparece una sintomatología clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes y anemia avanzada.

Para reconocer el efecto adverso más grave debemos tener presente que los primeros síntomas de acidosis láctica son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aletargamiento. La paciente debe consultar al servicio médico de urgencias si aparecen uno o varios de dichos síntomas, y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentos fácilmente identificables (antibióticos, analgésicos, etc.)⁸.

La Metformina se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. La Metformina no es teratogénica en las ratas y las conejas, con dosis entre dos y seis veces (las utilizadas en la clínica). Además, parece ser que este fármaco no atraviesa la barrera placentaria.

La seguridad de la Metformina durante el embarazo ha sido evaluada con resultados sa-

tisfactorios, no se han visto anormalidades congénitas ni resultados fetales adversos¹.

La Metformina se excreta en la leche, alcanzando unos niveles similares a los que se obtienen en plasma. Debido al potencial para causar hipoglucemias en el lactante, no se recomienda durante la lactancia; sin embargo, se han evaluado efectos en el crecimiento y el desarrollo motor y social en infantes sin evidencia de resultados adversos cuando se administra Metformina durante los primeros meses de lactancia¹.

Manejo de infertilidad en soa y asociación con metformina

Previo a iniciar inducción de ovulación en pacientes infértiles, es importante evaluar las causas de infertilidad en pareja para identificar la posibilidad del manejo de alguna patología de base identificable o cambios en los estilos de vida.

Cuando se completa la evaluación acuciosa y el enfoque de la pareja infértil, determinando así mujeres normogonadotrópicas-normoprolactinélicas eutiroideas (con eje hipotálamo hipofisiario indemne) pero con posible disfunción ovárica secundaria a síndrome de ovario androgénico, el objetivo de la terapia es restablecer la ovulación normal (por medio del desarrollo monofolicular) usando medicamentos.

Dada la mejoría del SOA y la resistencia a la insulina lograda con la Metformina, se llevaron a cabo estudios que evalúan el efecto combinado de la Metformina con el citrato de Clomifeno para tratar la infertilidad en el SOA⁹⁻¹².

Los estudios realizados sugieren que la Metformina puede aumentar el número de ciclos ovulatorios y, cuando está asociado con Clomifeno, si se administra la Metformina aumenta aún más.

Teniendo en cuenta los estudios que tienen como población mujeres con infertilidad secundaria a anovulación y específicamente mujeres con síndrome de ovario androgénico, se demostró, comparando inducción de ovulación con citrato de Clomifeno, que la Metformina administrada sola es menos efectiva en inducir la ovulación.

Además, cuando se administra combinada con citrato de Clomifeno (como terapia adyuvante), aumenta la tasa de ovulación; sin embargo, no aumenta tasas de nacidos vivos².

Adicionalmente, se evidencia que en las pacientes con SOA que usan Metformina durante tres a seis meses y tienen tasas de ovulación de 60%, sin aumentar las tasas de embarazos, al utilizarse Metformina más citrato de Clomifeno durante el mismo periodo de tiempo, las tasas de ovulación fueron del 66% y las tasas de embarazo fueron del 34%.

Es de destacar que un hallazgo particular es que con la terapia adyuvante se aumentaba la tasa de nacidos vivos, en pacientes que tuvieran unas determinadas características en el grupo, tales como pacientes resistentes al Citrato de Clomifeno, definido como ausencia de ovulación luego de tres ciclos inducidos o uso de dosis máximas, y además obesas mórbidas³.

Dosificaciones de metformina

En los estudios se han utilizado dosis de 850 mg vía oral cada 8 horas; se presentan esquemas dirigidos a pacientes obesas con deseos reproductivos así:

1. Esquema de ejercicios y dieta para reducción de peso³, Metformina 6-12 meses y monitorización cada 6 a 8 semanas para determinar la ovulación al combinarse con Citrato de Clomifeno.
2. Previo al inicio de inductores de la ovulación tipo Citrato de Clomifeno, se inicia Metformina de 4 a 8 semanas.

La dosis inicial sería de 500 mg/día y se iría aumentando hasta llegar a una dosis diaria de 1500-2550 mg/día².

Uso de metformina y embarazo

Con relación a la pérdida gestacional temprana y el SOA se ha asociado un alto riesgo de aborto en el primer trimestre; algunos estudios han demostrado la efectividad de la Metformina disminuyendo las tasas de pérdida gestacional temprana en comparación con el uso de Citrato de Clomifeno.

Teniendo en cuenta las causas de aborto durante el primer trimestre, se encuentran como unas de las etiologías las condiciones protrombóticas; por ejemplo, se encuentra una elevación importante del factor inhibidor tipo 1 del activador plasminógeno —PAI— asociada a abortos; la Metformina promueve la regulación de los ciclos menstruales y, adicionalmente, los hace ovulatorios en las mujeres infértiles oligomenorreicas con SOA; adicionalmente, la Metformina reduce la actividad del PAI, disminuyendo los niveles de insulina y su resistencia.

En conclusión, la administración de Metformina reduciría la tasa de aborto de un 73% a 10%, utilizándose durante todo el embarazo, sin presentarse casos de teratogenicidad.

Resistencia a la insulina y acantosis nigricans

Ya hemos revisado la asociación de las mujeres con SOA y la IR provocando hiperinsulinemia compensatoria². Teniendo claro este concepto, debemos destacar la relación con un cambio notorio e incómodo entre las pacientes que cursan con síndrome de ovario androgénico; dichas mujeres pueden experimentar un aumento de la oleosidad de la piel, secundaria a la estimulación excesiva de la unidad pilosebácea, secundaria a la elevación de los niveles de andrógenos.

Ni el aumento de actividad de las glándulas sebáceas ni el aumento de la producción ovárica de andrógenos se asocian a la aparición de acné, así que esta manifestación no debe considerarse como parte del espectro de síntomas ni signos en piel del SOA.

En cambio, la acantosis nigricans se ha observado entre el 5% y el 50% de las mujeres hiperandrogénicas y se relaciona con la presencia y la gravedad de la hiperinsulinemia¹⁵.

La acantosis nigricans se caracteriza por la presencia de piel oscurecida; placas con sensación a la palpación de ser aterciopeladas, aparecen en la nuca del cuello, en las áreas intertriginosas del cuerpo, tales como los pliegues de la piel y en las superficies de presión como los nudillos y codos. Los cambios histológicos consisten en hiperqueratosis epi-

dérmica y proliferación de fibroblastos dérmicos. Importante mencionar que no hay evidencia de un aumento del número de melanocitos o depósito de melanina a pesar del aparente aumento de la pigmentación en piel (Figura 1).



Figura 1. Acanthosis nigricans en nudillos y ombligo. Insulina pre y pos 2 horas 75 g de glucosa 45 mUI-645 mUI, respectivamente.

El signo clínico de la acantosis nigricans se considera un indicador importante relacionado con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus en los adultos, además la normalidad de los niveles de insulinemia se asocia con una mejoría en el aspecto de las áreas oscuras, por lo que se requieren estudios a profundidad para comprobar su utilidad en el ámbito clínico.

Entre las mujeres con síndrome de ovario androgénico-poliquistico, la acantosis nigricans puede ser un marcador de mayor riesgo de anomalías metabólicas y endocrinas. Un estudio retrospectivo de 401 mujeres con sospecha de síndrome de ovario androgénico-poliquistico encontró que entre las mujeres que

cumplían los criterios diagnósticos de síndrome de ovario poliquístico, la presencia de acantosis nigricans se asocia con mayores tasas de niveles elevados de testosterona libre, resistencia a la insulina, dislipidemia y el aumento de índice de masa corporal¹⁷.

Para pacientes en las que la reversión de la causa subyacente de la acantosis nigricans no es posible o en las que el grado de mejoría no es satisfactorio o que desean acelerar la mejoría de la apariencia estética de las lesiones, las terapias tópicas que normalizan la proliferación epidérmica, como los retinoides tópicos de actualidad y análogos de la vitamina D, pueden ser beneficiosas. Los retinoides sistémicos también se han utilizado para esta indicación, pero no están indicados para el tratamiento de la mayoría de los pacientes.

Esquemas de tratamiento con tretinoín 0,1% gel aplicado en áreas de acantosis nigricans por dos semanas, crema o loción de lactato de amonio al 12% un par de meses y una triple combinación de crema conteniendo tretinoín 0,05%, hidroquinona 4%, y acetónido de fluocinolona al 0,01% aplicada a diario por un mes han sido usados efectivamente, aunque con resultados inconsistentes en pacientes con acantosis nigricans (Figura 2).

Conclusiones

El síndrome de ovario androgénico es una enfermedad muy frecuente en adolescentes y mujeres adultas manifestada por síntomas y signos androgénicos, asociada en un porcentaje importante de casos con resistencia a la insulina.

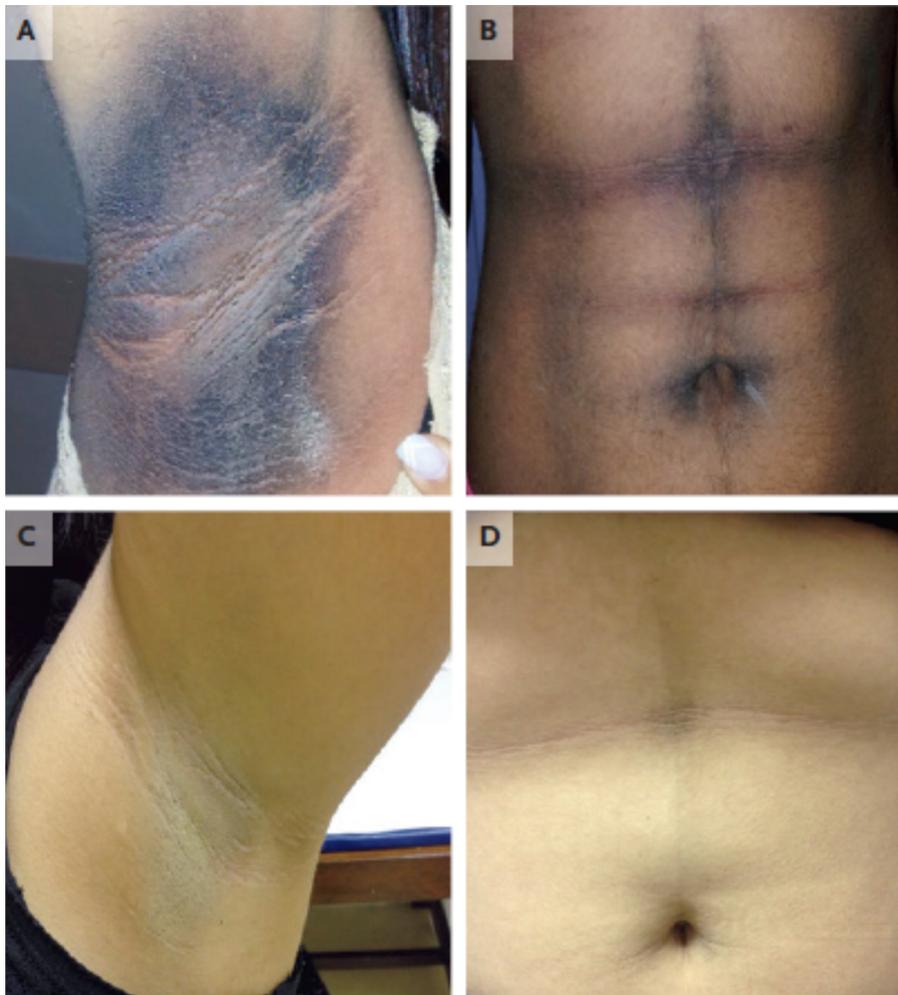


Figura 2. Antes y después de tratamiento por 6 semanas, después de normalización en glucosa, testosterona y niveles de insulina¹⁷

Este síndrome es de etiología multifactorial y la hiperinsulinemia es la causa de la mayoría de alteraciones bioquímicas producidas, por lo que se debe dar manejo a esta condición para beneficio de las pacientes, tanto a corto como a largo plazo.

El tratamiento inicial efectivo es la disminución de peso y los cambios en los estilos de vida saludable.

La Metformina es el anti-hiperglucemiante más utilizado para tratamiento de síndrome de ovario androgénico y sus acciones respecto a los cambios fisiopatológicos de la enfermedad son beneficiosas, pues mejora la biosíntesis, regula la secreción anormal de andrógenos y genera una mejor función ovulatoria (mejorando fertilidad).

Por lo anterior, se recomienda la utilización de la Metformina como tratamiento de pacientes con criterios diagnósticos de síndrome de ovario androgénico cuando está indicada.

El signo clínico de la acantosis nigricans está presente hasta en un 70% de pacientes con SOA y se considera un indicador importante relacionado con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus en los adultos.

Referencias

1. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond Engl)* [Internet]. 2010; 6(4):577-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597621>
2. Kini S. Polycystic ovary syndrome?: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 22(12):347-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2012.10.003>
3. Alchami A, Donovan OO, Davies M. PCOS?: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 25(10):279-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2015.07.005>
4. Gómez G, Herrera E, Escobar R, Romero R. Síndrome de Ovario Androgénico - SOA, Es un aspecto Clínico de múltiples estados hiperandrogénicos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 1984; 35:199
5. Ethel Codner D. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia: Diagnóstico y fisiopatología. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*. 2010; 3(1):67-71.
6. Hashim HA. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS?: what is the best available evidence? *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd 2016; 32(1):44-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.015>
7. Peñaloza J. Ovario Poliquístico [Internet]. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*; 2015. p. 178-83. Disponible en: <http://108.163.168.203/web/revista/index.php/RPGO/article/download/1742/1712>
8. EcuRed.cu [Internet]. La Habana, Cuba; Metformina; 2016 [actualizado octubre 2016; citado 27 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.ecured.cu/Metformina>.
9. Birch K, Gros N, Tønnes A, Petri M, Freiesleben C. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome?: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 32(6):563-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.03.006>
10. Hofe J Von. Ovulation Induction. *Obstet Gynecol Clin NA* [Internet]. Elsevier Inc; 2016; 42(1):27-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.007>
11. Palomba S, Falbo A, La Giovanni B. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2014; 12:3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895676/>
12. Pardo L, Scarella A, Fuentes A. Inducción de ovulación?: ¿A quién, cómo y cuándo? *Revista de Obstetricia y Ginecología Hosp. Santiago oriente Dr. Luis tisé brousse*. 2012; 7 (1): 63-68.
13. Villarroel C, Merino P, Lopez P, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular cycles is associated with elevated anti - Mullerian hormone. *Human Reproduction*. 2011; 26:2861-68.

14. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Human Reproduction*, 2011, Vol.26, No.11 pp. 3123-3129
15. Chang RJ. Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States [Internet]. Seventh Edition. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Elsevier; 1926. 485-511.e7 p. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2758-2.00022-6>
16. Enfermeriacuidadosymas.blogspot.com.ar [Internet]. Argentina: Enfermería, Cuidados y Más; 2013 [actualizado jul 2013; citado 27 Ago 2016]. Disponible en: <http://enfermeriacuidadosymas.blogspot.com.co/2013/07/acantosis-nigricans.html>
17. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. AUSchmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, Lee J, Zane LT, Shinkai K; SOJAMA Dermatol. 2016;152(4):391

Independiente del tiempo transcurrido desde la menopausia, la terapia hormonal no tuvo efecto sobre la cognición

HENDERSON VW, ST JOHN JA, HODIS HN, ET AL. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699-708.

Resumen

El estudio Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE) fue diseñado para probar la hipótesis del tiempo en dos grupos de posmenopáusicas: las mujeres cercanas a la menopausia y las más lejanas de ella.

Las mujeres sanas dentro de los 6 años de la menopausia o 10 o más años después de esta fueron asignadas al azar a 1 mg de 17 β -estradiol por día, por vía oral, o placebo. Las mujeres con útero recibieron gel vaginal de progesterona micronizada cíclico o placebo. El objetivo fue determinar si el tiempo desde la menopausia modifica el efecto del estradiol sobre los resultados de salud especificados.

Para variables de evaluación cognitivas (ELITE-Cog), la principal hipótesis es que el cambio en la memoria episódica verbal sería diferente entre los grupos posmenopáusicos, con un mejor rendimiento previsto para las mujeres en el grupo de la menopausia temprana, asignadas al azar a estradiol en comparación con el placebo, pero no para las mujeres en el grupo de posmenopausia tardía.

El resultado primario evaluado en 2,5 y 5 años, en comparación entre los grupos de tratamiento, fue el cambio en un material compuesto estandarizado de resultados de las pruebas neuropsicológicas que evalúan la memoria episódica verbal. Los resultados secundarios evaluaron funciones ejecutivas y la cognición global.

En los análisis modificados por intención de tratar fueron incluidas 567 mujeres después de una duración media del tratamiento de 57 meses. Por la memoria verbal, el promedio de estradiol menos placebo estandarizó diferencias en las puntuaciones compuestas medias (-0,06; 95% intervalo de confianza -0,22-0,09) y no fue significativa.

Las diferencias fueron similares en los grupos de la menopausia temprana y tardía. Las interacciones entre los grupos posmenopáusicos y las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron significativas para las funciones ejecutivas o la cognición global.

Estos resultados mostraron que el estradiol iniciado dentro de los 6 años de la menopausia no afecta a la memoria verbal, las funciones ejecutivas o la cognición global a los 2,5 años de manera diferente a la terapia comenzada 10 o más años después de la menopausia. Según los investigadores, estos resultados indican que no se esperaría que la terapia hormonal (TH) aumente la cognición en las mujeres posmenopáusicas cercanas al momento de la menopausia ni en las mujeres más lejanas de dicha etapa².

Comentario

Aparentemente el tiempo no lo es todo. El estudio The Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol Cognitive Endpoints (ELITE-Cog) presenta resultados esencialmente nulos. El estudio examinó la cognición en las mujeres que comenzaron el estradiol dentro de los 6 años de la menopausia en comparación con un segundo grupo de 10 o más años después de la menopausia.

Las mujeres no difieren en la cognición en respuesta a TH o al placebo. Los grupos de edad tampoco mostraron diferencias significativas en el cambio en la cognición de 2,5 años o más tarde. Aunque esto puede ser una decepción para aquellos que buscan evidencia de mejora en la cognición por TH, estos resultados también sugieren que, desde un punto de vista cognitivo, no hay una «ventana crítica» que pueda perderse.

Sin embargo, desde un punto de vista cognitivo, la disminución similar en los dos grupos de edad, independientemente de la TH, es algo sorprendente. Esto es especialmente cierto dado que casi un tercio de la muestra de ambos grupos de edad tenía alelos APOE4, un fuerte factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer.

Típicamente, el grupo de mayor edad sería más susceptible al deterioro cognitivo en el tiempo que el grupo más joven, sobre todo teniendo en cuenta que un tercio de ellos tiene dos factores de riesgo importantes: una edad media de aproximadamente 64 años y la posesión de un alelo APOE4. Sin embargo, los investigadores no encontraron un efecto del estado APOE en declive.

Henderson y colegas indican que los dos grupos de edad fueron similares en cuanto a la mayoría de las variables demográficas. Ambos grupos fueron muy educados; la mayoría tienen un título universitario. Las altas tasas de educación son conocidas por tener un efecto protector contra el deterioro cognitivo.

Los investigadores no indican qué variables demográficas fueron diferentes entre los grupos de edad; una información que habría sido útil. Por ejemplo, parece que el uso de estatinas puede ser diferente entre los grupos, con respecto a las mujeres de edad avanzada que toman estatinas. Esto es potencialmente importante dados los hallazgos complicados sobre la cognición y las estatinas, con al menos algunos estudios que informan que las estatinas tienen un efecto protector sobre la cognición.¹⁻³ Si es así, es concebible que las variables distintas de TH, como las estatinas, pueden haber tenido un efecto protector sobre el deterioro cognitivo en el grupo de mayor edad. Como neuropsicólogo clínico especializado en el envejecimiento y la demencia, me ha decepcionado la investigación del ELITE-Cog por la falta de datos cognitivos presentados, porque esto habría ayudado a tener una mejor idea de lo que realmente ocurrió con la muestra. Henderson y colaboradores indican que no le hicieron análisis de subgrupos debido a las limitaciones de potencia. Esto es comprensible, pero los

subgrupos pueden contener la información más interesante. Por ejemplo, ¿algunas participantes tienen la cognición en el rango de deterioro cognitivo leve? Si es así, sería esperable que tenga una tasa más pronunciada de declive, especialmente aquellas en el grupo de mayor edad. Y si no disminuyeron a un ritmo más rápido, ¿por qué no?

Así que la pregunta podría ser: ¿Por qué no hay una mayor disminución en el grupo de mayor edad? Esto podría ser debido a una serie de factores distintos de la TH, incluyendo la educación y el uso de estatinas, entre otros. En cualquier caso, el mensaje para llevar a casa parece ser que, desde un punto de vista cognitivo, puede que no haya ningún beneficio para TH en absoluto, y si lo hay, no existe una ventana crítica para la prescripción de la misma. Ud. no ha perdido el tren con la prescripción más bien tarde que temprano.³

Carol Manning, PhD, ABPP-CN
Vice Chair for Faculty Development
Director Memory Disorders Clinic
Associate Professor of Neurology
Department of Neurology
University of Virginia
Charlottesville

Referencias

1. Ancelin ML, Carrière I, Barberger-Gateau P, et al. Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(3):629-637.
2. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21(6):436-444.
3. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J NeurolNeurosurgPsychiatry.* 2009;80(1):13-17.

Conflicto de intereses

El Dr. Manning no reporta conflictos relevantes de intereses.

Considerar histerectomía después de la salpingooforectomía para reducir el riesgo en mujeres con mutaciones BRCA

Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations [published online ahead of print June 30, 2016]. JAMA Oncol.

SHU CA, PIKE MC, JOTWANI AR, ET AL.

Resumen

Es bien sabido que con salpingooforectomía (SOR) se reduce el riesgo de cáncer de ovario, de trompa de Falopio y de mama en mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2. También hay reducción específica de la enfermedad y la mortalidad general.

Sin embargo, no se sabe si existe una relación entre las mutaciones BRCA y el cáncer uterino. Para determinar el riesgo de cáncer de útero y la distribución de los subtipos histológicos específicos en mujeres con mutaciones BRCA después de SOR sin histerectomía, los investigadores realizaron un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo que incluyó a 1.083 mujeres (edad media, 45,6 años) con una mutación BRCA1 o BRCA2 que se sometieron a SOR sin una histerectomía previa o concomitante. De estas, 627 participantes fueron BRCA1 positivo; 453 eran BRCA2 positivo; y 3 presentaban ambas mutaciones.

Las participantes fueron seguidas de forma prospectiva durante una mediana de 5,1 años después de la determinación, la prueba de BRCA o SOR (lo que se produjo de último). Los datos de seguimiento se incluyeron en los análisis. La censura se produjo en el momento del diagnóstico del cáncer de útero, la histerectomía, el último de seguimiento o la muerte.

Nuevos tipos de cáncer se clasificaron según el subtipo histológico, y los tumores se analizaron disponibles para la pérdida del gen BRCA de tipo salvaje y/o expresión de la proteína. La incidencia de cáncer de útero en las mujeres que fueron BRCA positivo que se sometieron a histerectomía sin SOR se comparó con las tasas esperadas de la Vigilancia, Epidemiología y

Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés).

Se observaron ocho cánceres uterinos ($P = .09$) en las mujeres que se sometieron a SOR sin histerectomía. Cinco carcinomas de endometrio serosos o parecidos a seroso se observaron 7,2 a 12,9 años después de SOR y cuatro en las mujeres BRCA1 positivo (se esperaba 0,18; $p < 0,001$) y uno en las mujeres BRCA2 positivo (se esperaba 0,16; $P = .15$). No fue encontrado mayor riesgo de carcinoma endometrial o sarcoma endometrioide después de la estratificación. El análisis del tumor confirmó pérdida del gen BRCA1 de tipo salvaje y/o expresión de la proteína en los tres tumores serosos disponibles/seroso –como BRCA1 positivo–.

Aunque no se incrementó el riesgo general de cáncer uterino después de SOR, el riesgo de carcinoma endometrial seroso o seroso-parecido fue mayor en las mujeres con la mutación gen BRCA1. Este riesgo se debe considerar cuando se habla de las ventajas y los riesgos de la histerectomía en el momento de SOR en mujeres con mutaciones BRCA.

Comentario

La complejidad de opciones para la reducción del riesgo de enfermedad continúa expandiéndose a medida que surgen nuevos datos. Artículos consecutivos publicados hace más de 14 años en el *New England Journal of Medicine* demostraron que SOR disminuyó la incidencia de cáncer de mama, de ovario y de trompas en las portadoras de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2.^{1,2}

Otros estudios determinaron que la SOR reduce cánceres de trompas de Falopio y de

ovario en un 80% a 90%; en efecto, bajó el riesgo subsiguiente de cáncer de mama en un 40% a 70%, y disminuyó la mortalidad específica del cáncer de mama.^{3,4}

División celular anormal o inhibición a nivel micromolecular dirigidas por los genes, en combinación con factores epigenéticos o de estilo de vida, proporcionan un marco para la plausibilidad biológica mediante el cual la SOR ofrece beneficios significativos a las portadoras de genes BRCA1 y BRCA2.⁵ Ahora bien, puede ser hora de considerar la histerectomía al tiempo de la SOR para la reducción de un subtipo menos común, pero más letal, de cáncer de endometrio.

El riesgo elevado de cáncer de cuerpo uterino se ha documentado, y el seguimiento endometrial de las pacientes en quimioprevención con tamoxifeno puede ser un reto. Respuestas endometriales atípicas y neoplásicas se producen con mayor frecuencia, sobre todo en las portadoras de mutaciones BRCA que también han tenido un cáncer de mama antes.⁶⁻⁹

De particular importancia es el aumento de los subtipos serosos o seros-parecidos de carcinomas endometriales observados en el estudio de Shu y colegas. Cuatro de los cinco cánceres serosos se observaron en las 727 mujeres con cáncer de mama previo, tres de las cuales también habían recibido tamoxifeno. Los cánceres serosos del útero confieren una mayor mortalidad, por lo que la prevención primaria es más importante para las portadoras de mutaciones BRCA1, especialmente aquellas en quienes la terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno es probable.

Como factores relevantes para nuestras conversaciones de riesgo-beneficio con este tipo de portadoras del gen BRCA, Shu y asociados incluyen el costo y las complicaciones de la SOR con y sin histerectomía. Estos riesgos y costos quirúrgicos son lo suficientemente bajos como para sugerir un valor global significativo y beneficiar al aproximadamente 10% de las pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama y de útero, quienes también pueden buscar la quimioprevención con tamoxifeno.

Un beneficio adicional puede ser la habilidad de colocar a las mujeres en la terapia hormonal

de estrógenos solos (TE) a largo plazo después de la histerectomía. Como lo revelan los datos del Women's Health Initiative Estrogen-Along Study después de 10,7 años, incidencia más baja observada de cáncer de mama (riesgo relativo, 0,77); menores riesgos de enfermedades del corazón, diabetes y fractura osteoporótica; y disminución de la mortalidad por todas las causas fueron significativos en estas mujeres.¹⁰ Los datos publicados apoyan el uso de la TH en BRCA1 y BRCA2 para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia quirúrgica y la mejoría de la función sexual sin afectar la sobrevida.¹¹

Aunque pueda parecer paradójico, dados los temores que prevalecen, la ciencia actual, los datos de resultados y las consideraciones de bienestar apoyan la terapia con estrógenos solos para nuestras pacientes de genes positivos BRCA que van a SOR-histerectomía.

Ricki Pollycove, MD, MS
Obstetrics and Gynecology
California Pacific Medical Center
San Francisco, California

Referencias

1. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1609-1615.
2. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1616-1622.
3. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-1337
4. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-975.
5. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and

- mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-1553.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG on Practice Bulletins; ACOG Committee on Genetics; Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;113(4): 957-966.
 7. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al; Hereditary Breast Cancer Study Group. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):127- 131.
 8. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):666-682.
 9. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al; National Comprehensive Cancer Network. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(2):136-222.
 10. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*. 2003;361(9354):296-300.
 11. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314.
 12. Marchetti C, Iadarola R, Palaia I, et al. Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers. *Menopause*. 2014;21(7):763-768.

Conflicto de intereses

El Dr. Pollycove no reporta conflictos relevantes de intereses.

Usted puede culpar al envejecimiento en la menopausia

Menopause accelerates biological aging. Proc Natl Acad Sci USA S A. 2016; 113 (33): 9.327 a 9.332.

LEVINE ME, LU AT, CHEN BH, ET AL.

El envejecimiento y la reproducción están esencialmente vinculados, pero no se sabe si las diferencias en la edad de la menopausia se reflejan en los biomarcadores del envejecimiento.

Los investigadores han desarrollado un biomarcador epigenético altamente preciso de la edad (conocido como el reloj epigenético). Con base en los niveles de metilación del ADN y realizando un análisis de reloj epigenético en la sangre, la saliva y el epitelio bucal, utilizando los datos de cuatro estudios a gran escala (Women's Health Initiative; Invecchiare nel Chianti; Parkinson's Disease, Environment, and Genes; y United Kingdom Medical Research Council National Survey of Health and Development [participantes en total, N = 3.110]), encontraron que el aumento de la aceleración de la edad epigenética en la sangre se asocia significativamente con la menopausia temprana (P = 0,00091), un tiempo más largo desde la menopausia (P = 0.017) y ooforectomía bilateral (P = 0,0018).

La aceleración epigenética de la edad en el epitelio bucal y la saliva no se refiere a la edad

de la menopausia; sin embargo, una edad epigenética superior en la saliva se exhibe en las mujeres que se someten a ooforectomía bilateral (P = 0,0079), y una edad epigenética inferior en el epitelio bucal fue encontrada en las mujeres que utilizan TH (P = 0,00078).

Según el uso de los datos genéticos, existe evidencia de una asociación entre la edad de la menopausia y la aceleración de la edad epigenética en la sangre. Utilizando el análisis de la aleatorización mendeliana, los investigadores encontraron que dos polimorfismos de nucleótido único (SNP, el tipo más común de variación genética entre las personas) están altamente asociados con la edad de la menopausia y presentan una asociación significativa con la aceleración de la edad epigenética.

Los investigadores creen que este es un estudio definitivo que muestra una relación entre la edad de la menopausia y el envejecimiento biológico y que la edad de la menopausia y la aceleración epigenética de la edad comparten una firma genética común.

Parches de estradiol ofrecen la posibilidad de prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad de Alzheimer

Early postmenopausal transdermal 17- β estradiol therapy and amyloid- β deposition. J Alzheimer Dis. 2016; 53(2): 547-556.

KANTARCI K, LOWE VJ, LESNICK TG, ET AL.

Para investigar si la TH puede preservar la función cerebral y disminuir el riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA) en mujeres recientemente posmenopáusicas, un estudio piloto de la Clínica Mayo utiliza los datos de Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó si la TH administrada poco después de la aparición de la menopausia podría ralentizar la progresión de la aterosclerosis. Los investigadores analizaron los depósitos de amiloide cerebral (A β), las placas adhesivas que dañan las neuronas que se encuentran en los cerebros de personas con EA, en 68 mujeres pasadas de la menopausia 5 a 36 meses (la ventana crítica de rápido agotamiento de estrógeno) que participaron en el KEEPS. Diecisiete mujeres se asignaron al azar a EEC, 0,45 mg por día; 21 a transdérmicos 17 β -estradiol, 50 mg por día; y 30 a placebo durante 4 años.

Progesterona oral (200 mg / d) fue suministrada a grupos de tratamiento activo durante 12

días cada mes. Los investigadores utilizaron la tomografía por emisión de positrones (PET) para buscar la deposición de A β 3 años después de que terminó el ensayo. Una batería de pruebas neuropsicológicas se administró dentro de las 3 semanas de los exámenes de neuroimagen. En esta forma, la investigación encontró que la deposición de A β fue menor en las mujeres que recibieron el parche en comparación con aquellas a quienes se les suministró placebo. El efecto fue más evidente en las mujeres con el genotipo APOE 4, quienes tienen un mayor riesgo genético para la EA. El tratamiento con estrógenos por vía oral no se asoció con una menor deposición de A β . Portadoras de APO 4 han aumentado la deposición de A β a una edad más temprana que las no portadoras; por lo tanto, las mujeres que son portadoras de APOE 4 están en un riesgo mayor para la enfermedad de Alzheimer y pueden beneficiarse de intervenciones preventivas a una edad temprana.

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

- **ELLEN W. FREEMAN, PHD, AND MARY D. SAMMEL, SCD**

La ansiedad es un factor de riesgo para los síntomas vasomotores: evidencia del Penn Ovarian Aging cohort.

Anxiety as a risk factor for menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort

Somatic anxiety strongly predicted the risk of hot flashes, suggesting that this factor may be a potential target in the clinical management of perimenopausal women.

- **FENG LI, MD; KAN SUN, MD, PHD; DIAOZHU LIN, MS; YIQIN QI, MS; YAN LI, MD, PHD; LI YAN, MD; AND MENG REN, MD, PHD**

Una siesta prolongada está asociada con estimación de riesgo cardiovascular de acuerdo con puntaje de riesgo de Framingham en mujeres posmenopáusicas.

Longtime napping is associated with cardiovascular risk estimation according to Framingham risk score in postmenopausal women

Daytime napping of more than 1 hour was associated with higher prevalence of estimated coronary heart disease in postmenopausal Chinese women.

- **GINGER D. CONSTANTINE, MD; DAVID F. ARCHER, MD RICKI POLLYCOVE, MD, MS; WEI JIANG, PHD; CORRADO ALTOMARE, MD; AND JOANN V. PINKERTON, MD**

El efecto de ospemifeno sobre los síntomas vasomotores: un análisis post hoc de datos clínicos de fase 2 y 3.

Ospemifene's effect on vasomotor symptoms: a post hoc analysis of phase 2 and 3 clinical data

The initial increase of hot flash frequency experienced with ospemifene 60 mg per day declined after 4 weeks of treatment.

Discontinuation of hormone therapy within 6 months of initiating ospemifene therapy was associated with a greater likelihood of hot flashes.

- **MARÍA SERRANO-GUZMÁN, OT, PHD; MARÍA ENCARNACIÓN AGUILAR-FERRÁNDIZ, PT, PHD; CARMEN MARIE VALENZA, PT, PHD; FRANCISCO MANUEL OCAÑA-PEINADO, MS, PHD; GERALD VALENZA-DEMET, PHD; AND CARMEN VILLAVERDE**

Efectividad de un programa flamenco y sevillano para aumentar la movilidad, balance y actividad física, tensión arterial, masa corporal y calidad de vida en mujeres posmenopáusicas que viven en una comunidad en España: estudio clínico randomizado.

Effectiveness of a flamenco and sevillanas program to enhance mobility, balance, physical activity, blood pressure, body mass, and quality of life in postmenopausal women living in the community in Spain: a randomized clinical trial

A dance therapy program based in Sevillanas and Flamenco movements improves mobility and balance in postmenopausal women.

Están disminuyendo las tasas de mortalidad por cáncer de ovario en el mundo

Ovarian cancer mortality rates are decreasing worldwide. 08/09/16

Al uso de anticonceptivo oral (AO) y la disminución del uso de terapia hormonal menopáusica se le ha atribuido la disminución de las tasas de mortalidad por cáncer de ovario.

Los resultados de un nuevo estudio de las muertes por cáncer de ovario cayeron en todo el mundo entre 2002 y 2012 y se prevé que sigan disminuyendo en los EE. UU., la Unión Europea (UE) y Japón en los próximos años.

Entre 2002 y 2012, hubo un porcentaje de disminución del 16% de las tasas de mortalidad por cáncer de ovario en los EE. UU., una reducción del 12% tanto en Nueva Zelanda como en Australia, una reducción del 10% en la UE, y un 8% de reducción en Canadá, y Japón, que tiene una menor tasa de muertes por cáncer de ovario que muchos otros países, fue testigo de una reducción del 2%. Sin embargo, el patrón de disminución fue inconsistente en algu-

nas zonas del mundo, incluidos los países de América Latina y Europa.

Los autores destacaron que la disminución de las tasas de mortalidad fueron mayores en los países en los «que el uso de AO era más temprano y más generalizado». Se dijo que la reciente disminución en el uso de hormonas de la menopausia después del informe del Women's Health Initiative también podría explicar en parte la caída en las tasas para las mujeres de mediana edad y de edad avanzada en algunos países.

Referencias

- Malvezzi, M et al. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Annals of Oncology*. 1–9, 2016 September [Cited 2016 September 5] doi:10.1093/annonc/mdw306
- from: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2016/09/02/annonc.mdw306.abstract>

¿Pueden las comidas picantes reducir actualmente el riesgo de cáncer?

Could a spicy meal actually reduce cancer risk?

Mientras que la investigación reciente ha puesto de manifiesto los efectos cancerígenos de la capsaicina, un compuesto que se encuentra comúnmente en los chiles, los científicos dicen que pueden haber encontrado una nueva forma de contrarrestar esto e incluso proporcionar la quimioprevención del cáncer.

Al hacer sus hallazgos, un equipo de investigadores en China administró capsaicina o 6-gingerol (un compuesto encontrado en ginger) solo o una combinación de ambos durante varias semanas a ratones con carcinogénesis pulmonar inducida.

En esta forma, encontraron incidencia de carcinoma de pulmón y multiplicidad incrementada significativamente en los ratones tratados con capsaicina; pero se redujo significativamente en los ratones tratados con 6-gingerol.

Los autores observaron que, «inesperadamente», la combinación de 6-gingerol y

capsaicina no solo abortó el efecto promotor del cáncer de la capsaicina, sino que sinérgicamente previno la carcinogénesis pulmonar. Solo el 20 por ciento de los ratones que recibieron ambos compuestos desarrolló cáncer.

Escribiendo en el American Chemical Society's Journal of Agricultural and Food Chemistry, los autores manifiestan que «Este estudio proporciona información valiosa para el consumo a largo plazo de las dietas ricas en chile-pimienta para disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer».

Referencia

Shengnan, G et al. Gingerol Reverses the Cancer-Promoting Effect of Capsaicin by Increased TRPV1 Level in a Urethane-Induced Lung Carcinogenic Model J. Agric. Food Chem., 2016 July [Cited 2016 September 13]64 (31), pp 6203-6211. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b02480

La histerectomía con conservación ovárica duplica la probabilidad de sofocos y sudoración nocturna. 31/08/2016

Un estudio de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Queensland encontró que los sofocos y la sudoración (conocidos como síntomas vasomotores) pueden persistir durante más de una década, lo que afecta gravemente la calidad de vida.

La investigadora Louise Wilson examinó 17 años de datos de más de 6000 mujeres del Estudio Longitudinal Australiano sobre Salud en Mujeres (Australian Longitudinal Study on Women's Health, ALSWH).

«Aproximadamente el 20% de las mujeres presentó histerectomía (con conservación de ovarios) antes de los 50 años de edad», señaló Wilson. «Prácticamente 1/3 de estas mujeres experimentó sofocos que persistieron en forma prolongada y aproximadamente 1/5 sufrían de sudoración nocturna constante».

Estas tasas fueron el doble que en aquellas mujeres que no se sometieron a histerectomía durante el período del estudio y esto no se pudo explicar por las diferencias en el estilo de vida ni por factores socioeconómicos.

«Consideramos que este es el primer estudio longitudinal en examinar el patrón a largo plazo de los sofocos y la sudoración nocturna según la presencia de histerectomía».

La histerectomía permanece como uno de los procedimientos ginecológicos más frecuentes en todo el mundo. En países económicamente desarrollados, las tasas son mayores en las mujeres entre los 40 y 50 años de edad.

La profesora Gita Mishra, directora de ALSWH, dijo que las mujeres sometidas a histerectomía con resección de ambos ovarios informaron en forma consistente mayor frecuencia o gravedad de los sofocos y sudoración nocturna.

«Se cree que esto está relacionado con la declinación abrupta de los niveles de estrógenos

luego de la cirugía», explicó la profesora Mishra. «Sin embargo, el efecto de la histerectomía cuando se conservan los ovarios era menos evidente».

«Este estudio muestra que para muchas mujeres los sofocos y la sudoración nocturna pueden afectar en forma importante su calidad de vida, productividad y vida social durante más de una década».

La profesora Mishra dijo que se requiere mayor investigación para determinar los motivos de este mayor riesgo.

«Es posible que los mecanismos biológicos sean extremadamente complejos, pero también puede ser que la transición a la menopausia en forma temprana en la vida sea un factor para estas mujeres que se sometieron al procedimiento antes de los 50 años. Las mujeres y sus médicos deben estar conscientes del mayor riesgo de síntomas vasomotores persistentes cuando se consideran las opciones de tratamiento».

Referencia

Louise F. Wilson et al. Hot flushes and night sweats symptom profiles over a 17-year period in mid-aged women: The role of hysterectomy with ovarian conservation. *Maturitas*, 2016; 91: 1. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.011

Fuente: Science Daily

La infertilidad relacionada con la edad puede estar producida por cicatrices ováricas. 22/08/2016

La disminución de la capacidad de las mujeres de producir óvulos sanos a medida que envejecen puede deberse a una excesiva formación de cicatrices e inflamación en sus ovarios, según informa un nuevo estudio en ratones de *Northwestern Medicine*.

Este es el primer estudio en demostrar el envejecimiento del ambiente ovárico y cómo este afecta la calidad de los óvulos que produce. Estos hallazgos podrían resultar en nuevos tratamientos que preserven la fertilidad demorando el envejecimiento del ovario.

La mayoría de la investigación en reproducción se enfoca en los óvulos de las mujeres y el intento de comprender el motivo por el cual su número y calidad se deteriora a medida que la mujer ingresa en sus 40 años. El deterioro de los óvulos contribuye a la infertilidad, abortos y defectos de nacimiento.

Pero en este estudio, los científicos examinaron los cambios reproductivos relacionados con la edad que se observan en el ambiente en el cual se desarrollan los óvulos, conocido como estroma ovárico. El ambiente en el cual las células crecen y se desarrollan puede afectar en gran medida su calidad y función, pero se conoce sorprendentemente poco sobre la forma en que el estroma ovárico se modifica con la edad.

«Bajo el microscopio, los óvulos de animales reproductivamente jóvenes y viejos pueden parecer idénticos, pero el ambiente en el cual crecen es completamente diferente», explicó la autora principal del estudio, Francesca Duncan, directora ejecutiva del Centro de Ciencias Reproductivas de la facultad de medicina *Feinberg* de la Universidad Northwestern. «Los ovarios de ratones reproductivamente viejos están fibróticos e inflamados. No hay forma de que este ambiente no impacte en los óvulos que crecen en él y muy posiblemente esto contribuye a la disminución de la calidad».

En este estudio, publicado en la revista *Reproduction*, los investigadores analizaron el tejido ovárico de poblaciones reproductivamente «jóvenes» (equivalente a mujeres de 20 años) y ratones «viejos» (equivalentes a mujeres entre 38 y 45 años de edad). En los ratones reproductivamente «viejos» identificaron fibrosis en forma consistente. Este período etario se asocia con una declinación en la función reproductiva y calidad de los óvulos tanto en seres humanos como en ratones. En algunos ratones reproductivamente «viejos», hasta el 35% del tejido ovárico se encontró fibrótico.

Los investigadores también encontraron un tipo de células inmunitarias (células macrófagos gigantes multinucleadas) en los ovarios de los ratones reproductivamente «viejos» únicamente. Cuando se encontró en otros tejidos, estas células se asociaron con inflamación crónica. También encontraron que los ovarios de ratones en edad reproductiva avanzada expresaron genes y produjeron proteínas altamente inflamatorias.

«Nuestro trabajo establece a la fibrosis e inflamación como características de los ovarios envejecidos y también establece el fundamento para considerar el uso de tratamientos antifibróticos o antiinflamatorios para demorar o contrarrestar el impacto del envejecimiento reproductivo», indicó Duncan.

«Las personas tienden a omitir que el óvulo crece en un ambiente complejo y nadie examinó en profundidad lo que sucede en ese ambiente cuando envejece», agregó. «Es un área poco apreciada».

Los hallazgos tienen grandes implicancias para la salud de las mujeres, dado que la fibrosis ovárica es una característica importante del síndrome de ovario poliquístico, una afección frecuente del sistema endocrino entre mujeres en edad reproductiva, y también consecuencia de la quimioterapia y radiación, señaló Duncan.

Actualmente el equipo de trabajo de Duncan está investigando cómo abordar terapéuticamente el ambiente ovárico para mejorar la función reproductiva.

Referencia

Shawn M Briley et al. Reproductive age-associated fibrosis in the stroma of the mammalian ovary. *Reproduction*, 2016; 152 (3): 245. DOI: 10.1530/REP-16-0129

Fuente: Science Daily.

Uso de Alcohol y Menopausia

Los médicos deben evaluar periódicamente el consumo de alcohol de sus pacientes menopáusicas; deben discutir con sus pacientes que beben los peligros para la salud específicos del consumo excesivo de alcohol, así como los beneficios potenciales de consumo de bajo nivel (para la enfermedad cardiovascular, la salud de los huesos y la diabetes tipo 2). La información de esta perla práctica puede ayudar a los médicos, proporcionándoles una guía basada en la evidencia sobre el consumo de alcohol y su relación con los problemas de salud comunes.

Los primeros escritores sugieren que beber en exceso en las mujeres se asoció con una crisis de vida específica, incluyendo la menopausia y la etapa de la vida de «nido vacío». Sin embargo, la investigación epidemiológica reciente ha fracasado en encontrar un mayor riesgo de trastornos del consumo excesivo de alcohol o desórdenes de uso de alcohol (AUD, por sus siglas en inglés) en mujeres de mediana edad. En América del Norte, las tasas de consumo de alcohol (o fuertes bebedores) y los desórdenes de uso de alcohol suelen disminuir con el aumento de edad.¹

Limitaciones de la investigación. La literatura médica proporciona una orientación limitada sobre el consumo de alcohol de las mujeres en la mediana edad. El beber está asociado con cambios en la salud, es difícil saber en qué medida la cantidad de bebida causa realmente esos cambios en la salud y qué tan grandes son los supuestos efectos de la bebida. Además, la información clínicamente relevante sobre el alcohol y la menopausia es en gran parte limitada a las mujeres posmenopáusicas y distingue mal los efectos de la menopausia de otros efectos del envejecimiento.

Definiciones y selección. Aunque la Guía Clínica del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) no distingue entre «leve» y «moderado» para beber, muchas encuestas recientes definen como bebedoras leves

a las mujeres que beben de una a tres bebidas estándar por semana y presentan un consumo moderado de cuatro a siete bebidas por semana.¹ En la National Health Interview Survey del 2008, el 5,6% de las mujeres de 45 a 54 años, el 4,4% de las mujeres entre 55 y 64 años, y el 3,2% de las mujeres mayores de 65 años y mayores manifestaron que consumían más de una bebida por día. Las tasas de consumo excesivo de alcohol y AUD no aumentan durante ni después de la menopausia, pero los patrones de consumo de riesgo son bastante comunes en este período, lo cual justifica los esfuerzos de detección. El NIAAA define el riesgo por beber para las mujeres como más de siete bebidas estándar por semana o más de tres bebidas estándar en un día² (Una bebida estándar equivale a 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino y 1,5 onzas de licor de grado -80-). La tasa de riesgo de beber para los hombres se define como más de 14 bebidas estándar por semana o más de cuatro bebidas estándar en un día, lo que refleja las diferencias de sexo en el tamaño corporal, el contenido de agua y el metabolismo del alcohol. Las guías clínicas del NIAAA recomiendan una breve intervención con los pacientes que reportan en riesgo de beber y la remisión a los especialistas de aquellos que no responden a las intervenciones breves y/o que cumplan los criterios de diagnóstico para AUD.²

El cáncer de mama. En las mujeres posmenopáusicas está bien documentado un aumento relacionado con la dosis de alcohol en el riesgo de cáncer de mama. El estudio Nurses' Health encontró que el consumo de alcohol, incluso bajo (equivalente a 3-6 vasos de vino/semana), se asoció con un riesgo modesto de cáncer de mama (riesgo relativo [RR], 1,15; 332 casos/100.000 personas-año). Las mujeres que bebían al menos dos bebidas al día tenían un mayor riesgo de cáncer de mama (RR, 1,51; 413 casos/100.000 personas-año) en comparación con las mujeres que no consumieron alcohol.³ Algunos investigadores sostienen que los

médicos no deben tratar de reducir el consumo leve/moderado de alcohol de las mujeres posmenopáusicas debido a que los efectos del alcohol sobre el riesgo de cáncer de mama pueden ser acumulativos de la exposición a largo plazo como un carcinógeno de bajo nivel, por lo que la reducción de su consumo en las posmenopáusicas puede lograr poco, mientras que los beneficios cardiovasculares de tales bebidas pueden superar los riesgos de dicho cáncer.⁴

Depresión. La evidencia vincula fuertemente los AUD con depresión mayor. La evidencia también muestra consistentemente que las mujeres en la transición de la menopausia o con síntomas de la menopausia son más propensas a experimentar síntomas depresivos. Sin embargo, la bebida no está más fuertemente asociada con la depresión en las mujeres durante y después de menopausia.⁵ Así, es poco probable que beber leve a moderado aumente la depresión menopáusica.

Trastornos del sueño. De la mediana edad en adelante, las mujeres son cada vez más propensas a tener trastornos del sueño, en particular por los sofocos de la menopausia y los sudores nocturnos. El consumo de alcohol hace que sea más fácil para la mayoría de las personas conciliar el sueño, pero puede perturbar las últimas etapas de sueño. Efectos del alcohol en la interrupción del sueño pueden ocurrir en mujeres con AUD, pero es probable que las mujeres de mediana edad que beben moderadamente encuentren que el alcohol o bien les ayuda a conciliar el sueño o no tiene ningún efecto sobre su sueño.⁶ Por lo tanto, probablemente no es necesario disuadir de beber a las pacientes menopáusicas con trastornos del sueño a menos que el beber sea lo suficientemente pesado como para causar otros problemas.

Enfermedad cardiovascular. Múltiples estudios han demostrado que en las mujeres que beben moderadamente (por ejemplo, con un promedio de hasta una bebida/día) se han reducido los riesgos de enfermedades cardiovasculares y rebajado específicamente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria.⁷ El debate continúa acerca de si tales beneficios son causados ?? por el consumo de alcohol por sí mismo

(a través lipoproteínas de alta densidad y un aumento de los efectos trombolíticos) o por otras características de estilo de vida asociadas con la bebida leve/moderada. El consumo excesivo de alcohol afecta negativamente los riesgos de fibrilación auricular, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva.

La salud ósea. Beber en exceso también es claramente perjudicial para la salud ósea. Sin embargo, el consumo leve a moderado de alcohol después de la menopausia se asocia regularmente a una mejor densidad mineral ósea⁸, posiblemente porque el alcohol reduce la pérdida de hueso a través de la disminución del recambio óseo en mujeres menopáusicas mediante el aumento de los niveles circulantes de estrógeno. Se desconoce si el efecto positivo del consumo moderado de alcohol sobre la densidad ósea reduce las fracturas, sobre todo si el consumo de alcohol aumenta el riesgo de caídas.

Diabetes. En comparación con la abstinencia, beber de leve a moderado reduce los riesgos de la diabetes tipo 2 en las mujeres, lo cual es un hallazgo que no se limita a las mujeres posmenopáusicas. El consumo moderado de alcohol aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de insulina en ayunas, en la sangre. Se cree que tales efectos protectores del alcohol se producen mediante el aumento de los niveles de estradiol y adiponectina en el cuerpo y posiblemente mediante la reducción de la adiposidad abdominal. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que beber más de lo moderado, sobre todo a base de licores destilados, puede en realidad aumentar el riesgo de diabetes.^{3,9}

Aumento de peso. Las mujeres tienden a ganar peso durante y después de la menopausia, pero no está claro en qué medida esto se debe a los cambios hormonales de la menopausia. Los efectos del consumo de alcohol sobre las ganancias de peso no son claros.¹⁰ Dos conclusiones generales son posibles: 1) es poco probable que beber leve a moderado cause mucho aumento de peso y no es una preocupación importante, incluso en mujeres que tienen sobrepeso o son obesas, y 2) el consumo excesivo de alcohol o patrones de estilo de vida asociados pueden ser

un factor de riesgo para el aumento de peso de las mujeres durante y después de la menopausia.

Artritis reumatoide. Varios estudios indican que el consumo de alcohol puede reducir el riesgo de artritis reumatoide (AR) en las mujeres, sobre todo si tienen indicadores de vulnerabilidad a esta enfermedad (como los anticuerpos anti-proteína citrulinados).¹¹ No está claro si estos beneficios son específicos de género o están afectados por la menopausia. Si la bebida hace reducir en algunas mujeres los riesgos de desarrollar AR, esto hipotéticamente puede resultar de los efectos anti-inflamatorios del alcohol, tales como la supresión de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas.

Características de la menopausia. Por último, el consumo de alcohol puede estar asociado con las características de la menopausia *per se*. Múltiples estudios han encontrado que la aparición de la menopausia se produce más tarde entre las bebedoras moderadas o fuertes que entre las abstemias, pero no queda claro si el consumo de alcohol en sí retrasa la menopausia o no es más que un indicador de otras características demográficas y de estilo de vida que retrasan la menopausia. La mayoría de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas en algún tiempo experimentan sofocos y/o sudores nocturnos, pero no es claro cómo están relacionados estos síntomas con la bebida. Diferentes estudios han encontrado asociación positiva, negativa o ninguna del alcohol con dichos síntomas, con pocos datos ordenados en el tiempo.¹² Cualquier preocupación acerca de que la bebida en las mujeres puede afectar negativamente a tales síntomas probablemente debería centrarse en bebedoras fuertes (más de una bebida/día).

Algunas consideraciones finales. Dado el panorama mixto de cómo el consumo de alcohol afecta a la salud, ¿cómo deben responder los clínicos a las pacientes de mediana edad que preguntan cuál es la cantidad de bebida «segura»? Sugerimos tres directrices:

- Aconsejar a las pacientes que no excedan las pautas de consumo de bajo riesgo.
- Individualizar las recomendaciones sobre la base de factores de riesgo, tales como la historia familiar (HF). Por ejemplo, una

paciente con historia familiar de cáncer de mama, pero poca enfermedad cardiovascular, o una paciente con historia familiar de AUD mejor podrían ser aconsejadas de abstenerse o de tener un consumo ligero (tres o menos bebidas/semana); mientras que para una paciente con una extensa historia familiar de enfermedad cardiovascular podría ser aconsejable considerar el consumo moderado (aproximadamente cuatro a siete bebidas/semana).

- Aun cuando la evidencia de los beneficios para la salud es fuerte, los tamaños del efecto no son lo suficientemente grandes como para justificar el fomento en las abstemias a largo plazo para empezar a beber. Las preocupaciones acerca de una intervención de este tipo incluyen los posibles riesgos de uso indebido de alcohol, especialmente entre las mujeres de mediana edad y las mayores que también usen medicamentos con receta, y los conflictos entre el consejo de un médico y la abstención de larga data sobre la base de las creencias religiosas o de HF de problemas relacionados con el alcohol.

Referencias

1. Vogeltanz-Holm N, Lilienthal K, Kulig A, Wilsnack SC. Alcohol use in women. In: Spiers MV, Geller PA, Kloss JD, eds. *Women's Health Psychology*. Hoboken, NJ: Wiley & Sons; 2013:91-122.
2. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. *Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide*. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2005. NIH publication No. 07-3769.
3. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011;306:1884-1890.
4. Brooks PJ, Zakhari S. Moderate alcohol consumption and breast cancer in women: from epidemiology to mechanisms and interventions. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:23-30.
5. Byers AL, Vittinghoff E, Li LY, et al. Twenty-year depressive trajectories among older

- women. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1073-1079.
6. Tom SE, Kuh D, Guralnik JM, Mishra GD. Self-reported sleep difficulty during the menopausal transition: Results from a prospective cohort study. *Menopause* 2010;17:1128-1135.
 7. Tolstrup J, Jensen MK, Tjønneland A, Overvad K, Mukamal KJ, Grønbaek M. Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. *BMJ* 2006;332:1244-1247.
 8. McLernon DJ, Powell JJ, Jugdaohsingh R, Macdonald HM. Do lifestyle choices explain the effect of alcohol on bone mineral density in women around menopause? *Am J Clin Nutr* 2012;95:1261-1269.
 9. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2123-2132.
 10. Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev* 2011;69:419-431.
 11. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1998-2005.
 12. Herber-Gast GC, Mishra GD, van der Schouw YT, Brown WJ, Dobson AJ. Risk factors for night sweats and hot flushes in midlife: results from a prospective cohort study. *Menopause* 2013;20:953-959.

Declaraciones

El Dr. Sharon Wilsnack reporta donaciones para investigación de National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, durante un periodo de tres a cinco años. El Dr. Richard Wilsnack reporta fondos para investigación de National Institutes of Health.

Richard W. Wilsnack, PhD
 Sharon C. Wilsnack, PhD
 (University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, Grand Forks, ND)

NAMS Practice Pearl
 Alcohol Use and Menopause
 Released January 4, 2016
 Richard W. Wilsnack, PhD
 Sharon C. Wilsnack, PhD
 (University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, Grand Forks, ND)

Menopause. 2016 Oct 31. [Epub ahead of print]***Edad de la menopausia y riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas asignadas al azar a calcio más vitamina D, terapia hormonal o la combinación: resultados de los ensayos clínicos Women's Health Initiative***

SULLIVAN SD, LEHMAN A, NATHAN NK, THOMSON CA, HOWARD BV.

Se informó previamente que en ausencia de terapia hormonal (TH) o suplementación de calcio/vitamina D (Ca/D), la menopausia temprana se asoció con una disminución de la densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas sanas. El tratamiento con TH y Ca/D protege contra las fracturas después de la menopausia. En este análisis, se preguntó si la edad de inicio de la menopausia altera el riesgo de fractura en las mujeres posmenopáusicas sanas que reciben TH, Ca/D o una combinación.

Razones de riesgo para cualquier fractura entre 21.711 mujeres posmenopáusicas sanas inscritas en el ensayo clínico Women's Health Initiative, que fueron tratadas con TH, Ca/D o TH + Ca/D y que informaron una edad de menopausia no quirúrgica de < 40, 40 a 49 y = 50 años fueron comparadas.

Las mujeres con menopausia menores de 40 años tenían una FC significativamente más elevada que las mujeres con menopausia de 40 a 49 años o =50 años, independientemente de la intervención terapéutica (IC [95%]: menopausia <40 y vs. = 50 y, 1,36 [1,11 -1,67], menopausia <40 y vs. 40-49 y, 1,30 [1,06-1,60]).

Conclusiones: En la cohorte Women's Health Initiative Clinical Trial y en cada grupo de tratamiento, las mujeres con menor edad de la menopausia (menores de 40 años) tuvieron un mayor riesgo de sufrir una fractura que las mujeres que reportaron edades mayores de la menopausia. El efecto de la edad de la menopausia en el riesgo de fractura no fue alterado por ninguna de las intervenciones de tratamiento (TH, Ca/D, TH + Ca/D), lo que sugiere que la edad temprana de la menopausia es un factor independiente en el riesgo de fractura posmenopáusica.

Menopause. 2016 Oct 31. [Epub ahead of print]***Change in sexual functioning over the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation******Cambios en el funcionamiento sexual durante la transición menopáusica: resultados del estudio Women's Health Across the Nation***

AVIS NE, COLVIN A, KARLAMANGLA AS, CRAWFORD S, HESS R, WAETJEN LE, BROOKS M, TEPPER PG, GREENDALE GA.

El objetivo del estudio fue identificar si existe un declive en el funcionamiento sexual relacionado con la transición menopáusica o con la histerectomía.

En una cohorte de 1.390 mujeres de edades comprendidas entre 42 y 52 años, con útero intacto y al menos un ovario, sin terapia hormonal, y pre y perimenopáusicas al inicio del estudio, ajustamos las curvas de crecimiento lineal por pieza a 5.798 medidas repetidas (7 visitas repartidas en 14,5 años) de una puntuación de funcionamiento sexual (rango, 5-25) en función del tiempo en relación con la fecha del último período menstrual (FMP, por sus siglas en inglés) o histerectomía.

El promedio de funcionamiento sexual en la línea de base en las mujeres con una conocida FMP fue de 18,0 (SD, 3,4). No hubo cambios en la función sexual hasta 20 meses antes del FMP. De 20 meses antes a un año después del FMP, la

función sexual disminuyó 0,35 anualmente (IC del 95%, -0,44 a -0,26) y continuó disminuyendo más de un año después del FMP, pero a un ritmo más lento (-0,13 anuales, IC del 95%, -0,17 a -0,10). La disminución fue menor en las afroamericanas y más grande en japonesas que en las blancas. La sequedad vaginal, el uso de lubricante, los síntomas depresivos o la ansiedad no explican la disminución de la función sexual. Las mujeres que tuvieron una histerectomía antes del FMP no mostraron una disminución de la función sexual antes de la histerectomía, pero las puntuaciones disminuyeron después (0,21 anual, IC del 95%, -0,28 a -0,14).

Como conclusiones, la disminución de la función sexual se hizo evidente 20 meses antes de FMP y se ralentizó un año después de FMP a través de 5 años después. Además, se observó una disminución de la función sexual inmediatamente después de la histerectomía, la cual persistió durante los 5 años de observación.

Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 12;10:CD008536.

Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women.

Efectos a corto y a largo plazo de la tibolona en mujeres posmenopáusicas

FORMOSO G, PERRONE E, MALTONI S, BALDUZZI S, WILKINSON J, BASEVI V, MARATA AM, MAGRINI N, D'AMICO R, ET AL.

La tibolona es un esteroide sintético utilizado para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, sobre la base de datos a corto plazo que sugiere su eficacia. Se consideró el equilibrio entre los beneficios y riesgos de la tibolona. El objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la tibolona para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas.

Los métodos de búsqueda: En octubre de 2015, se realizaron búsquedas en el Gynaecology and Fertility Group (CGF) Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase and PsycINFO (from inception), the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and clinicaltrials.gov. Revisamos las listas de referencias en los artículos recuperados. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon tibolona versus placebo, estrógenos y/o terapia hormonal combinada (TH) en mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas.

Recopilación y análisis de datos: Se utilizaron procedimientos metodológicos estándar de The Cochrane Collaboration. Los resultados

primarios fueron síntomas vasomotores, sangrado vaginal no programado y eventos adversos a largo plazo. Se evaluaron los resultados de seguridad y sangrado en estudios que incluyeron mujeres con o sin síntomas menopáusicos. La evidencia de calidad moderada sugiere que la tibolona es más efectiva que el placebo pero menos eficaz que la TH en la reducción de los síntomas vasomotores de la menopausia y que está asociada con una mayor tasa de sangrado no programado que el placebo pero con una tasa menor que la TH. En comparación con el placebo, la tibolona aumenta las tasas recurrentes de cáncer de mama en mujeres con antecedentes de este cáncer y puede aumentar las tasas de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 60 años de edad. Ninguna evidencia indica que la tibolona aumente el riesgo de otros eventos adversos a largo plazo o que difiera de la TH con respecto a la seguridad a largo plazo. Gran parte de la evidencia era de baja o muy baja calidad. Las limitaciones incluyeron alto riesgo de sesgo e imprecisión. La mayoría de los estudios fueron financiados por fabricantes de medicamentos o no revelaron su fuente de financiamiento.

Fertil Steril. 2016 Oct 25. 10.1016/j.fertnstert.2016.09.018. [Epub ahead of print]

Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency.

Terapia de reemplazo hormonal en mujeres con insuficiencia ovárica primaria quirúrgica

SARREL PM, SULLIVAN SD, NELSON LM.

La ooforectomía bilateral realizada en mujeres antes de que sean menopáusicas induce insuficiencia ovárica primaria quirúrgica, una deficiencia aguda y crónica de las hormonas producidas normalmente por los ovarios. Sin la terapia de reemplazo hormonal (TH), la mayoría de estas mujeres desarrollan síntomas severos de deficiencia de estrógeno (E) y tienen un mayor riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo, demencia y aumentos asociados de morbilidad y mortalidad. En los casos en que se ha realizado una histerectomía en el momento de la ooforectomía bilateral, la terapia transdérmica o transvaginal de reemplazo de E2 sin sustitución de progestina cíclica es el tratamiento hormonal óptimo para

estas mujeres. Hay pruebas sustanciales de que este enfoque incluso reduce el riesgo de cáncer de mama. Desafortunadamente, el temor injustificado de todas las TH menopáusicas se ha generalizado siguiendo los informes de los estudios del Women's Health Initiative. Este temor ha llevado a una fuerte disminución en el uso de la terapia E, incluso en mujeres en las que la TH está claramente indicada. La discusión de la posible conservación ovárica en las mujeres premenopáusicas es una parte integral de la planificación preoperatoria para cualquier mujer que se someta a una histerectomía. La TH oportuna y efectiva para las mujeres que experimenten insuficiencia ovárica primaria quirúrgica está claramente indicada.

PM R. 2016 Oct 8. pii: S1934-1482(16)30988-1. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.10.001. [Epub ahead of print]

Predicting Functional Capacity From Measures of Muscle Mass in Postmenopausal Women.

Predicción de la capacidad funcional de las medidas de la masa muscular en mujeres posmenopáusicas

ORSATTI FL, NUNES PR, DE PAULA SOUZA A, MARTINS FM, ALVES DE OLIVEIRA A, NOMELINI RS, MICHELIN MA ET AL.

La menopausia aumenta la grasa corporal y disminuye la masa muscular y la fuerza, lo cual contribuye a la sarcopenia. La cantidad de masa muscular apendicular se ha utilizado con frecuencia para diagnosticar la sarcopenia. Se han propuesto diferentes medidas de la masa muscular apendicular. Sin embargo, ningún estudio ha comparado la medida más destacada (masa muscular apendicular corregida por la grasa corporal) de la masa muscular apendicular con la función física en mujeres posmenopáusicas.

Se estudió la asociación de 3 medidas diferentes de masa muscular apendicular (absoluta, corregida por estatura y corregida por grasa corporal) con función física en mujeres posmenopáusicas.

El estudio descriptivo transversal se realizó en una clínica geriátrica y ginecológica ambulatoria. Contó con la participación de 48 mujeres posmenopáusicas con una edad media (desviación estándar [SD]) de $62,1 \pm 8,2$ años, con media (SD) de menopausia de $15,7 \pm 9,8$ años y grasa corporal media (SD) de $43,6 \pm 9,8\%$.

Entre las principales medidas de resultados se calculó la masa muscular apendicular con absorciometría de rayos X de energía dual. La función física se midió mediante un cuestionario

de capacidad funcional, una batería de rendimiento físico corto y un test de 6 minutos. Se realizó la calidad muscular (intensidad del extensor de la pierna a la proporción de masa magra sin grasa en el cuerpo inferior) y la suma de las puntuaciones z (suma de cada puntuación z de las pruebas de función física) para proporcionar un índice global de función física.

El análisis de regresión mostró que la masa muscular apendicular corregida por la grasa corporal era el predictor más fuerte de la función física. Cada aumento en la desviación estándar de la masa muscular apendicular corregida por la grasa corporal se asoció con una suma media del aumento de la puntuación z de 59% (desviación estándar), mientras que cada incremento en la masa muscular apendicular absoluta y la masa muscular apendicular corregida por estatura se asoció con una suma media de las puntuaciones z con disminución de 23% y 36%, respectivamente. La calidad muscular se asoció con la masa muscular apendicular corregida por la grasa corporal.

Conclusión: Estos hallazgos indican que la masa muscular apendicular corregida por la grasa corporal es un mejor predictor de la función física que las otras medidas de la masa muscular apendicular en mujeres posmenopáusicas.

Int J Womens Health. 2016 Oct 13;8:599-607. eCollection 2016.

Has testosterone passed the test in premenopausal women with low libido? A systematic review.

Ha pasado la testosterona la prueba en mujeres premenopáusicas con baja libido. Una revisión sistemática.

REED BG, BOU NEMER¹, CARR BR.

Hay limitadas opciones de evaluación y tratamiento para la libido baja en las mujeres premenopáusicas. Esta revisión buscó evaluar la evidencia disponible que apoya la evaluación de los niveles séricos de testosterona y el tratamiento con testosterona de mujeres premenopáusicas con libido baja.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, PubMed y ClinicalTrials.gov para artículos que hacían referencia a la evaluación del nivel sérico de testosterona y/o tratamiento con testosterona en mujeres premenopáusicas con baja libido de 1995 a 2015. Se obtuvieron referencias adicionales en las secciones de referencia de otros artículos y de la revisión por pares. Se excluyeron los estudios que incluyeron solo mujeres posmenopáusicas. Un total de 13 estudios fueron revisados en detalle. Nueve estudios examinaron la relación entre los niveles séricos de testosterona y la sexualidad, otros tres estudios

examinaron el efecto del tratamiento con testosterona en mujeres premenopáusicas con baja libido y un estudio examinó ambos temas.

Seis de los diez estudios de evaluación de testosterona en suero no mostraron una asociación significativa entre el nivel sérico de testosterona y la libido. Solo uno de cada cuatro estudios que examinaron el tratamiento de la testosterona en mujeres premenopáusicas fue capaz de mostrar cualquier clara mejoría en la libido. Sin embargo, el efecto se limitó solamente a la dosis intermedia de testosterona, con las dosis bajas y altas de testosterona sin producir ningún efecto.

Conclusión: La evidencia actualmente disponible no apoya la evaluación o el tratamiento del suero de la testosterona en mujeres premenopáusicas con libido baja. Por lo tanto, otros estudios están justificados.

Sex Med Rev. 2015 Oct; 3 (4): 298 - 315. Doi: 10.1002 / smrj.63. Epub 2015 Nov 10.

Osteoporosis and Low Bone Mineral Density in Men with Testosterone Deficiency Syndrome

Osteoporosis y baja densidad mineral ósea en hombres con síndrome de deficiencia de testosterona.

GAFFNEY CD, PAGANO MJ, KUKER AP, STEMBER DS, STAHL PJ.

El síndrome de deficiencia de testosterona (SDT) es un factor de riesgo para la baja densidad mineral ósea (DMO) y la osteoporosis. El conocimiento de la relación entre SDT y salud ósea, así como los aspectos prácticos de cómo diagnosticar y tratar la baja DMO, es por lo tanto de importancia práctica para los profesionales de la medicina sexual. El objetivo de este estudio fue revisar la base fisiológica y la evidencia clínica de la relación entre SDT y salud ósea y proporcionar un algoritmo práctico basado en la evidencia para el diagnóstico y manejo de baja DMO en hombres con DTS.

El método utilizado fue una revisión de publicaciones relevantes en PubMed. Las principales determinaciones de los resultados fueron: fisiopatología de la DMO baja en SDT, morbilidad y mortalidad de la osteoporosis en los hombres, asociación entre SDT y osteoporosis, indicaciones para la exploración dual de DXA en SDT, evidencia de terapia de reemplazo de testosterona en hombres con osteoporosis y tratamiento para la osteoporosis en el TDS establecida.

Las hormonas sexuales desempeñan un papel pleomórfico en el mantenimiento de la DMO.

El SDT se asocia con un mayor riesgo de osteoporosis y osteopenia, ambos factores que contribuyen a la morbimortalidad en los hombres. DXA está indicado en hombres mayores de 50 años con SDT, y en hombres más jóvenes con SDT de larga data. Los hombres con SDT y osteoporosis deben ser tratados con agentes anti-osteoporóticos y TRT debe ser altamente considerado. Los hombres con osteopenia deben estar estratificados por el riesgo de fractura. Aquellos con alto riesgo deben ser tratados con agentes anti-osteoporóticos con una fuerte consideración de TRT; mientras que los de bajo riesgo deben ser fuertemente considerados para TRT, que tiene un efecto beneficioso sobre la DMO.

Conclusión: La baja DMO es una causa frecuente y tratable de morbilidad y mortalidad en los hombres con SDT. La utilización de un enfoque práctico basado en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la baja DMO en hombres con SDT permite a los profesionales de la medicina sexual tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y la longevidad.

Menopause. 2016 Oct 24. [Epub ahead of print]

Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study.

Cambios longitudinales en los síntomas de la menopausia comparando las mujeres asignadas al azar a dosis bajas de estrógenos conjugados orales o estradiol transdérmico más progesterona micronizada versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study.

SANTORO N, ALLSHOUSE A, NEAL-PERRY G, PAL L, LOBO RA, NAFTOLIN F, BLACK DM, BRINTON EA, BUDOFF MJ, ET AL.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de dos formas de terapia hormonal menopáusica en el alivio de los síntomas vasomotores, el insomnio y la irritabilidad en mujeres posmenopáusicas tempranas durante 4 años.

Se asignó al azar a un total de 727 mujeres, de 42 a 58 años, a los 3 años de su último período menstrual, para recibir estrógenos orales conjugados (o-CEE) 0,45 mg (n = 230) o estradiol transdérmico (t-E2) 50 mg (n = 225, ambos con 200 mg de progesterona micronizada durante 12 días cada mes) o placebo (PBO, n = 275). Los síntomas de la menopausia se registraron en el tamizaje a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses de postrandomización. Las diferencias en las proporciones de mujeres con síntomas en la línea de base y en cada punto de tiempo de seguimiento fueron comparadas por el brazo de tratamiento utilizando pruebas exactas en un análisis de intención de tratar. Las diferencias en el efecto del tratamiento por raza/etnia y el índice de masa corporal se probaron utilizando modelado de efectos mixtos lineales generalizados.

Los sofocos moderados a severos (de 44% en la línea de base a 28,3% para PBO, 7,4% para t-E2 y 4,2% para o-CEE) y sudores nocturnos (del 35% al inicio al 19% para la PBO, 5,3 % Para t-E2 y 4,7% para o-CEE) se redujeron

significativamente a los 6 meses en las mujeres asignadas al azar a la hormona activa en comparación con PBO (P <0,001 para ambos síntomas), sin diferencias significativas entre los brazos de tratamiento activo. El insomnio y la irritabilidad disminuyeron de la línea de base a 6 meses postrandomización en todos los grupos. Hubo una reducción intermitente en el insomnio tanto en los brazos de tratamiento activo como PBO; con o-CEE es más eficaz que la PBO a los 36 y 48 meses (P = 0,002 y 0,05) y t-E2 es más eficaz que la PBO a los 48 meses = 0,004).

El tratamiento hormonal no afectó significativamente la irritabilidad en comparación con la PBO. El alivio de los síntomas para el tratamiento activo versus PBO no fue significativamente modificado por el índice de masa corporal ni por raza/etnia.

Conclusiones: Recientemente, las mujeres posmenopáusicas tuvieron reducciones similares y sustanciales en los sofocos y sudores nocturnos con dosis inferiores a las convencionales de estrógeno oral o transdérmico. Estas reducciones se mantuvieron durante 4 años. El insomnio se redujo intermitentemente en comparación con la PBO para ambos regímenes hormonales.

An update on vitamin D for clinicians.

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016 Dec; 23 (6): 440 - 444.

Una actualización sobre la vitamina D para los médicos.

HANSEN KE, JOHNSON MG.

Los beneficios clínicos de la terapia con vitamina D han recibido una atención considerable durante la última década. Recientemente, varios ensayos trataron de aclarar la dosis óptima de vitamina D o el nivel de suero necesario para promover la salud humana. El propósito de esta revisión es destacar los estudios seleccionados publicados desde enero de 2015.

Varios ensayos recientes desafían si los niveles séricos de vitamina D, al menos 30 ng/ml, promueven la salud humana. En las mujeres posmenopáusicas con niveles de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] 21 ± 3 ng/ml, la dosis alta de vitamina D durante un año aumentó la absorción de calcio en un 1%, sin cambios en la densidad mineral ósea, la función física o las caídas, en comparación con dosis bajas de vitamina D y placebo. Las dosis altas de vitamina D

aumentaron el riesgo de caídas en 200 adultos de 78 ± 5 años con niveles basales de 25 (OH) D de $\sim 19 \pm 9$ ng/ml. La dosis alta de vitamina D en adultos aumentó el número y la duración de las infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con el placebo. Los pacientes con asma que alcanzaron niveles de 25 (OH) D más de 30 ng/ml durante un ensayo experimentaron más infecciones respiratorias que aquellos que no alcanzaron dichos niveles.

En resumen: Los estudios recientes son congruentes con la conclusión del Instituto de Medicina de que los seres humanos están repletos de vitamina D cuando sus niveles séricos de 25 (OH) D son al menos 20 ng/ml. Los niveles más altos parecen promover las caídas y las infecciones respiratorias.

CONGRESOS

CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

**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**

**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**

**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 Rio 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

**XII CONGRESO HISPANO LATINOAMERICANO DE TRASTORNOS
DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA**
del 09 al 11 de noviembre de 2016
Barcelona, España

XX CONGRESO ARGENTINO DE DIABETES
del 09 al 11 de noviembre de 2016
Buenos Aires, Argentina

19 CONGRESO SOCIETAT CATALANA DE ENDOCRINOLOGÍA I NUTRICIÓN
del 24 al 25 de noviembre de 2016
Barcelona, España

VIII WORKSHOP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS (SEPP)
del 23 al 24 de febrero de 2017
Santiago de Compostela, España

Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo
del 16 al 19 de abril de 2017
Caracas, Venezuela

**FLEG 2017, 3º CONGRESO INTERNACIONAL DE LA FEDERACIÓN LATINA
DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA**
del 04 al 06 de mayo de 2017
Santiago de Chile, Chile

IUNS 21ST ICN INTERNATIONAL CONGRESS OF NUTRITION
del 15 al 20 de octubre de 2017
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

SUSCRÍBASE AHORA



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



REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA ORDEN DE SUSCRIPCIÓN

Año 2016 (incluye último número del 2015)

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



Nombre : _____

Dirección : _____

Ciudad : _____

País : _____

Teléfono : _____ Fax: _____ e-mail: _____

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

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

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