

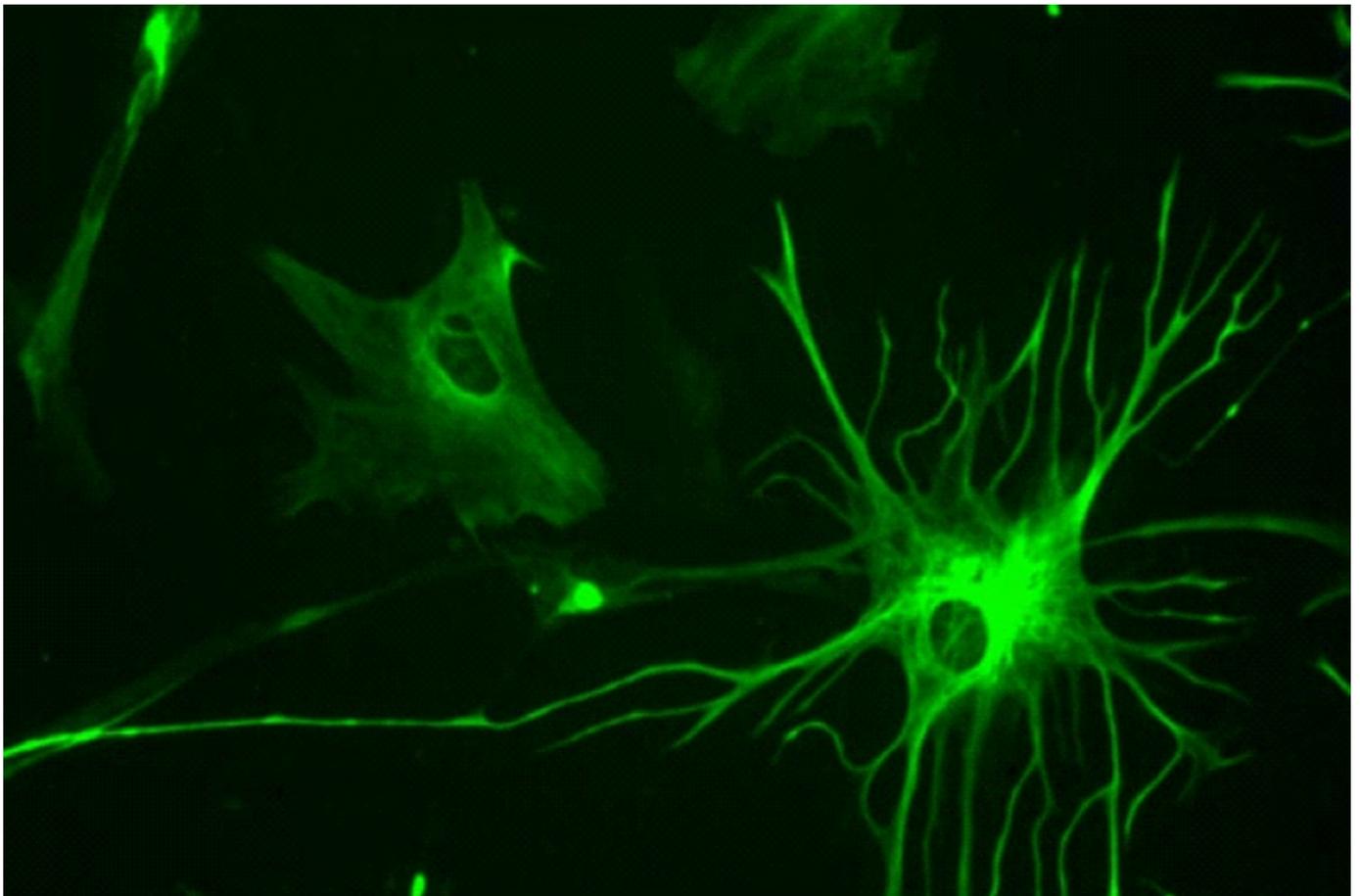


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 22 No. 4

OCTUBRE-DICIEMBRE 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. 4 - 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 Beltz, 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 - Presidenta
Ricardo Torrents González, MD - Vicepresidente
Paola Royo Peña, MD - Secretaria
Carlos Jassir Ruiz, MD - Tesorero
Álvaro 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 Luján, 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 - Vicepresidenta
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 - Secretario
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 - Presidenta
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**
- BP, Poser CM.** Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. *Infecciones del sistema nervioso central*. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S. A.; 172-175.
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se numeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, estas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
 10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
 11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
 12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
 13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
 16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
 17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
 18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
 19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
 20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
 21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo «Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas».

CONTENIDO

EDITORIAL

El renacimiento de la Terapia Hormonal

Gustavo Gómez Tabares, MD

6

ACTUALIDAD INMEDIATA

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 III

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

ACTUALIDAD INMEDIATA

Estrategias para el manejo de la depresión en la edad mediana

Claudio N. Soares

25

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Terapia de Reemplazo Hormonal en Menopausia

Gustavo Gómez Tabares

29

PERLAS PRÁCTICAS

Inmunización para mujeres adultas

45

Están los SERMS en su kit de herramientas

48

Cognición y transición menopáusica

51

ÍNDICES

55

CONGRESOS

61

Foto de portada:

A human astrocyte.

Credit: Bruno Pascal Wikimedia (CC BY-SA 3.0)

Las células en forma de estrella llamadas astrocitos, que a menudo se caracterizan como células «auxiliares», pueden contribuir al daño causado por lesiones cerebrales y enfermedades al convertir las neuronas tóxicas y destructivas.

Estudios encontraron que el accidente cerebrovascular y la inflamación desencadenaron la conversión de astrocitos en dos tipos de células reactivas: las células A1, que aceleran su producción de moléculas del sistema inmunológico llamadas proteínas del complemento, y las células A2 que expresan altos niveles de proteínas del factor de crecimiento que promueven la supervivencia de las células cerebrales y la formación de conexiones entre ellas.

Se está tratando de identificar la señal tóxica que liberan los astrocitos A1. «Eso proporcionará una gran cantidad de información sobre por qué las neuronas mueren en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, y por qué hay desmielinización de axones en enfermedades como la esclerosis múltiple».

El renacimiento de la terapia hormonal

Hace poco me invitaron a la Asociación Colombiana de Endocrinología a dictar una conferencia que allí nombraron con el título asignado a este editorial.

En efecto, ocurre que después de la suspensión y publicación de investigaciones como HERS, WHI TEP y WHI TE, la terapia hormonal alcanzó su más bajo nivel de prescripción. Y eso hace más o menos 15 años.

Pero posteriormente a la publicación de esos artículos se ha intensificado el reanálisis de los mismos, enfatizando en que los resultados no concordaban con lo que había y siguen mostrando los estudios observacionales que reportaban protección cardiovascular, ósea y, alternativamente, de cáncer de mama. Estos nuevos estudios han mostrado que la no concordancia de los estudios observacionales con los prospectivos randomizados doble ciego se debía casi específicamente al grupo de edad en que estaban las pacientes y, por lo tanto, se abrió el término de "ventana de oportunidad".

Desde entonces siguen apareciendo artículos que muestran que en los grupos de edad menor de 60 años y 10 años de menopausia, los resultados han sido protectores o no lesivos en lo cardiovascular, y en el caso de la TE, protectores con relación al cáncer de mama.

También cada vez se muestra más evidencia de que la TH no es causante del aumento de riesgo de cáncer de mama, sino que está encargada de exponer un cáncer oculto, y de que además los estrógenos crónicamente son apoptóticos en las células mamarias.

Los anteriores conceptos expuestos han sido los responsables de que la TH esté otra vez renaciendo como el ave Fénix, para beneficio de las mujeres menopaúsicas y principalmente de aquellas que tienen síntomas tan molestos con fogajes severos y resequedad vaginal dolorosa, y otros síntomas como depresión, ansiedad, insomnio, etc.

Pero el renacimiento parece que, como es lógico, se desarrolla más en el grupo de profesionales de la medicina que están más enterados de los trabajos de investigación al respecto de acuerdo con un estudio recientemente publicado de una encuesta a 501 médicos acerca de las prácticas de prescripción y los motivos por los cuales las realizan¹.

Entre los 501 médicos que completaron la encuesta (que representan el 10,7% de los invitados, con una mediana de edad de 51,0 años, el 26,9% mujeres, 49,9% obstetras/ginecólogos, y una mediana de 19,0 años en la práctica) y la prescripción (media [SD] 24,5) se mostró una correlación positiva estadísticamente significativa (0,30; IC del 95%: 0,21-0,37; $P < 0,0001$). Obstetras/ginecólogos fueron significativamente ($P < 0,0001$) más conocedores y más propensos a prescribir TH que médicos de atención primaria. Los médicos del sexo masculino tenían más probabilidades ($P < 0,05$) de prescribir TH pero no de estar más bien informados que los médicos de sexo

femenino. El conocimiento (pero no la probabilidad de prescripción) aumentó significativamente en función de los años en la práctica.

Esto llevó a concluir que los médicos que conocen mejor los ensayos de TH grandes publicados tienen más probabilidades de prescribir TH para los síntomas de la menopausia. Igual que, de acuerdo al artículo que publicamos acerca de la prescripción de TH en Latinoamérica², los médicos masculinos prescriben más esta terapia que las mujeres, que al parecer sienten más el temor de cáncer de mama, y lo expresan en la encuesta latinoamericana.

Todo lo anterior, finalmente, nos debe llevar a dos conceptos, a mi modo de ver: el profesional de la salud, -en este caso médico general y especialista más leído, más actualizado y con más experiencia- está más seguro de utilizar la TH en beneficio de sus pacientes y tiene menos miedo, debido al conocimiento que tiene; y en la Sociedad de Menopausia no debemos dejar de insistir en informar científicamente a todos los médicos en general, y en particular a los médicos generales y de otras especialidades, acerca de la realidad actualizada y los beneficios de la TH.

Gustavo Gómez Tabares
Editor jefe

Bibliografía

1. Taylor HS, Kagan R, Altomare CJ, Cort S, Bushmakin AG, Abraham L. Knowledge of clinical trials regarding hormone therapy and likelihood of prescribing hormone therapy. *Menopause*. 2017 Jan;24(1):27-34. doi: 10.1097/GME.0000000000000711.
2. Blumel, Dankers, Chedraui, Witis, Vallejo, T Sanchez. Salinas, Tserotas, Onatra, Gomez G, et al. Personal and professional use of Menopausal Hormone Therapy among gynecologist: A multinational study. *Maturitas*. 2016;87:67-71.

Climateric 2016;19:109-50

Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia. Parte III

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)**

Calidad de vida global y sexual en la menopausia

El envejecimiento saludable es muy importante para mantener la calidad de vida global y el bienestar sexual. La sexualidad sigue siendo importante para muchas mujeres de edad avanzada, incluso más allá de la menopausia¹. Los síntomas de menopausia están fuertemente relacionados con la calidad de vida cuando se utilizan instrumentos validados y adecuados para ese periodo específico². Tanto la edad como la disminución de los niveles de hormonas sexuales tienen efectos perjudiciales sobre la función sexual, con un aumento significativo de la sequedad vaginal/disporeunia y una disminución significativa del deseo y respuesta sexual³⁻⁶. La menopausia quirúrgica tiene más probabilidad de asociarse a disfunción sexual, especialmente al trastorno del deseo sexual hipoactivo, debido a la mayor privación hormonal⁷. Los factores psicológicos y sociales son muy importantes, influyendo en la relevancia clínica de los síntomas sexuales y el nivel de estrés en las mujeres postmenopáusicas. Se debe tener especial atención a las mujeres que tuvieron una menopausia natural a una edad joven, ya que la

menopausia prematura abarca varios aspectos bio-psicosociales que influyen en la calidad de vida y el bienestar sexual, incluyendo en algunos casos el problema de la infertilidad⁸. La menopausia iatrogénica en supervivientes de cáncer de mama y en mujeres con otros tumores malignos es muy perjudicial en el contexto de la calidad de vida y el bienestar sexual. Se trata de un problema que debe investigarse más, teniendo en cuenta la realidad emergente de la mayor supervivencia de las pacientes con cáncer⁹.

Es obligatorio incluir preguntas adecuadas para investigar la función sexual, porque las mujeres por sí mismas quizás no estén dispuestas a iniciar una conversación sobre su interés, comportamiento y actividad sexual; sin embargo, por lo general aprecian ser interrogadas al respecto por el médico. Se pueden utilizar instrumentos validados (cuestionarios auto-administrados, diarios y entrevistas semi-estructuradas que registren eventos) para diagnosticar correctamente la disfunción sexual femenina (DSF) y para obtener información sobre constructos y relaciones sexuales, teniendo en cuenta el modelo bio-psicosocial¹⁰.

* 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 determinación rutinaria de los niveles de esteroides sexuales circulantes no es útil y el diagnóstico de deficiencia de andrógenos en mujeres sanas no debe basarse únicamente en las mediciones de andrógenos, dado que su correlación con signos y síntomas específicos es inconsistente¹¹. <1+>

El papel fundamental de la atrofia vulvovaginal (AVV) (referido como síndrome genitourinario de la menopausia [SGM] por la NAMS/Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la⁴⁴ Mujer [ISSWSH]) siempre debe ser considerado dado que los dos síntomas más comunes, sequedad vaginal y dispareunia, pueden inducir cambios significativos en otros dominios de la respuesta sexual (deseo, excitación, orgasmo, satisfacción), así como también disfunción del suelo pélvico¹²⁻¹⁴. <2++>

La naturaleza multidimensional de la sexualidad femenina ha limitado la posibilidad de establecer un claro efecto de la THM sobre la DSF. Sin embargo, la THM solo con estrógenos o en combinación con progestágenos se asocia a una pequeña o moderada mejoría de la función sexual, particularmente sobre dolor, cuando se usa en mujeres con síntomas de la menopausia o en la postmenopausia temprana (dentro de los 5 años de amenorrea)¹⁵⁻¹⁹. <1+> La tibolona es un esteroide sintético clasificado como un regulador estrogénico tejido selectivo, de utilidad para tratar mujeres postmenopáusicas con DSF²⁰. <1+> Los tratamientos hormonales y no hormonales y/o estrategias psicosexuales deben ser individualizados y adaptados según las necesidades y los antecedentes de la mujer, teniendo en cuenta también la disponibilidad y salud general y sexual de la pareja y la calidad de la relación íntima¹⁵. <2++>

Mensajes clave

- Cuando se aborda el problema de calidad de vida y el bienestar sexual hay que tener en cuenta la edad, el tipo de menopausia y el tiempo de su presentación, síntomas vasomotores y del estado de ánimo, la salud general, incluyendo los medicamentos usados para enfermedades crónicas, así como los factores intra- e inter-personales. [A]

- Hay que desterrar la creencia de que el sexo no es importante para la mujer de mayor edad, y siempre hay que tratar de ‘romper el hielo’ en la práctica clínica con preguntas sencillas y abiertas para facilitar el dialogo sobre salud sexual. [B]
- Los síntomas de SGM/AVV se deben diagnosticar y tratar de manera rutinaria para evitar el círculo vicioso entre dispareunia y otro tipo de DSF. [B]
- Cuando los síntomas sexuales son clínicamente relevantes durante la menopausia se debe considerar el modelo biopsicosocial para establecer el mejor plan de tratamiento. [C]

Terapia con andrógenos para las mujeres peri- y posmenopáusicas

Causas de insuficiencia androgénica femenina

Los niveles de testosterona y pre-andrógenos, androstendiona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de DHEA (DHEAS) alcanzan un pico en la tercera y cuarta década de la vida de la mujer y luego declinan con la edad, observándose el mayor descenso en los años previos a la menopausia^{1,2}. <2++> Las causas patológicas de deficiencia de testosterona en mujeres incluyen insuficiencia ovárica primaria, ooforectomía bilateral a cualquier edad, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal y la supresión ovárica iatrogénica.⁴⁵

En las mujeres la investigación sobre el papel de la testosterona se ha visto obstaculizada por la imprecisión de su medición a causa de los bajos niveles fisiológicos. El uso de cromatografía líquida y espectrometría de masas ha permitido medir la testosterona a niveles bajos, pero el problema de la variabilidad inter ensayo persiste incluso con esta metodología³. Otros factores que limitan la interpretación de los niveles de testosterona en las mujeres incluyen la síntesis de testosterona en los tejidos blancos o diana periféricos, de modo que los niveles séricos pueden no reflejar con precisión la exposición tisular al andrógeno y que las variaciones individuales en la sensibilidad del receptor de andrógenos modulará los efectos de la exposición a la testosterona.

La testosterona y la función sexual femenina

Dos recientes estudios, grandes e independientes han demostrado fuertes correlaciones entre los niveles de testosterona total y libre, androstendiona y DHEAS y el deseo sexual en mujeres de 19–65 años⁴; y entre la testosterona y la frecuencia de masturbación, y deseo y excitación sexual en mujeres de 42–52 años de edad años en el momento de ser reclutadas hasta su seguimiento a 10 años⁵. Estos estudios proporcionan los datos más robustos para las relaciones entre los andrógenos y la función sexual femenina. <2+>

Terapia con testosterona para el manejo de la disfunción sexual femenina

La indicación principal para el tratamiento con testosterona es la disminución del deseo sexual que hace que la mujer experimente angustia significativa (previamente definido como trastorno hipoactivo del deseo sexual o THDS⁶). Antes de considerar la terapia con testosterona, se deben abordar otras causas de alteración del deseo sexual y/o de la excitación; entre los que se incluyen dispareunia, depresión, los efectos secundarios a medicación, problemas de la relación y otros problemas de salud que afectan a la mujer o su pareja.

Los EACs con muestras grandes, controlados con placebo, han demostrado consistentemente los beneficios de la terapia continua con testosterona para las mujeres diagnosticadas con THDS; con mejorías estadísticamente significativas en la satisfacción sexual, el deseo, la excitación, el placer y el orgasmo. <1++> Estos efectos se han observados en mujeres con menopausia natural y quirúrgica, con y sin THM concurrente, y mujeres premenopáusicas en sus últimos años de vida reproductiva⁷⁻⁹. La testosterona también es efectiva para el tratamiento del trastorno del deseo/excitación sexual vinculado a tratamiento antidepressivo¹⁰. El THDS y el trastorno de la excitación sexual recientemente han sido reclasificados como una sola entidad: trastorno del interés/excitación sexual¹¹. Como la excitación y el deseo están intrínsecamente unidos, y como la terapia con testosterona mejora tanto el deseo como la excitación, las mujeres clasificadas de este modo

deben ser consideradas como mujeres previamente diagnosticadas con THDS.

Los efectos secundarios de la terapia androgénica con testosterona dependen de la dosis y se evitan con el uso de formulaciones y dosis apropiadas para las mujeres. No hay evidencia de EACs grandes,⁴⁶ controlados con placebo de que la testosterona aplicada transdérmica en dosis apropiadas resulte en efectos adversos cardiovasculares, metabólicos, o sobre el endometrio^{12,13}. Los datos disponibles no indican un aumento del riesgo de cáncer de mama con la testosterona transdérmica; aunque no se ha publicado ningún estudio grande sobre ese tema^{7,12}.

Testosterona intravaginal para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal

Los estudios preliminares indican que testosterona intravaginal podría proporcionar una alternativa para el tratamiento de la AVV. <1-> En el tracto urogenital existen receptores de andrógenos, para aromatasa (que convierte la testosterona en estradiol) y los isotipos 1 y 2 de 5 β -reductasa (que convierten la testosterona en dihidrotestosterona)¹⁴. La testosterona intravaginal administrada sola o con estrógeno vaginal ha demostrado que mejora la dispareunia, el deseo sexual, la lubricación y la satisfacción en comparación con el placebo^{15,16}. Se han comunicado efectos beneficiosos con la administración tres veces por semana¹⁶. Estos estudios son prometedores; no obstante, se requieren estudios más grandes antes de poder recomendar la testosterona por vía intravaginal en la práctica clínica.

La testosterona para el tratamiento de otros aspectos de la salud de la mujer

La terapia con testosterona ha demostrado que tiene efectos favorables sobre la salud ósea, sugiriendo los estudios observacionales que niveles más altos de testosterona se asocian con un menor riesgo de fractura. Los datos de EAC sobre fracturas son insuficientes. La testosterona no está indicada para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis. <2++>

La mayoría de los estudios observacionales demuestran que los niveles sanguíneos bajos de

testosterona total, libre o biodisponible (testosterona libre y unida a la albúmina), y niveles bajos de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) se asocian con mayor probabilidad de enfermedad carotídea aterosclerótica, eventos cardiovasculares y mortalidad total¹⁷⁻¹⁹. La testosterona ha demostrado ser un vasodilatador en mujeres postmenopáusicas^{20,21}, y un EAC pequeño sobre terapia con testosterona en mujeres con insuficiencia cardíaca congestiva demostró efectos cardiovasculares favorables²². La terapia con testosterona no debe usarse para prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular en las mujeres. <2+>

Los EACs indican un efecto favorable, pero pequeño, de la testosterona transdérmica sobre el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas^{7,23,24}. Aunque estos datos justifican la necesidad de mayor investigación en este campo, no apoyan el uso de testosterona para la prevención del deterioro cognitivo. <1->

El uso sistémico de terapia con DHEA para mujeres

Los EACs no han demostrado beneficios con el tratamiento sistémico con DHEA sobre el placebo en términos de mejora de la función sexual, el bienestar o la salud metabólica en mujeres⁴⁷ postmenopáusicas^{12,25}. La DHEA oral ha demostrado tener un beneficio marginal sobre la salud en cuanto a la calidad de vida y depresión en mujeres con insuficiencia suprarrenal, pero no sobre la función sexual²⁶. <1+>

DHEA intravaginal para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal

La aplicación diaria de DHEA ha demostrado efectos favorables sobre la dispareunia y la AVV sintomática²⁷, pero estos efectos no se mantienen cuando la DHEA es administrada dos veces a la semana²⁸. <1->

Mensajes clave

- Los niveles de andrógenos declinan con la edad en las mujeres, sin cambios significativos asociados con la menopausia natural. [A]
- Existe fuerte evidencia de que los andrógenos influyen sobre la función

sexual femenina y que la terapia con testosterona puede ser útil para mujeres que han experimentado pérdida del deseo sexual y/o la excitación. [A]

- Antes de considerar la terapia con testosterona, las mujeres deben ser evaluadas exhaustivamente sobre otras causas tratables de su disfunción sexual, las cuáles deben ser abordadas. [A]
- La terapia con testosterona debe ser considerada como una prueba terapéutica, y no debe continuarse si la mujer no experimenta un beneficio significativo a los 6 meses de uso. [A]

Terapias complementarias, no farmacológicas, e intervenciones sobre el estilo de vida

Los resultados de alta calidad son limitados para estudios de intervenciones no farmacológicas y de estilo de vida para tratar los síntomas vasomotores.

El papel de las terapias complementarias en el manejo de la menopausia, tanto para el alivio sintomático como para la prevención de complicaciones a largo plazo, sigue siendo controvertido. Los estudios y meta-análisis no han respaldado consistentemente la eficacia de las terapias complementarias ni de los medicamentos de venta libre para reducir la gravedad o frecuencia de los sofocos y sudores nocturnos¹. <1+> Las preparaciones de isoflavonas derivadas de la soja o del trébol rojo y las medicinas tradicionales chinas han demostrado una eficacia variable en comparación con el placebo en pequeños ensayos aleatorizados y pequeños meta-análisis¹⁻³. <1-> Las terapias como la cimicifuga racemosa y la hierba de San Juan se asocian con efectos adversos e interacciones con medicamentos; por lo tanto, se deben utilizar con precaución y bajo supervisión médica^{4,5}. <1+> Se requieren más datos de EACs grandes para determinar la eficacia y seguridad de las terapias complementarias.⁴⁸

La meditación, la relajación, la respiración controlada, la terapia cognitiva conductual y el entrenamiento mental parecen prometedores en el manejo de los sofocos, pero son necesarios

estudios aleatorizados con un poder adecuado^{6,7}. <1+> Los estudios aleatorizados sobre acupuntura no han demostrado de forma clara un efecto beneficioso para reducir los SVM, aunque un reciente meta-análisis sugiere un pequeño beneficio⁸⁻¹⁰. <1-> La hipnosis produce la reducción de SVM y mejora la calidad del sueño¹¹. <1-> Aunque el ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo, salud cardiovascular y ósea, la evidencia sugeriría que tiene escaso papel para manejar la inestabilidad vasomotora¹². De hecho, en algunas mujeres puede agravar la intensidad de los síntomas. <1+> El bloqueo del ganglio estrellado reduce los SVM en un 50% durante un periodo de varios meses. Esta técnica parece segura y bien tolerada¹³.

Mensajes clave

- Las mujeres deben ser advertidas que las terapias complementarias tienen evidencia limitada respecto a su eficacia y seguridad, y no están controladas por los organismos públicos responsables. [B]
- La respiración rítmica, la terapia conductual, el entrenamiento de la mente, la acupuntura, la hipnosis y el bloqueo del ganglio estrellado, pueden ser técnicas útiles a tener en cuenta en el tratamiento de los SVM. [A]

Terapia con hormonas bioidénticas

El término 'bioidéntico' significa que tiene la misma estructura molecular que una sustancia producida en el cuerpo. Por lo tanto, el estradiol y la progesterona, utilizados en los productos fabricados por las compañías farmacéuticas y sometidos a un riguroso escrutinio por las autoridades reguladoras, son formas bioidénticas de la THM.

Los tratamientos con hormonas bioidénticas (THB) se refirieron a un concepto mal definido, frecuentemente usado como una herramienta de marketing para describir preparaciones de compuestos hormonales que contienen mezclas de varias hormonas, incluyendo estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona y DHEA; generalmente preparados por farmacias, pero que no están sometidos a las rigurosas

normas de fabricación, control de calidad y supervisión regulatoria como los productos farmacéuticos registrados^{1,2}. <2+> Las hormonas bioidénticas no son 'naturales'. Se sintetizan en laboratorios a partir de precursores de plantas, de la misma manera que se preparan los productos hormonales. <2+> La propaganda y los anuncios publicitarios realizados sobre la seguridad y eficacia de los compuestos de THB no están validados por evidencias médicas. <2+>

Los defensores de la THB a menudo afirman, erróneamente, que sus preparaciones se hacen para satisfacer las necesidades individuales de las mujeres, basándose en los niveles hormonales en sangre o saliva. Este concepto es científicamente erróneo, ya que las proporciones de estrona y estriol respecto al estradiol se mantienen relativamente constantes en el cuerpo, dependiendo de la actividad⁴⁹ enzimática celular, y es inútil para los médicos hacer prescripciones de las tres hormonas en un intento de imitar las funciones corporales naturales¹.

El cáncer de endometrio ha sido asociado con THB que contiene estrógenos. La progesterona usada en estas preparaciones puede ser insuficiente para inhibir el estímulo endometrial inducido por el estrógeno.<3>

Las pruebas hormonales en saliva a veces son propuestas como un medio para evaluar las necesidades hormonales y determinar las dosis individuales. Sin embargo, no existen datos que apoyen estas afirmaciones de forma fiable. <2+>

Los compuestos hormonales de la THB no ofrecen ventajas sobre productos similares regulados y carecen de la protección al paciente otorgada por una estricta regulación y supervisión. Las hormonas disponibles en estas preparaciones están disponibles en productos regulados seguros. Todas las corrientes científicas, organismos clínicos y reguladores de la salud de la mujer han desaconsejado el uso de estos productos³⁻⁷. La prescripción de estos productos está en riesgo de futuras demandas médico-legales.

Mensajes clave

- La prescripción de compuestos de THB no se recomienda debido a la falta de

control de calidad y de supervisión por organismos oficiales asociados a estos productos, además de la falta de pruebas de seguridad y eficacia. [B]

- La determinación de los niveles hormonales en suero o saliva no se recomienda como apoyo en el manejo de la THM ya que tienen poco valor en la selección inicial de la dosis del medicamento y en el seguimiento de su eficacia. [B]
- Las mujeres que soliciten un compuesto de THB deben ser alentadas a considerar productos sanitarios controlados por autoridades políticas que contengan hormonas estructuralmente idénticas a las que produce el cuerpo. Estas hormonas están disponibles en una amplia gama de dosis y formas de administración. [B]

Síntomas vasomotores: tratamientos farmacológicos

Los mecanismos subyacentes a los SVM no son bien comprendidos. El tratamiento de los SVM sin hormonas es posible y puede ser la única opción en mujeres con contraindicación de terapia con estrógenos o progesterona. Varios agentes farmacológicos disminuyen la frecuencia e intensidad de los sofocos; sin embargo, son escasos los estudios que comparen estos productos directamente con la terapia hormonal o entre estos diferentes agentes no hormonales entre sí. Cada estrategia farmacológica tiene efectos secundarios específicos.

Dentro de los fármacos con acción aliviadora demostrada sobre los SVM se encuentran los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), los inhibidores de la recaptación de⁵⁰ serotonina-norepinefrina (IRSNs), algunas drogas antiepilépticas, y otras drogas con acción central. Mientras cada una de estas categorías de medicamentos ha demostrado eficacia en estudios clínicos, se han realizado muy pocos estudios de comparación directa de agentes no hormonales para el tratamiento de los sofocos¹⁻⁴. <1++>

La eficacia de varios ISRSs, IRSNs y gabapentina se ha demostrado en estudios controlados frente a placebo⁵⁻¹⁴. <1++> Todos los

estudios clínicos de agentes para los SVM se caracterizan por tener un importante efecto placebo que puede reducir, *per se*, los sofocos hasta en un 50%. <1++>

La información sobre los efectos comparativos de las preparaciones no hormonales frente a la terapia con estrógenos se limita a la gabapentina y la venlafaxina. Dosis altas de gabapentina (300 mg tres veces al día) han demostrado reducir los sofocos en forma similar a 0.625 mg de estrógenos¹⁶. Sin embargo, a esta dosis de gabapentina se asocian efectos secundarios significativos. En un estudio aleatorizado, la venlafaxina (75 mg/día) demostró disminuir los sofocos en forma similar a dosis bajas de estradiol oral (0.5 mg)¹⁷. Un estudio comparativo encontró que la venlafaxina (37.5 mg/día aumentando a 75 mg de liberación controlada) es igualmente eficaz, pero mejor tolerada que la gabapentina (300 mg una vez al día aumentando a 300 mg tres veces al día) en pacientes con cáncer de mama. Ambos productos reducen la frecuencia y gravedad de los sofocos (66%) pero los efectos secundarios fueron mayores con gabapentina¹⁸. <1++>

La gabapentina puede ser especialmente útil en pacientes que experimentan sofocos con sudores nocturnos y despertares repetidos, debido a su efecto sedante. La ingesta de una dosis única de gabapentina a la hora de acostarse se ha sugerido en estos pacientes y este esquema de tratamiento puede ayudar a disminuir los efectos secundarios. <4> Las comparaciones de los estudios con venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, citalopram y escitalopram sugieren que estas moléculas tienen una eficacia similar sobre los sofocos¹⁰. <1++>

La sertralina y fluoxetina no se asocian a reducciones significativas de los sofocos en estudios controlados contra placebo, y por lo tanto no se recomiendan para el tratamiento de los SVM^{7,19-21}. <1++>

La clonidina, un agonista α -2 adrenérgico, es ligeramente más eficaz que el placebo en reducir los sofocos en un meta-análisis de diez estudios². <1++> El uso de clonidina se asocia con efectos secundarios significativos (sequedad de boca, mareos, constipación, hipotensión y sedación) que limitan su uso clínico. Las

preparaciones transdérmicas pueden ser superiores a las orales, debido a que mantienen niveles sanguíneos más estables y que pueden ayudar a incrementar la adherencia. <4>

Las mujeres con historia personal de cáncer de mama representan una categoría importante de pacientes donde los tratamientos no hormonales son útiles para el manejo de los SVM. Los ISRSs/IRSNs disminuyen los sofocos en un 50% en estas pacientes, lo que es aceptable en la mayoría de los casos. La eficacia es similar en mujeres que toman tamoxifeno²². <1+>

Los ISRSs inhiben la actividad de CYP2D6, la enzima que convierte el tamoxifeno a su metabolito activo, endoxifeno. La paroxetina y la fluoxetina son potentes inhibidores de CYP2D6, mientras que⁵¹ la venlafaxina, la desvenlafaxina, el citalopram y el escitalopram tienen un menor efecto²³⁻²⁶. Si la interferencia de los ISRSs/IRSNs sobre CYP2D6 tiene algún impacto sobre la recurrencia y supervivencia del cáncer de mama es materia controvertida, pero debe considerarse al seleccionar un tratamiento para los sofocos en estas pacientes. Si se va a usar un ISRS/IRSN los compuestos como la venlafaxina y el citalopram, deben ser preferidos porque interfieren menos con el metabolismo del tamoxifeno. Los ISRSs no interfieren con la acción de los inhibidores de aromataza y pueden ser usados de forma segura en mujeres que reciben esos fármacos. <4>

La duración del tratamiento de los SVM con agentes no hormonales debe ser revisado periódicamente, al igual que con las intervenciones hormonales. Por lo general, el tratamiento inicialmente requiere incrementos graduales de dosis para minimizar los efectos secundarios. Del mismo modo, la interrupción debe realizarse disminuyendo la dosis gradualmente durante al menos dos semanas para evitar los síntomas de abstinencia. <4>

Mensajes clave

- La venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, citalopram y escitalopram son efectivos para reducir los sofocos en mujeres postmenopáusicas. [A]
- La paroxetina debe evitarse en las mujeres que reciben tamoxifeno. [A]

- La gabapentina es tan eficaz como los ISRSs/IRSNs, pero tiene más efectos secundarios. [B]

ATROFIA VULVOVAGINAL POSMENOPÁUSICA

Después de la menopausia aparecen cambios histológicos y funcionales en el epitelio vaginal y urogenital debido a una disminución en los niveles de estrógenos, y más de la mitad de todas las mujeres postmenopáusicas experimentarán síntomas asociados con la atrofia del tejido.

La NAMS/ISSWSH ha propuesto una nueva definición para la AVV. El concepto de SGM describe con mayor precisión la constelación de síntomas urogenitales y signos asociados con la menopausia y pretende eliminar el estigma negativo de la atrofia¹.

Las mujeres son poco conscientes de que la AVV es una enfermedad crónica con un impacto significativo en la salud sexual y la calidad de vida, y que hay tratamientos eficaces y seguros^{2,3}.

Todas las preparaciones de estrógenos locales (cremas, pesarios, comprimidos, anillo vaginal) son eficaces en la disminución de los signos y síntomas de atrofia vaginal, pero difieren ligeramente en sus perfiles de efectos adversos⁵⁻⁸. <1++> El ospemifeno es un SERM derivado del toremifeno que ha demostrado eficacia como tratamiento de la atrofia de la vulva y la vagina⁹⁻¹³. <1++> Los hidratantes y lubricantes vaginales, así como la actividad sexual regular puede ser útil en estas mujeres. Las cremas hidratantes vaginales pueden tener una eficacia equivalente al estrógeno vaginal tópico y deben ser ofrecidas a las mujeres que desean evitar el uso de terapia hormonal¹⁴. <1+> ⁵²

Mensajes clave

- Los profesionales sanitarios deben ser proactivos, con el fin de ayudar a sus pacientes a comentar los síntomas relacionados con la AVV y buscar el tratamiento adecuado cuando el malestar vaginal es clínicamente relevante. [B]
- El tratamiento debe iniciarse de forma precoz, antes de que se produzcan cambios atróficos irreversibles, y necesita ser continuado para mantener los beneficios. [B]

- Los principios del tratamiento en mujeres con AVV establecida son la restauración de la fisiología urogenital y el alivio de los síntomas; cuando la AVV es el único síntoma, el tratamiento con estrógenos locales debe ser la primera elección. [B]
- La elección de la modalidad de administración local de estrógenos debe guiarse por las preferencias de la paciente. [D]
- La terapia con estrógenos locales minimiza la absorción sistémica y aunque la administración vaginal puede aumentar los niveles plasmáticos de estrógenos durante la administración crónica, los mismos no están por encima del rango normal de α 20 pg/ml para las mujeres postmenopáusicas. [B]
- El uso adicional de progesterona no está indicado cuando se utiliza una dosis baja de estrógenos locales, aunque los resultados a largo plazo (más de un año) son insuficientes. [B]
- Si el estrógeno es ineficaz o no es aceptado, los lubricantes y humectantes vaginales pueden aliviar los síntomas de sequedad, y se debe recomendar la actividad sexual de forma regular. [C]
- Hay pocos datos sobre el uso de estrógenos vaginales en mujeres con cánceres ginecológicos hormono-dependientes, por lo que se deben usar con precaución. [D]
- El uso de estrógenos locales en las mujeres tratadas con tamoxifeno o inhibidores de la aromataza, necesita un asesoramiento detallado y discusión con la paciente y el equipo de oncología. [D]
- El estriol y las preparaciones de testosterona pueden ser una opción para estas pacientes, pero se necesitan más estudios. [C]

Nuevas terapias para la menopausia

Tratamiento urogenital

El uso tópico diario de DHEA es prometedor en el tratamiento de la VVA y de los síntomas sexuales asociados, debido a un perfil

favorablemente seguro en mujeres con contraindicaciones para THM1. Su eficacia parece desaparecer cuando se administra solo dos veces por semana². <1++>

El ospemifeno es un SERM recientemente aprobado a dosis de 60 mg vía oral, que está indicado para el tratamiento sistémico de la dispareunia moderada y severa asociada con VVA en mujeres que no están dispuestas a recibir o son reacias para tomar los estrógenos locales o sistémicos³. <1++> El ospemifeno ha demostrado una cascada de efectos positivos sobre otros dominios de la función sexual. El lasofoxifeno es otro SERM que actualmente está en fase de investigación.⁵³

Tratamiento sistémico

El producto combinado de 0.45 mg de EEC y 20 mg de bazedoxifeno es un complejo con efectos tisulares selectivos que ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de los SVM4. <1++> Esta es una opción eventualmente útil en las mujeres que no toleran los efectos de los progestágenos. Además, la combinación reduce la densidad mamaria, pero se requieren más datos para confirmar si tiene impacto sobre la incidencia de cáncer de mama⁵.

Influencia de la metodología y epidemiología sobre la percepción de la THM

La evidencia científica tiene una jerarquía que debería ser tenida en cuenta para sacar conclusiones de cualquier investigación científica. En general, desde el rango o nivel de evidencia mayor hasta el más bajo, la calidad de evidencia se ordena en hallazgos obtenidos por los EACs de alta calidad, los EACs de menor calidad, estudios de cohortes, otros estudios observacionales como estudios transversales, casos y controles, serie de casos y comunicación de casos, y por último la opinión de los expertos. Sin embargo, los EACs y los estudios de cohortes deben ser interpretados con precaución, particularmente con referencia a la THM.

Los estudios observacionales (por ejemplo, el Estudio de Salud de las Enfermeras) son usados para generar hipótesis y no pueden demostrar causalidad. Los sesgos inherentes de

muchos estudios observacionales sobre THM incluyen con frecuencia diferentes tipos de sesgos: de selección de mujeres sanas tratadas con THM; de recuerdo (recordar el uso previo de la hormona podría estar influenciado por resultados posteriores); de prevención (supervisión y tratamiento más intenso en mujeres tratadas con THM); de cumplimiento (aquellos pacientes con mejor adherencia [aun al placebo] tienen mejores resultados); de supervivencia (la THM puede interrumpirse por enfermedades intercurrentes); y de prevalencia-incidencia (los efectos adversos precoces de la THM no se observarían si la participante fallece antes de formar parte del cohorte).

Los EACs (por ejemplo, el estudio WHI) son usados sobre todo para pruebas de hipótesis, para comprobar la causalidad y un efecto. Los EACs pueden degradarse en su nivel de evidencia por diversos factores: cumplimiento deficiente, tasa de abandono superior a la permitida en el diseño del estudio, pérdida del cegamiento, desviación del protocolo, generalización inapropiada de un único tratamiento a una clase entera de tratamientos, y generalización inapropiada de los resultados a grupos para los que el estudio tenía suficiente poder estadístico. El estudio WHI fue diseñado para evaluar los resultados asociados con el uso de la THM en mujeres que habían tenido la menopausia más de una década antes. Esos resultados se han generalizados a mujeres cercanas a la menopausia que no estuvieron adecuadamente representadas en la investigación original, y en las cuales algunos resultados sugieren importantes diferencias con el beneficio en edades tempranas. De la misma manera, el estudio WHI solo evaluó una forma de tratamiento con estrógenos y una única forma de tratamiento con progestágeno. La generalización de esos resultados para otras dosis, otros componentes y otras vías de administración se desvían bastante de los límites de la metodología adecuada, con más razón, cuando la evidencia de otro diseño de estudios, que abarca desde lo histológico hasta lo metabólico, para cohortes, sugiere diferencias significativas por dosis, componentes, y vía de administración.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas de la Organización Mun-

dial para la Salud, ha clasificado la frecuencia de reacciones farmacológicas, entre las cuales se incluye el impacto de la THM o la terapia con estrógenos (ver tabla 1). Sin embargo, estas frecuencias *no* necesariamente corresponden con diferencias estadísticamente significativas. Los hallazgos infrecuentes en grandes EACs y estudios observacionales, pueden ser estadísticamente significativos debido a una muestra grande pero quizás sea clínicamente menos importante en la aplicación a una paciente determinada en ciertas condiciones clínicas. La imposibilidad de proporcionar un contexto clínico es, a menudo, un problema para comprender e interpretar los resultados de los estudios.

Tabla 1. Clasificación de la frecuencia de reacciones medicamentosas del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas de la Organización Mundial de la Salud (CIOMS).

Muy común	> 1/10 (> 10%)
Común (frecuente)	> 1/100 y < 1/10 (> 1% y < 10%)
No común (infrecuente)	> 1/1000 y < 1/100 (> 0.1% y < 1%)
Raro	> 1/10 000 y < 1/1000 (> 0.01% y < 0.1%)
Muy raro	< 1/10 000 (< 0.01%)

Conclusiones y medidas prácticas

Estas recomendaciones de la IMS basadas en evidencias son para incentivar un cuidado óptimo en las mujeres de mediana edad y posterior. Con un rápido crecimiento de la población de mujeres de mediana edad y posterior, es imperativo continuar las investigaciones para optimizar su calidad y el bienestar a largo plazo.

Los principios claves para lograr el objetivo son los siguientes:

- Los beneficios y riesgos de la THM varían según las circunstancias individuales.
- Los estudios de la década pasada han demostrado que los riesgos pueden ser minimizados y los beneficios maximizados con la selección de un régimen óptimo en el momento óptimo.

- La seguridad de la THM depende en gran medida de la edad y tiempo desde la menopausia.
- Las mujeres sanas menores de 60 años no deberían estar preocupadas por el perfil de seguridad de la THM.
- Nueva información y re-análisis de los estudios antiguos por edades de las mujeres demostraron que los potenciales beneficios de los tratamientos son para la mayoría de ellas y los riesgos son mínimos, cuando inician con pocos años desde la menopausia.
- Estudios fuertemente sugieren que el componente progestágeno de la THM es más relevante en el incremento del riesgo de cáncer de mama que el estrógeno.
- Los progestágenos modernos, la progesterona natural y los SERMs permiten optimizar los efectos metabólicos y mamarios.
- Estudios aleatorizados recientes, como el DOPS, y estudios que usaron criterios subrogados para morbilidad a largo plazo como el KEEPS, y el estudio ELITE, confirman una ventana de oportunidad en la menopausia temprana cuando el daño cardiovascular es evitable y sus beneficios pueden ser alcanzados.
- El incremento de la información indica los beneficios de la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas y de la enfermedad de las arterias coronarias y una reducción en la mortalidad global de las mujeres que iniciaron la THM alrededor del momento de su menopausia.
- Industria farmacéutica: Revertir la mala comercialización/las decisiones sobre investigación y desarrollo, y alentar la exploración y el desarrollo de los nuevos tratamientos.
- Las mujeres menopáusicas: Mejorar el acceso a la información que permita tomar decisiones informadas, y aumentar la intervención proactiva para mantener la salud de la mujer menopáusica.
- THM: Clarificar las diferencias en la acción y perfiles de riesgo de la THM, para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos.

El grupo colaborativo para las recomendaciones

A continuación se presenta un resumen de las declaraciones de intereses de los dos últimos años. Una información más detallada se encuentra en la página web de la IMS.

R. J. Baber

Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, The University of Sydney, Sydney, Australia

Junta Consultiva y/o Consultor: *Pfizer*

Conferenciante para: *Abbott 56*

N. Panay

Imperial College London, UK, Co-Editor-in-Chief, *Climacteric*

Junta Consultiva y/o Consultor: *Abbott, Bayer, Besins, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi*

Conferenciante para: *Abbott, Bayer, Besins, Novo Nordisk*

A. Fenton

Christchurch Women's Hospital, Christchurch, New Zealand, Co-Editor-in-Chief, *Climacteric*

Junta Consultiva y/o Consultor: *Pfizer*

Conferenciante para: *Besins, Mylan*

L. Cardozo

Professor of Urogynaecology, King's College Hospital, London, UK

Medidas prácticas claves

- Departamentos de salud/reguladores: Alentar el cambio de recomendaciones hacia la menopausia y la THM.
- Los profesionales sanitarios: Ampliar la educación y la preparación de los profesionales de la salud para el tratamiento óptimo de la menopausia.
- Medios de comunicación: Un compromiso positivo resaltando los estudios favorables y poniendo los riesgos en perspectiva.

Junta Consultiva y/o Consultor: *Astellas, BMR, Golin Health*

Conferenciante para: *Allergan, Astellas*
Asignación para investigación: *Pfizer*

C. Castelo-Branco

Clinic Institute of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Junta Consultiva y/o Consultor: *Pierre Fabre, Shionogi*

Conferenciante para: *Amgen, Isdin, Pfizer, Pierre Fabre, Shionogi*

S. R. Davis

Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia
Junta Consultiva y/o Consultor: *Abbott International, Pfizer, Acerus Pharmaceuticals*

Asignación para investigación: *Lawley Pharmaceuticals*

T. J. de Villiers

MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

Junta Consultiva y/o Consultor: *Adcock Ingram Ltd, Merck, Pfizer*

Conferenciante para: *Adcock Ingram Ltd, Pfizer*

S. R. Goldstein

Department of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA

Junta Consultiva y/o Consultor: *AbbVie, Amgen, Cook ObGyn, JDS Therapeutics, Pfizer, Radius Health Inc, Sermonix Pharmaceuticals, Shionogi Ltd*

Conferenciante para: *JDS Therapeutics, Pfizer and Shionogi*

Consultor mediante préstamo de equipamiento: *Philips Ultrasound 57*

A. Gompel

UF de Gynécologie, Université Paris Descartes, AP-HP, Hopitaux Paris Centre, Port Royal Cochin, INSERM U1007, Paris, France

Sin relaciones financieras relevantes

V. W. Henderson

Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA

Asignación para investigación: *NIH*

Reembolso para viaje de: *Academia Americana de Neurología, Sociedad Interancional de Menopausia para participar en reuniones de los comités de las mismas*

H. N. Hodis

Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, USA

Asignación para investigación: *NIH como investigador Principal*

R. D. Langer

Associate Dean for Clinical and Translational Research and Professor of Family Medicine-Las Vegas, University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, NV, USA

Consultor sobre litigios: *Roche Pharmaceuticals*

R. A. Lobo

Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA

Conferenciante para: *Pfizer*

Asignación para investigación: *Therapeutics MD*

P. M. Maki

Departments of Psychiatry and Psychology, University of Illinois at Chicago, USA

Conferenciante para: *Abbott, Noven*

A. O. Mueck

Department of Women's Health, Germany and Capital Medical University, Beijing OB/GYN Hospital, WHO Centre, China

Sin relaciones financieras relevantes

R. E. Nappi

Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause,

IRCCS S. Matteo Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy

Junta Consultiva y/o Consultor: *Bayer HealthCare, Gedeon Richter, Merck Sharpe & Dohme, Shionogi Ltd* 58

Conferenciante para: *Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi Ltd, TEVA Women's Health Inc*

Asignación para investigación: *Bayer HealthCare*

A. Pines

Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Sin relaciones financieras relevantes

G. Plu-Bureau

Department of Gynecology, Hopitaux Universitaires Paris Centre, Paris Descartes University, Paris, France

Sin relaciones financieras relevantes

D. Robinson

Department of Urogynaecology, King's College Hospital, London, UK

Junta Consultiva y/o Consultor: *Astellas, Pfizer, Allergan, Ferring*

Conferenciante para: *Astellas, Pfizer, Allergan*

Asignación para investigación: *Astellas, Pfizer, Allergan*

T. Simoncini

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

Junta Consultiva y/o Consultor: *Abbott, Actavis*

Conferenciante para: *Abbott, Actavis*

S. Z. Vujovic

Medical Faculty, University of Belgrade and Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia.

Sin relaciones financieras relevantes

Fuente de financiamiento Los costes de la producción de este manuscrito han sido subsidiados completamente con fondos de la Sociedad Internacional de Menopausia.

Referencias

Calidad de vida global y sexual en la menopausia

1. Lindau ST, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: Evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 2010;340:c810.
2. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric* 2013;16:235-9 74.
3. Appa AA, Creasman J, Brown JS, *et al.* The impact of multimorbidity on sexual function in middle-aged and older women: beyond the single disease perspective. *J Sex Med* 2014;11:2744-55.
4. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, *et al.* Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442-52.
5. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456-60.
6. Lonnèe-Hoffmann RA, Dennerstein L, Lehert P, Szoek C. Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. *J Sex Med* 2014;11:2029-38.
7. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause* 2013;20:110-14.
8. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481-9.
9. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med* 2011;8:294-302.
10. Bitzer J, Giraldi A, Pfaus J. A standardized diagnostic interview for hypoactive sexual desire disorder in women: standard operating procedure (SOP Part 2). *J Sex Med* 2013;10:50-7.
11. Wierman ME, Arlt W, Basson R, *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489-510.

12. Levine K, Williams R, Harmann K. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661-6.
13. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014;17:3-9.
14. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557-63 .
15. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267-74.
16. Nappi RE, Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):25-30 .
17. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:875-87.
18. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012;15:213-16.
19. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, *et al.* Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. Art. No.: CD009672.
20. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804-14.
- mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408-15.
3. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, *et al.* Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5305-13.
4. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, *et al.* Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358-73.
5. Randolph JF, Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:258-66.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
7. Wierman ME, Arlt W, Basson R, *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489-510.
8. Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, *et al.* Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebo-controlled randomized, dose-ranging study. *Ann Intern Med* 2008; 148:569-77.
9. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis S. Transdermal testosterone improves mood, well being and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390-8.
10. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:831-9.

Terapia con andrógenos para mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

1. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-5375.
2. Haring R, Hannemann A, John U, *et al.* Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem
11. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, 2013.
12. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, *et al.* Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536-42.

13. Davis SR, Moreau M, Kroll R, *et al.* Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005-17.
14. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, *et al.* Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003;79:925-31.
15. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284-90.
16. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:1262-70.
17. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, *et al.* Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:699-708, 76.
18. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:740-7.
19. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, *et al.* Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;204:255-61.
20. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Parental testosterone improves endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158-61.
21. Davison S, Thippawong J, Blanchard J, *et al.* Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2005;45:177-84.
22. Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, *et al.* Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1310-16.
23. Davis SR, Davison SL, Gavrilescu M, *et al.* Effects of testosterone on visuospatial function and verbal fluency in postmenopausal women: results from a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Menopause* 2014;21:410-14.
24. Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, *et al.* Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 2011;70:307-11.
25. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642-53.
26. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676-81.
27. Labrie F, Archer D, Bouchard C, *et al.* Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923-31.
28. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, *et al.* Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590-607.

Terapias complementarias

1. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001395.
2. Shakeri F, Taavoni S, Goushegir A, Haghani H. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric* 2015;18:568-73.
3. Taylor-Swanson L, Thomas A, Ismail R, *et al.* Effects of traditional Chinese medicine on symptom clusters during the menopausal transition. *Climacteric* 2015;18:142-56.
4. Lim TY, Considine A, Quaglia A, Shawcross DL. Subacute liver failure secondary to black

- cohosh leading to liver transplantation. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013009325.
5. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. Hypericum perforatum L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric* 2014;17:325-35.
 6. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, *et al.* Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013;28:193-200. 77.
 7. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. *Menopause* 2014;21:574-8.
 8. Castelo Branco de Luca A, Maggio da Fonseca A, Carvalho Lopes CM, Bagnoli VR, Soares Jr JM, Baracat EC. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 2011;14:140-5.
 9. Chiu HY, Shyu YK, Chang PC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms in breast cancer survivors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs* 2015 Jun 3. Epub ahead of print.
 10. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22:234-44.
 11. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291-8.
 12. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, *et al.* The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG* 2015;122:565-75.
 13. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014;21:807-14.
 2. MacLennan AH, Sturdee DW. The 'bio-identical/bioequivalent' hormone scam. *Climacteric* 2006;9:1-3.
 3. The Endocrine Society: Position Statement: Bioidentical Hormones, October 2006: <http://www.endosociety.org>
 4. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int* 2011;17:16-18.
 5. Schmidt P. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.
 6. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee Opinion No. 532. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:411-15.
 7. de Villers TJ, Gass ML, Haines CJ, *et al.* Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203-4.

Síntomas vasomotores: THM y tratamientos farmacológicos

1. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, *et al.* Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-7.
2. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71.
3. Rada G, Capurro D, Pantoja T, *et al.* Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD004923 78.
4. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1171-9.
5. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, *et al.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-63.
6. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-34.
7. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, *et al.* Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-83.

Terapias con hormonas bio idénticas

1. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356-67.

8. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161-6.
9. Stearns V, Slack R, Greep N, *et al.* Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919-30.
10. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, *et al.* Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008;15:655-60.
11. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, *et al.* Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28:3278-83.
12. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, *et al.* Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267-74.
13. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337-45.
14. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, *et al.* Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818-24.
15. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19:4280-90.
16. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, *et al.* Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41-8.
17. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, *et al.* Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058-66.
18. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, *et al.* Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147-52.
19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, *et al.* Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.
20. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007;14:841-5.
21. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:823-30.
22. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause* 2009;16:477-83 79.
23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, *et al.* CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-9.
24. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
25. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, Sindrup SH, Damkier P, Brosen K. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:626-33.
26. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, *et al.* Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *J Cancer* 2008;99:616-21.

Atrofia vulvovaginal posmenopáusica

1. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557-63.

2. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36-44.
3. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) Survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232-41.
4. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194-203.
5. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18:121-34.
6. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):37-43.
7. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500.
8. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
9. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015;18:226-32.
10. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning. *J Sex Med* 2009;6:603-16.
11. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233-40.
12. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142-54.
13. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91-8, 80.
14. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16:305-12.

Nuevas terapias para la menopausia

1. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, *et al.*; other participating members of the VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015;22:950-63.
2. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, *et al.*; VVA Prasterone Group. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590-607.
3. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233-40 .
4. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric* 2013;16:618-28.
5. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res* 2014;16:212.

Estrategias para el manejo de la depresión en la edad mediana*

CLAUDIO N SOARES**, MD, PHD, FRCPS, MBA

La depresión afecta a uno de cada cinco adultos en América del Norte. Las mujeres están más afectadas que los hombres, posiblemente debido a la genética, las estrategias de afrontamiento y las variaciones hormonales. Sin embargo, el concepto de una depresión asociada a la menopausia sigue siendo un tema complejo y controvertido. Aunque la terapia hormonal no se recomienda como tratamiento de primera línea para la depresión en mujeres de mediana edad, la terapia hormonal basada en estrógenos puede minimizar la necesidad de mejorar la respuesta a antidepresivos o terapias basadas en el comportamiento en mujeres perimenopáusicas seleccionadas.

Un paradigma de la depresión en las mujeres sugiere que algunas (pero no todas) las mujeres experimentan una mayor vulnerabilidad para la depresión en ciertas etapas (o ventanas) de sus ciclos de vida reproductiva.¹ Como tal, los episodios depresivos relacionados con la reproducción probablemente estarían asociados con un aumento de la sensibilidad a cambios en el medio hormonal premenstrual, durante el período posparto o durante la transición de la menopausia.

Un sinnúmero de condiciones pueden afectar negativamente el funcionamiento a lo largo de los años de mediana edad, aunque ciertos factores parecen modular más directamente el riesgo de depresión (condiciones médicas comorbilidades, síntomas vasomotores, problemas de sueño, eventos estresantes de la vida). Sin embargo, pocos ensayos clínicos grandes se han centrado en la depresión en la mitad de la vida de las mujeres.

Sobre la base de nuestros conocimientos actuales, ¿qué principios podrían guiar diagnósticos y tratamientos más precisos para la depresión en mujeres de mediana edad o incluso contribuir a su prevención?

Tener en cuenta los síntomas depresivos y la depresión clínica. La carga asociada con un trastorno depresivo mayor (TDM) es innegable; sin embargo, los síntomas depresivos (por ejemplo, estado de ánimo bajo, disminución del disfrute con las actividades habituales) que no cumplen plenamente los criterios diagnósticos de la depresión basados en la duración y/o gravedad también deben abordarse porque afectan la salud general y causan deterioro psicosocial.

Mire en la ventana derecha. Estudios transversales y prospectivos han investigado el vínculo entre distintos estados de la menopausia y los síntomas depresivos y TDM (nueva aparición o recurrente). Estudios transversales encontraron síntomas depresivos hasta en el 70% de las mujeres durante la perimenopausia en comparación con el 30% en los años de la premenopausia. Los estudios longitudinales también han confirmado un mayor riesgo de síntomas depresivos y TDM durante los años de la perimenopausia y posmenopausia temprana, incluso en mujeres sin episodios depresivos previos.²⁻⁴

Búsqueda continua de factores de riesgo. Los estudios longitudinales han identificado factores de riesgo para la depresión de la mediana edad que parecían penetrar a lo largo de la vida; ellos podrían actuar como moderadores y representar un continuo riesgo

* Tomado de NAM PRACTICE PEARLS con permiso.

** Queen's University School of Medicine, Kingston, Ontario, Canadá.

para la depresión. Incluyen características demográficas/socioeconómicas (desempleo, educación baja, ser negro o hispano); factores relacionados con la salud (mayor índice de masa corporal, tabaquismo, mala salud causada por condiciones crónicas); y factores psicosociales (bajo apoyo social, antecedentes de ansiedad, factores de estrés múltiples). Entre todos, un episodio depresivo previo, con o sin componente hormonal (síndrome premenstrual previo o depresión posparto), es un fuerte predictor para la depresión de la mediana edad.³⁻⁶

Busque también la ventana de factores relacionados con el riesgo. Además de los factores de riesgo a lo largo de toda la vida, los investigadores han indagado factores relacionados con el tiempo relacionados con el contexto para la depresión de la mediana edad. Una vez más, los estudios transversales y longitudinales han sido fuentes valiosas para identificar factores mediadores o precipitantes. Estos incluyen variaciones hormonales (fluctuaciones más amplias en los niveles de hormona folículo estimulante y estradiol a lo largo del tiempo, en lugar de agotamiento hormonal), síntomas somáticos (síntomas vasomotores, problemas del sueño), salud general (funcionamiento defectuoso) y estrés psicosocial (pérdida de apoyo social, eventos estresantes de la vida-no solo la magnitud y el número de eventos, sino también el momento en que ocurren).³⁻⁶

Mantenga un ojo a largo plazo. Dos estudios prospectivos han examinado con elegancia las trayectorias de los síntomas depresivos a lo largo de la transición de la menopausia y más allá: el *Study of Women Across the Nation* (SWAN)⁷ y *Australian Longitudinal Study on Women's Health*.⁸ Los investigadores del SWAN examinaron el curso de la depresión durante 13 años de seguimiento y confirmaron la progresión en algunas mujeres hacia una condición más persistente o recurrente, incluso para nuevos casos de depresión. Los problemas del sueño y los acontecimientos angustiosos de la vida estaban relacionados con una depresión más persistente / recurrente. En el estudio Australiano, se identificaron patrones distintos para los síntomas depresivos durante un seguimiento de 15 años: aquellos con síntomas depresivos altos o crecientes estables con el tiempo (alre-

dedor del 10%) probablemente presentaban un continuo de factores de riesgo (diagnóstico previo o tratamiento de la depresión, problemas socioeconómicos desafiantes) y/o factores de riesgo relacionados con el contexto (perimenopausia prolongada o menopausia inducida quirúrgicamente). Los síntomas depresivos o TDM en mujeres de mediana edad podrían ser el resultado de la exposición combinada a factores de riesgo tanto a largo como a corto plazo (relacionados con el contexto). Esta información podría ayudar a involucrar a los pacientes y colegas en las discusiones sobre los factores de riesgo y la prevención de la depresión antes y durante los años de mediana edad.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento basadas en la evidencia para la depresión en los años de mediana edad?

- Los antidepresivos siguen siendo el tratamiento de primera línea para la depresión durante los años de mediana edad, en particular para aquellos con episodios previos y aquellos que reportan síntomas severos, deterioro funcional significativo y/o que expresan ideación suicida. Para los episodios recurrentes, una respuesta previa a un agente o clase de antidepresivo específico debe guiar a los médicos sobre qué probar primero. Para los nuevos casos o para los pacientes sin tratamiento previo, los datos existentes apoyan el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), incluyendo fluoxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, duloxetina y desvenlafaxina.
- Al elegir un antidepresivo para la depresión de mediana edad, mirar más allá de la eficacia. Los informes publicados no apoyan la superioridad de ningún agente antidepresivo o clase particular para la depresión de la mediana edad. Sin embargo, hay puntos importantes a considerar cuando se elige un antidepresivo para esta población. Primero, busque los datos disponibles sobre eficacia y tolerabilidad. A pesar de algunas limitaciones metodológicas, se han publicado informes sobre

paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, duloxetine, y desvenlafaxina que podrían discutir de manera informada con sus pacientes. En segundo lugar, una mayor tolerabilidad y la reducción de los efectos adversos (funcionamiento sexual, cambios de peso) podrían ser activos fuertes y facilitar la adherencia al tratamiento a agentes como el escitalopram o la desvenlafaxina. En tercer lugar, considere beneficios adicionales debido a la mejora de los síntomas relacionados con la menopausia, como sofocos, dolor (citalopram, escitalopram, duloxetine, venlafaxina, paroxetina, desvenlafaxina) y sueño (paroxetina, escitalopram, mirtazapina). Por último, evalúe el riesgo de interacciones medicamentosas para cada una de sus opciones, especialmente a la luz de los múltiples medicamentos que a menudo se recetan a las mujeres de mediana edad.

- **¿Qué pasa con las terapias basadas en estrógenos?** El estrógeno puede ser considerado un potenciador del estado de ánimo, que actúa a través de diferentes vías para regular la síntesis, el metabolismo y la actividad general de los neurotransmisores (dopamina y norepinefrina) que son cruciales para la regulación del estado de ánimo.⁹ Los ensayos aleatorios han documentado la eficacia antidepressiva del 17 α estradiol transdérmico durante la perimenopausia. Para depresión inicial o recurrente, con o sin síntomas vasomotores concomitantes.¹⁰ Un ensayo aleatorio de mujeres en posmenopausia temprana halló que el estrógeno conjugado oral (pero no el estradiol transdérmico) era útil para mejorar los síntomas del estado de ánimo en las mujeres no deprimidas.¹¹ Sin embargo, las intervenciones hormonales parecen ineficaces para el manejo de la depresión clínica en mujeres posmenopáusicas. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la transición de la menopausia podría no solo ser una ventana crítica de riesgo para la depresión (similar a las ventanas de vulnerabilidad para eventos cardiovasculares y cognitivos) sino también una ventana de oportu-

nidad para aprovechar las terapias basadas en estrógeno para sus efectos antidepressivos.

- **¿Existe una secuencia o algoritmo de tratamiento preferido?** Dada la escasez de datos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, las terapias basadas en estrógenos no se recomiendan como opciones principales para la depresión en mujeres de mediana edad. Otras opciones, incluyendo los antidepressivos y las terapias de comportamiento cognitivo, siguen siendo los tratamientos de primera línea en cualquier momento de la vida. No obstante, los clínicos deben considerar la adaptación de estrategias de tratamiento para tratar múltiples dominios de síntomas. Un argumento se puede hacer para un breve ensayo (2 a 4 semanas) de la gestión de hormonas basadas en estrógenos para las mujeres perimenopáusicas que experimentan síntomas depresivos significativos o depresión clínica y concurrentes, molestos síntomas vasomotores. Si es útil y bien tolerada, tal terapia puede minimizar la necesidad de potencialmente la respuesta primaria a los antidepressivos o técnicas basadas en el comportamiento. Cuando la terapia con estrógenos se utiliza en mujeres perimenopáusicas, se debe combinar con una dosis de progestina que sea suficiente para suprimir la ovulación (por ejemplo, anticonceptivos orales a dosis bajas de estrógeno-progestina, si no hay contraindicaciones o formulaciones con dosis más bajas de estrógeno: etinilestradiol 5 mg / acetato de noretindrona 1 mg o estradiol 1 mg / 0,5 mg de acetato de noretindrona.

Referencias

1. Rubinow DR, Schmidt PJ. Gonadal steroids, brain, and behavior: role of context. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4:123-137.
2. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198-206.
3. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factors for major depression during

- midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med* 2015;45:1653-1664.
4. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-382.
 5. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62-70.
 6. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-390.
 7. Bromberger JT, Kravitz HM, Youk A, Schott LL, Joffe H. Patterns of depressive disorders across 13 years and their determinants among midlife women: SWAN mental health study. *J Affect Disord* 2016;206:31-40.
 8. Hickey M, Schoenaker DA, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study [published online ahead of print August 22, 2016]. *Menopause*.
 9. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety* 2015;32:539-549.
 10. Soares CN, 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: 529-534.
 11. 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.

Declaraciones de intereses

Dr. Soares no reporta relaciones financieras relevantes.

Esta no es una posición oficial de NAMS. Es responsabilidad del autor.

Los médicos deben individualizar y estar pendientes de nuevos datos publicados. The Publisher at: journalpermissions@lww.com

Terapia de Reemplazo Hormonal en Menopausia

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, DURLEY MAYA SALAZAR**

«Por naturaleza, toda mujer desde el momento mismo de la concepción emprende un viaje indetenible hacia la menopausia»

Introducción

La menopausia se define de forma retrospectiva como el cese de las menstruaciones espontáneas durante 12 meses. A nivel mundial, la mayoría de las mujeres entran en la menopausia entre las edades de 49 y 52 años¹. En los Estados Unidos, la edad promedio de la menopausia es de 51 años y en Latinoamérica la edad media de la menopausia es 49,4 +/- 5,5 años¹.

Aproximadamente 6000 mujeres estadounidenses llegan a la menopausia cada día; y con el aumento de la esperanza de vida, pasarán aproximadamente el 40% de su vida en la fase de la posmenopausia².

Aunque la menopausia frecuentemente es vista como un punto único en el tiempo, la transición a esta etapa en realidad ocurre a lo largo de varios años, y lo que es conocido como climaterio es un periodo de transición que se prolonga durante años, antes y después de la *menopausia*, como consecuencia del agotamiento *ovárico*, asociado a una disminución en la producción de *estrógenos*. Por lo tanto, es una etapa en la vida adulta de la mujer, caracterizada por la aparición de signos y síntomas asociados a un hipoestrogenismo. Generalmente está acompañada de una serie de manifestaciones físicas y emocionales relacionadas con cambios biológicos y sociales, que no son comunes a todas las mujeres sino que dependen de cada mujer en particular.

Fisiología de la menopausia

Las mujeres nacen con su asignación completa de oocitos y durante sus años reproductivos estos oocitos se agotan gradualmente a través de la ovulación y atresia. La disminución del número de oocitos hace que se secrete menos inhibina B, disminuyendo la retroalimentación negativa del ovario sobre la hormona folículo-estimulante (FSH), lo que resulta en aumento del nivel de FSH que conduce a un mayor reclutamiento folicular y una pérdida acelerada folicular, con la preservación de niveles altos de estradiol en transición a la menopausia temprana, dándose posteriormente el agotamiento de los folículos. Los resultados son: variabilidad en la respuesta ovárica a la FSH, niveles ampliamente fluctuantes de estrógeno y pérdida del ciclo reproductivo normal. Cuando todos los folículos ováricos se agotan, el ovario es incapaz de responder incluso a altos niveles de FSH y los niveles de estrógeno disminuyen. Por lo tanto, el período después de la menopausia se caracteriza por niveles elevados de FSH (mayores de 30 mUI/ml) y bajos niveles de estradiol (menos de 25 pg/ml)².

Como consecuencia de este cambio hormonal se presentan múltiples síntomas. Así, en la transición menopáusica la mujer aquejará irregularidad menstrual, sofocos, bochornos, sudores nocturnos y alteración del sueño principalmente, y una vez instaurada la menopausia presentará marcada sequedad vaginal, atrofia

* Profesor titular y Distinguido. Dpto. OB-Gin. Sección Endocrinología Ginecológica. Universidad del Valle. Correo electrónico: gustavo.gomez.tabares@correounivalle.edu.co

** Residente Ginecología y Obstetricia. Rotante por Endocrinología Ginecológica. Universidad del Valle. Correo electrónico: durleymayas@gmail.com

vulvovaginal, síntomas del tracto urinario bajo y dispareunia.

Importancia y objetivo

Debido al aumento en esperanza de vida, se considera que una mujer podría pasar entonces el 40% de su vida en la etapa de menopausia y teniendo en cuenta la gran cantidad de síntomas secundarios al hipostrogenismo que alteran incluso la calidad de vida de la mujer, se hace necesario ofrecer un tratamiento seguro y eficaz en la mejoría de sus síntomas.

Durante los últimos 50 años, la terapia hormonal menopáusica (THM) ha sido ampliamente analizada y se ha demostrado que no solo alivia los síntomas vasomotores, sino que también reduce significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, persisten aún controversias, como consecuencia de una serie de estudios aleatorios que contradicen los lineamientos anteriores.

Los objetivos de esta revisión son definir claramente las indicaciones para inicio de terapia hormonal menopáusica, describir su eficacia en la mejoría de los diferentes síntomas y hacer un análisis de riesgo-beneficio, además de aclarar dudas acerca de la THM en patologías controversiales y definir dosis y tiempo por el que deba ser usado este tratamiento. ¿A quién? ¿Con qué? ¿Cómo? ¿Desde cuándo? Y ¿Hasta cuándo?

Historia

La historia de la terapia hormonal menopáusica en mujeres menopáusicas comienza en Estados Unidos a principios de la década de los cuarenta con el Dr. Robert Wilson y su libro «Femenine for ever» y la posibilidad de obtener a gran escala estrógenos conjugados obtenidos de la orina de las yeguas preñadas, activos por vía oral. Tras su uso, se reconocen ampliamente sus beneficios sobre las manifestaciones clínicas, la atrofia urogenital y la calidad de vida de las mujeres, creándose la frase «estrógenos para todas y para toda la vida». Posteriormente se reconocen beneficios adicionales: protección cardiovascular y ósea, y efectos sobre la memoria y la piel.

Después de treinta años de su uso indiscriminado, para la década de los cincuenta/sesenta, con base en publicaciones que alertan sobre aumento del riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial en las usuarias de la TH (terapia hormonal), comienza la discrepancia acerca de si era mejor administrar estrógenos en forma continua o cíclica con pausas terapéuticas. Pero posteriormente se reconoció que agregar progestinas al tratamiento de estrógenos permitiría revertir los riesgos de hiperplasia y de cáncer endometrial asociados con la terapia de estrógenos sin oposición^{3, 4}.

El empleo combinado de estrógenos más progestágenos dió origen al concepto que hoy tenemos de terapia de reemplazo hormonal, y se aconsejó entonces el uso de estrógenos cíclicos o continuos agregando progestinas durante 10 a 14 días por mes, de forma secuencial.

Posteriormente, en la década de los setenta, se encontró que las progestinas podrían causar efectos cardiovasculares negativos debido a su oposición a los estrógenos; por lo tanto, debían ser prescritas a dosis mínimas. También para esta época algunos estudios alertaron sobre un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama en usuarias de estrogenoterapia asociado a progestágeno.

A finales de la década de los noventa y principios del 2000, aparecen los estudios HERS I y HERS II (Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up): Parte 1, Resultados cardiovasculares durante 6,8 años de terapia hormonal⁵, y Parte 2, Resultados en enfermedad no cardiovascular durante 6,8 años de terapia hormonal⁶.

HERS fue el primer gran ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la efectividad de los estrógenos más progesterona para reducir el riesgo de infarto de miocardio y muerte por enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria. El estudio HERS incluyó a 2.763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria (infarto de miocardio, bypass de la arteria coronaria, revascularización coronaria percutánea, o evidencia angiográfica de al menos el 50% de oclusión de una o más de las principales arterias coronarias). Las pacien-

tes fueron asignadas al azar para recibir estrógenos conjugados (0,625 mg) con acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) o placebo diariamente. Demográficamente, los dos grupos no fueron significativamente diferentes al inicio del estudio. La edad media al inicio del estudio fue de 67 años. Las participantes fueron seguidas durante una media de 4,1 años. El objetivo principal del estudio fue la aparición de infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria. Los objetivos secundarios incluyeron la revascularización coronaria, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco con reanimación, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio. Al final del período de estudio, no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la variable principal. Ciento setenta y dos mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal (TH) habían tenido un infarto de miocardio no mortal o habían muerto de enfermedades del corazón, en comparación con 176 mujeres que no recibieron TH. El riesgo de infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria fue del 52% más alto después del primer año en el grupo de terapia de reemplazo hormonal en comparación con el grupo placebo; sin embargo, no fue significativamente diferente entre los grupos después del segundo año, y se redujo en un 13% y un 23% después del tercer y cuarto años en el grupo de terapia de reemplazo hormonal en comparación con el grupo placebo ($p = 0,009$).

Durante el primer año del estudio, las mujeres que tomaron TH tuvieron una reducción del 14% en el colesterol LDL, en comparación con una reducción del 3% en el grupo placebo ($p < 0,01$). Hubo aumentos de 8% en el colesterol HDL y el 10% de los triglicéridos en las mujeres que toman TH, frente a una reducción de 2% en el colesterol HDL y un aumento del 2% en los triglicéridos en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Al final del período de estudio, no hubo diferencia significativa en la mortalidad total entre los dos grupos (131 muertes en el grupo TH, en comparación con 123 muertes en el grupo placebo). Sin embargo, 34 mujeres en el grupo de terapia de reemplazo hormonal habían confirmado eventos tromboembólicos venosos,

en comparación con 12 mujeres en el grupo placebo ($p = 0,002$). En conclusión, el estudio reveló que la TH continua en las mujeres con enfermedad coronaria no redujo el riesgo cardiovascular en un promedio de 4,1 años de seguimiento.

Como extensión del HERS, se publica el HERS II^{5, 6}, un estudio abierto con un seguimiento promedio de 2,7 años (promedio total de 6,8 años). Un total de 2.321 (93%) de las 2.763 mujeres posmenopáusicas del HERS I aceptaron continuar. De las mujeres aleatorizadas asignadas a TRH el 86% permanecieron en TRH; la mayoría permaneció en el régimen de TRH (0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados [EEC] más 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona [AMP]). Al final del estudio, el porcentaje de mujeres con al menos 80% de adherencia con el régimen de TRH bajó a 81% al año y a 45% al final del estudio; 8% de las que recibieron placebo y que se cambiaron a TH permanecieron adherentes a la terapia.

La parte I del estudio reporta los resultados cardiovasculares. La pregunta inicial fue si la baja tasa de eventos CV vistos en el grupo de TH durante los años 3 a 5 del HERS continuaría. Cuando se comparó con el grupo de placebo, no hubo un efecto global sobre los eventos CV de la TH ni primarios ni secundarios. Durante los años 5 a 8, el RR para eventos CV entre las usuarias de TH estuvo entre 1,09 y 0,99, respectivamente. El RR general durante el HERS II fue de 1,0. Las tasas para eventos secundarios tampoco variaron significativamente entre los grupos.

La parte II reporta los resultados no cardiovasculares, incluyendo tasas de eventos tromboembólicos, cirugía del tracto biliar, cáncer, fracturas y mortalidad total. Comparadas con el grupo placebo, las usuarias de TH tuvieron un aumento significativo de tromboembolismo venoso, TEV (RR 2,08 total) y cirugía del tracto biliar (RR 1,48, total). Para cáncer el riesgo fue de 1,19 (95 IC, 0,95-1,50) y para cualquier fractura, fue de 1,04.

El estudio HERS ha creado mucha controversia y ha causado una reevaluación de la filosofía de la TH en la mujer posmenopáusica. Los datos de la extensión del HERS aseguran

que no hay diferencia en la mortalidad general por ECV en los dos grupos de mujeres que han envejecido más durante el periodo de la extensión. No se continuó encontrando beneficio en este grupo basado en eventos cardio o cerebrovasculares. Estos datos respaldan la hipótesis de que la TH no es el tratamiento para mujeres mayores con ECV establecida. Los datos también indican que la TH, si está indicada, se puede usar con seguridad en mujeres mayores con enfermedad arterial coronaria.

Con relación a los eventos no cardiovasculares, este trabajo indica que la incidencia de tromboembolismo venoso, TEV, no es diferente entre el placebo y la TH. Los datos indican que después del primer año de TH la incidencia de trombosis venosa profunda no es diferente.

En el 2002 es publicado el estudio WHI (Women Health Initiative -Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women-)⁷⁻¹⁰. Este ensayo clínico controlado está enfocado en definir los riesgos y beneficios de estrategias que potencialmente pueden reducir la incidencia de enfermedad cardíaca, cáncer de mama y colorrectal, y fracturas en mujeres posmenopáusicas. Entre 1993 y 1998, el WHI reclutó 161.809 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad en un grupo de ensayo clínico (un grupo con dieta baja en grasa y suplementos de calcio y vitamina D) y dos grupos de uso hormonal posmenopáusicos en 40 centros clínicos de los Estados Unidos.

En mayo 31 del 2002, después de 5,2 años de seguimiento, la comisión de datos y seguridad recomendó parar el estudio de estrógenos más progestinas (TEP) versus placebo porque el test estadístico para cáncer invasivo de mama excedía el tope para este efecto adverso y el índice global estadístico establecía un aumento de los riesgos sobre los beneficios. Los RR (95% IC) fueron: ECV 1,29 (1,02-1,63) con 286 casos; cáncer de mama 1,26 (1,00-1,59) con 290 casos; apoplejía cerebral 1,41 (1,07-1,85) con 212 casos; embolia profunda 2,13 (1,39-3,25) con 101 casos FIG; cáncer colorrectal 0,63 (0,43-0,92) con 112 casos; cáncer endometrial 0,83 (0,47-1,47) con 47 casos; fracturas de cadera 0,66 (0,45-0,98) con 106 casos, y muerte por otras causas 0,92 (0,74-1,14) con 331

casos. El exceso de riesgo absoluto por 10.000 personas-año, atribuible a estrógenos más progestinas, fue de 7 eventos CV, 8 apoplejías, 8 embolias profundas y 8 cánceres invasivos de mama, mientras la reducción absoluta de riesgos por 10.000 personas-año fue 6 cánceres colorrectales y 5 fracturas de cadera. Las conclusiones del estudio fueron que los riesgos excedían los beneficios cuando se usaba una combinación de estrógenos (0,625 mg EEC) más progestinas (2,5 mg de AMP) por un promedio de 5,2 años de seguimiento en mujeres americanas posmenopáusicas. No todas las causas de mortalidad se vieron afectadas durante el estudio. La relación de riesgos (ECV y cáncer de mama) debe sopesarse con relación a los beneficios (prevención de cáncer colorrectal y fracturas).

A pesar de los hallazgos negativos, el WHI respalda los efectos benéficos de la TH en el riesgo de fracturas osteoporóticas y cáncer colorrectal. El estudio WHI es el primer ensayo con datos definitivos mostrando la prevención de fracturas asociadas con osteoporosis posmenopáusica (con 10 fracturas de cadera en usuarias de TH vs. 15 en usuarias de placebo por 10.000 personas-año). Las tasas de cáncer colorrectal también fueron significativamente menores, reduciéndose en un 37% (10 para usuarias de TH vs. 156 para usuarias de placebo por 10.000 personas-año). El cáncer endometrial, el cáncer de pulmón y la totalidad de los cánceres no fueron afectados.

Según algunos autores, los resultados del WHI demostraron que muchos de los beneficios identificados en estudios observacionales no estaban presentes en una población al azar; algunas hipótesis señalan que los beneficios supuestos previamente pueden haberse debido no a la terapia sino más bien a los sesgos de confusión y selección, así como a otras limitaciones metodológicas⁶.

En el Women's Health Initiative (WHI, por sus siglas en inglés), el estrógeno más progestina (TEP) en mujeres posmenopáusicas y los estrógenos equinos conjugados orales combinados con acetato de medroxiprogesterona produjeron más riesgos para la salud que beneficios, incluyendo una mayor incidencia de cánceres

invasivos de mama, que se diagnosticaron en un estadio más avanzado y una proporción sustancialmente mayor de mamografías anormales en comparación con el placebo. El ensayo WHI paralelo de estrógeno solo TE, que asignó al azar a mujeres con histerectomía previa a EEC solo o placebo, se detuvo tempranamente basándose en los datos disponibles que representan un promedio de 6,8 años de seguimiento debido al aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular y la ausencia de reducción en el riesgo de enfermedad coronaria.

El estudio Women's Health Initiative Estrogen-Along que comparaba estrógenos equinos conjugados (EEC) con placebo fue suspendido antes (7,1 años después de iniciado) por un aumento de la incidencia de ACV y no reducción de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Pero los resultados con relación a cáncer de mama sugieren una reducción en el riesgo del mismo (RR 0,77, 0,59-1.01)

A diferencia de evidencias epidemiológicas sustanciales que asocian estrógenos exógenos con una mayor incidencia de cáncer de mama, para las mujeres en el grupo EEC, en análisis preliminares, encontraron menos cánceres de mama, lo que provocó un análisis actualizado detallado de la incidencia de cáncer de mama y los informes mamográficos. Los resultados de los ensayos completados incluyeron todos los acontecimientos que ocurren antes de la interrupción de la intervención y el desenmascaramiento. Se consideraron explicaciones biológicamente plausibles para la posibilidad de disminución de la incidencia de cáncer de mama con EEC y examinaron en los análisis exploratorios, incluyendo las interacciones de la asignación de tratamiento con los factores de riesgo de línea de base.

En el ensayo WHI de estrógeno solo, la incidencia de cáncer de mama invasivo no difirió significativamente entre las mujeres asignadas al azar a 0,625 mg/d de EEC en comparación con placebo durante un promedio de 7,1 años de seguimiento. Los resultados preliminares que sugieren una menor incidencia de cáncer de mama en las mujeres en el grupo de EEC se consideraron sorprendentes en relación con la evidencia previa¹⁴ y justificaron un análisis más

detallado. En la base de datos de ensayos completa, la incidencia de cáncer de mama invasivo no difirió significativamente entre el grupo de EEC y el grupo de placebo (HR, 0,80; IC del 95%: 0,62-1,04). Sin embargo, los análisis exploratorios sugirieron que los EEC podrían disminuir la incidencia de cáncer de mama en ciertos subgrupos. Por el contrario, la proporción de mamografías con anomalías que requirieron seguimiento se incrementó significativamente en el grupo EEC en el primer año y en cada año posterior.

En conclusión, los EEC solos durante 7,1 años no aumentan la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía y pueden disminuir el riesgo de enfermedad en etapa temprana y los carcinomas ductales. Este resultado contrasta claramente con el ensayo WHI de EEC combinados con acetato de medroxiprogesterona (TEP) en mujeres con útero, que mostró un aumento significativo en la incidencia de cáncer de mama en un promedio de 5,6 años de seguimiento^{6,7}. Ambos ensayos mostraron un aumento sustancial en la frecuencia de las mamografías que requieren un seguimiento a partir del primer año. Sin embargo, este aumento se observó solo para las mamografías de seguimiento de intervalos cortos recomendadas en el ensayo de estrógeno solo, mientras que se aplicó también a aquellos con anomalía sospechosa o altamente sugerente de malignidad en el ensayo TEP². La iniciación de EEC solos en las mujeres después de la histerectomía debe seguir basándose en una consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios potenciales para un individuo determinado¹¹⁻¹².

En respuesta a los resultados del WHI y otros ensayos aleatorios, el uso de la terapia hormonal de la menopausia se redujo drásticamente.

En los últimos años, ha habido un renovado interés en los riesgos de TH, en especial el de cáncer de mama y el de eventos coronarios. Desde la publicación original de los resultados de WHI en 2002, un gran número de estudios posteriores han visto estos conceptos en detalle.

En 2009, Salpenter¹³ publica un metaanálisis para evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre la mortalidad total en mujeres posmenopáusicas jóvenes (menores de 60 años), inclu-

yendo 19 ensayos clínicos entre 1966 y 2008 con 16.000 mujeres. Encontraron que la terapia de reemplazo hormonal iniciada en mujeres jóvenes (media 55 años), además de disminuir la osteoporosis y las fracturas de cadera, mejorar el perfil de lípidos, reducir el desarrollo de diabetes y mejorar la calidad de vida y los síntomas de la menopausia, disminuye la mortalidad en un 27% (RR, 0,72 IC, 95% 0,62-0,82)²¹. Este resultado debe interpretarse teniendo en cuenta los riesgos y beneficios potenciales de la terapia hormonal.

Los estudios continúan y dentro de los últimos hallazgos se destacan las recomendaciones de la American Academy of Neurology: la terapia hormonal tomada inmediatamente después de la menopausia puede ayudar a proteger contra la demencia, encontrando un riesgo de demencia del 1% en mujeres que iniciaron la TH temprano y del 1,7% en mujeres que no lo hicieron. Esto, asociado a estudios realizados tanto en humanos como en monos, demuestra que la terapia hormonal mejora los procesos de ejecución y de atención en mujeres posmenopáusicas¹⁴.

En cuanto al cáncer de mama, sigue siendo un tema de controversia y en investigación permanente. Probablemente más que los mismos resultados, en muchos casos es la interpretación y difusión que se le da a los mismos lo que más impacta en la toma de decisiones en la práctica médica¹⁵. Diferencias poblacionales, raciales y geográficas, entre otras, han mostrado grandes desigualdades en relación con el riesgo de padecer un determinado cáncer, así como las barreras económicas han limitado también la exposición a toxas cancerígenas. El papel de las combinaciones de estrógenos más progesterona y el de los estrógenos equinos conjugados está ahora más definido en relación con la carcinogénesis, pero no así el relacionado con la información sobre las nuevas moléculas, las dosis bajas y las diferentes vías de administración que ya se están utilizando.

El médico deberá acudir cada vez más a las herramientas que le facilita la epidemiología para comprender mejor la información y transmitirla a sus pacientes, y los sistemas de salud deberán facilitarle a ambos los espacios suficientes para una sana decisión conjunta del

médico y su paciente a la hora de definir el inicio de terapia de reemplazo hormonal.

Según el último consenso de la NAMS en cuanto a terapia de reemplazo hormonal (TH)¹⁶, se considera que la evidencia actual apoya el uso de TH en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas cuando el equilibrio de los beneficios y riesgos potenciales es favorable para la mujer particular. Dicho consenso revisa los efectos de la terapia estrogénica (TE) y la terapia E+P en muchos aspectos de la salud de la mujer y reconoce el mayor perfil de seguridad asociada con TE. En conclusión, apoya el inicio de la TH alrededor de la menopausia para tratar los síntomas y prevenir la osteoporosis en mujeres con alto riesgo de fractura. La relación riesgo-beneficio es más favorable para TE, ya que permite una mayor flexibilidad en la duración de uso en comparación con la TEP, donde la aparición más temprana de aumento del riesgo de cáncer de mama para su uso va más allá de 3 a 5 años.

El estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) se relaciona con TH en mujeres posmenopáusicas jóvenes.

El resultado primario de KEEPS (el estudio de prevención temprano de estrógeno Kronos), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en nueve centros académicos de EE. UU., fue determinar si la terapia hormonal retrasó o previno la enfermedad cardíaca en las mujeres recientemente posmenopáusicas. El estudio cognitivo y afectivo KEEPS (KEEPS-Cog) analizó los efectos de TH sobre la cognición y el estado de ánimo durante un período de hasta 4 años de tratamiento en este grupo demográfico².

El objetivo clave de KEEPS era comparar dos formulaciones de hormonas (dosis baja oral de estrógenos conjugados y estradiol transdérmico), ambas con progesterona micronizada cíclica.

En relación con la progresión de la aterosclerosis se utilizaron imágenes no invasivas, espesor íntima-media carotídea y calcio de las arterias coronarias.

También se llevaron a cabo evaluaciones detalladas de las funciones cognitivas, sínto-

mas depresivos, efectos sobre el humor y función sexual, y otros resultados de calidad de vida.

En el estudio también se compararon los brazos de terapia hormonal con un grupo placebo, por lo que fue un doble ciego controlado con placebo.

Las mujeres en KEEPS eran mucho menores de 42 a 58 años con una edad media de 52 años, y todas dentro de 3 años de su último periodo menstrual.

Se observaron varios efectos favorables de la hormona en mujeres recién menopáusicas. Hubo reducción significativa de los síntomas vasomotores, mejoría de varios parámetros de la función sexual, mejora de la densidad mineral ósea, y con el estrógeno oral se presentó una mejoría en los estados de ánimo, con disminución de los síntomas de depresión, ansiedad y tensión.

En cuanto a la progresión de la aterosclerosis, no hubo diferencia significativa en la tasa de progresión por el grosor íntima-media de la carótida entre el tratamiento y los grupos placebo; sin embargo, se registró muy poca progresión en general en estas mujeres recién menopáusicas, aunque el poder estadístico para ver una diferencia significativa en 4 años era muy limitado. En términos de calcio arterial coronario, hubo muy poca progresión en estas jóvenes.

En el KEEPS, no hubo algún efecto adverso de ninguna de las formas de estrógeno sobre la presión arterial, ya sea sistólica o diastólica.

En cuanto a los lípidos, se vieron los cambios esperados relacionados con el primer paso por el metabolismo del hígado con estrógeno oral y la ausencia de tales cambios con estradiol transdérmico. Con el oral, hubo una reducción significativa en el colesterol (LDL), un aumento en el HDL, triglicéridos y PCR. Con el estradiol transdérmico se observó un efecto neutro sobre los lípidos. En términos de tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, mostraron mejoría significativa de la resistencia a la insulina con el estradiol transdérmico, pero no con el estrógeno oral. Esa constatación, inesperada, es intrigante y merece más investigación.

Los datos de la función cognitiva también fueron muy interesantes. En esta evaluación detallada, no hubo evidencia de efectos adversos sobre la función cognitiva en contraste con los hallazgos del WHI en mujeres de 65 años o más, los resultados en general fueron neutros para la función cognitiva. En el subgrupo de mujeres que tuvo el nivel más bajo de riesgo cardiovascular basal, basado en un número de factores de riesgo y biomarcadores, hubo signos en las mujeres en el brazo de estrógeno orales de mejoría en la memoria y el aprendizaje verbal en comparación con el brazo placebo.

La función sexual también fue muy interesante. Ambas formas de terapia hormonal disminuyeron el dolor/malestar con las relaciones sexuales y permitieron mayor actividad y mayor lubricación; sin embargo, solo el estradiol transdérmico mejoró el aspecto relacionado con la libido, el aumento del deseo, la excitación y el orgasmo. Nosotros especulamos que los estrógenos orales pueden bajar los niveles de testosterona aumentando la globulina transportadora de las hormonas sexuales que puede reducir la testosterona libre y biodisponible, mientras que el estradiol transdérmico no tiene ese efecto.

En general, los hallazgos sugieren los efectos favorables de la terapia hormonal en mujeres menopáusicas, pero también subrayan la necesidad de personalización.

El mensaje principal es que la terapia hormonal parece tener efectos favorables sobre el manejo de los síntomas menopáusicos y la calidad de vida en mujeres menopáusicas recientes y que la individualización de la atención es importante¹⁷.

Indicaciones de terapia hormonal en menopausia

Síntomas de la menopausia

Hay pocas dudas de que la terapia hormonal afecta positivamente la calidad de vida en mujeres sintomáticas al disminuir el número de sofocos, mejorar los síntomas vasomotores asociados y mejorar el sueño.

A pesar de que estos cambios solo afectan a la calidad de vida, los síntomas de la menopausia

son experimentados por la gran mayoría de las usuarias de terapia hormonal.

En 2008 Welton y colaboradores¹⁸ realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el Reino Unido, evaluando la calidad de vida después de la terapia de reemplazo hormonal combinada. En comparación con placebo, las mujeres asignadas a TH combinada presentaban disminución de la gravedad de los síntomas vasomotores y mejoría de la función sexual y problemas de sueño. Menos mujeres en el grupo de TH informaron sofocos, sudores nocturnos, dolor en las articulaciones y músculos, insomnio o sequedad vaginal. No se observaron diferencias significativas en otros síntomas menopáusicos o en la depresión.

El número de mujeres que reciben este beneficio sería grande en comparación con las personas afectadas por los posibles riesgos atribuibles, teniendo en cuenta que un gran número de mujeres actualmente buscan alivio de los síntomas vasomotores durante la transición menopáusica.

Debido a que estos síntomas afectan principalmente a la calidad de vida, uno debe sopesar los beneficios claros de TH en los síntomas frente al riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo y cáncer. También hay que considerar la duración del efecto, especialmente a la luz de los datos posteriores a la intervención del WHI que muestran disiparse muchos de los beneficios sintomáticos después de la finalización del tratamiento.

En general, está claro que posterior a la suspensión de TH, el riesgo de tromboembolismo y el riesgo cardiovascular disminuyen. Por esto, se considera que aunque la TH es adecuada para el manejo de los síntomas, no es una intervención apropiada para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad crónica.

- **Atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) o Síndrome genito Urinario (SGU)**

En el consenso de la NAMS publicado en 2013¹⁹, un panel de reconocidos expertos en el campo de la salud genitourinaria revisaron la literatura para evaluar nuevas pruebas sobre estrógenos locales, así como sobre otras opcio-

nes de tratamiento disponibles o en desarrollo para AVV sintomática; las conclusiones y recomendaciones fueron: teniendo en cuenta que la VVA sintomática puede afectar significativamente la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas y puede ser subdiagnosticada, es importante considerar que la mayoría de las veces puede ser manejada exitosamente, ya que varios medicamentos han mostrado su eficacia; estos incluyen lubricantes y humectantes vaginales con estrógenos vaginales, la terapia hormonal y ospemifene (modulador del receptor de estrógeno indicado en dispareunia).

A largo plazo faltan más estudios sobre la seguridad endometrial de estrógenos locales.

En conclusión: los médicos pueden mejorar la salud sexual y la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas mediante la educación, el diagnóstico y el manejo adecuado de los síntomas de VVA.

La elección de la terapia depende de la gravedad de síntomas, la efectividad y seguridad de la terapia para el paciente individual, y la preferencia del paciente. La terapia con estrógeno es el tratamiento más eficaz para los síntomas moderados a severos. Los tratamientos no hormonales disponibles (lubricantes) proporcionan alivio suficiente para la mayoría de las mujeres con síntomas leves. Cuando se administra estrógeno de dosis baja localmente, no está indicada adición de progestágeno en mujeres con o sin útero. Sin embargo, la seguridad endometrial no se ha estudiado en ensayos clínicos más allá de un año. No hay datos suficientes para confirmar la seguridad de los estrógenos locales en las mujeres con cáncer de mama.

- **Síntomas vasomotores**

Según los últimos estudios y recomendaciones (posición basada en evidencias publicada por la North American Menopause Society [NAMS])²⁰, se considera que la evidencia actual apoya el uso de TH en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas para tratar los síntomas relacionados con la menopausia y para prevenir la osteoporosis en mujeres con alto riesgo de fractura, con una relación riesgo-beneficio más favorable para TE comparada con TEP debido

al riesgo de cáncer de mama expuesto anteriormente por el mismo grupo.

Enfermedad coronaria

El informe original de la WHI demostró que las mujeres asignadas al azar a los estrógenos equinos conjugados (EEC) combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) experimentaron un pequeño aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en relación con las mujeres que recibieron placebo ([RR], 1,24; 95% intervalo de confianza [IC], 0,97-1,60)⁵. A pesar de este aumento del riesgo, este mismo no alcanzó significancia estadística en el análisis ajustado, por lo que surgió la idea de que la terapia hormonal puede reducir las enfermedades del corazón en la mayoría de las mujeres.

Por otra parte, las mujeres asignadas al azar al esquema EEC solos tenían aproximadamente el mismo riesgo de eventos coronarios al igual que las mujeres que recibieron placebo.

En estudios observacionales y en modelos animales se sugerían efectos cardiovasculares beneficiosos de la terapia hormonal, lo que contrasta con el WHI, donde el tratamiento se inició más de una década después de la menopausia en la mayoría de los participantes del estudio. Esta teoría propone que el inicio de la TH alrededor o poco después de la menopausia es cardioprotector, mientras que el inicio del tratamiento cuando han pasado varios años de menopausia puede ser perjudicial. De hecho, en el WHI, se observó una tendencia hacia menores tasas de episodios de cardiopatía coronaria en las mujeres que tenían menos de 10 años de la menopausia o entre los 50 y 59 años de edad en el momento de la entrada en el ensayo.

En estudios²¹ posteriores, se evidencia que las mujeres que iniciaron TH dentro de 10 años desde la aparición de la menopausia tenían un RR de EC de 0,76 (IC, 0,50-1,16). El RR siguió aumentando con los años de la menopausia. Iniciar el tratamiento de 10 a 19 años después de la menopausia mostró un RR de 1,10 (IC, 0,84-1,45), y cuando se inició después de 20 o más años, el RR fue de 1,28 (IC, 1,03-1,58). Esto apoya la hipótesis de temporización,

que predice que la protección de la aterosclerosis es evidente solo cuando la terapia hormonal se inicia proximal al inicio de la menopausia y antes del desarrollo de placas ateroscleróticas avanzadas.

Esta hipótesis es dada por estudios posteriores como lo muestra el metaanálisis de Salpenter¹³, donde se presentan resultados combinados de 19 ensayos clínicos aleatorios que incluyeron 16.000 mujeres con una edad media de 55 años, por un total de 83.000 pacientes-año. Además de mostrar los beneficios en mortalidad ya descritos en este artículo, también demostró un beneficio cardiovascular cuando TH se inició de manera temprana, apoyando la hipótesis de temporización.

Se ha informado una relación importante del estado lipídico de la paciente al inicio de TH, encontrando que las mujeres con una relación LDH/HDL inferior a 2,5 no mostraron un mayor riesgo de ECV y sí una tendencia hacia la reducción de las enfermedades del corazón utilizando la TH (RR, 0,60; IC, 0,34-1,06). Por el contrario, las mujeres con un elevado cociente LDL/HDL de al menos 2,5 tenían un mayor riesgo de enfermedades del corazón. El RR fue de 1,73, con un IC del 95% de 1,18 a 2,53 (P = 0,02).

Estos análisis indican que los efectos de la terapia hormonal son probablemente influenciados por el momento de inicio y tal vez otros factores de riesgo identificables durante la transición a la menopausia y los años posteriores. Mayor distancia del inicio de la menopausia, perfiles lipídicos adversos y otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden aumentar el riesgo de enfermedades del corazón en respuesta a TH. Por el contrario, las personas cercanas a la aparición de la menopausia y con el endotelio sano incluso pueden derivar beneficios.

Tromboembolismo

Un metaanálisis publicado por Canónico y colaboradores²², que evalúa el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que usan la terapia hormonal, encuentra que a pesar de que el riesgo de trombosis venosa profunda y

tromboembolismo pulmonar se encuentra elevado en usuarias de TH, no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas (RR relativo, 1,2; IC, 0,9-1,7). En este estudio, el riesgo de tromboembolismo venoso fue similar entre los estrógenos por vía oral sin oposición y TH combinada. Antiguas usuarias de estrógenos orales tenían un riesgo de tromboembolismo venoso similar al de las no usuarias, lo que sugiere que este efecto se debe a una mayor producción de factores de coagulación en lugar de daño vascular.

Aunque numerosos estudios han sugerido que el riesgo de TEV es más bajo con la preparación hormonal transdérmica, ningún estudio ha demostrado claramente esta diferencia.

Lo que sí es conocido es que los regímenes orales pueden ofrecer ventajas superiores sobre los lípidos, con una mayor reducción en el colesterol total y el LDL y el aumento de HDL que los estrógenos transdérmicos. Sin embargo, puede presentarse elevación de los factores de coagulación y triglicéridos con los estrógenos orales.

Enfermedad cerebrovascular

La incidencia de accidente cerebrovascular es claramente dependiente de la edad. Diferentes estudios²³ han mostrado que tanto TH combinada como solo estrogénica se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, similar a los hallazgos de la WHI. El aumento del riesgo se evaluó tanto en mujeres que inician la terapia hormonal a una edad temprana, como en las que la inician cerca de la transición a la menopausia, y en aquellas que la adoptan a más de 10 años desde la menopausia, encontrando aumentos similares en todos los grupos; sin embargo, la incidencia absoluta de accidente cerebrovascular fue relativamente baja en las mujeres jóvenes.

Osteoporosis

En el último consenso de la NAMS respecto al tema²⁴, en el que se reúnen un panel de médicos e investigadores expertos en el campo de las enfermedades metabólicas óseas y la salud de la mujer, se considera que la

osteoporosis, que es especialmente frecuente entre las mujeres posmenopáusicas mayores, aumenta el riesgo de fracturas. Las fracturas de cadera y de columna vertebral se asocian particularmente con una alta morbilidad y mortalidad en esta población. Teniendo en cuenta las consecuencias de las fracturas osteoporóticas para la salud, el objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es prevenir fracturas, lo cual se logra retardando o deteniendo la pérdida ósea, manteniendo la resistencia ósea y reduciendo al mínimo o eliminando los factores que pueden contribuir a las fracturas. La evaluación del riesgo de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas requiere una historia clínica, un examen físico y pruebas de diagnóstico. Los principales factores de riesgo para la osteoporosis incluyen la edad avanzada, la genética, el estilo de vida (como la baja la ingesta de calcio y vitamina D, el tabaquismo), el bajo peso y el estado de la menopausia. En más del 50% de las pacientes menopáusicas, después de la menopausia la densidad mineral ósea (DMO) baja rápidamente en 2 años, pero se puede recuperar con TH; a los 4 años no se recupera, pero se sostiene, y después de los 5 años ya es irrecuperable con el solo uso de estrógenos. Los factores de riesgo más comunes para fracturas por osteoporosis son la edad avanzada, baja densidad mineral ósea y fracturas previas en la adultez.

La prevención se centra en primer lugar en las medidas no farmacológicas, como una dieta equilibrada, adecuada ingesta de calcio y vitamina D, realización de ejercicio, dejar de fumar, evitar el consumo excesivo de alcohol, y prevención de caídas.

Si la terapia farmacológica está indicada, las opciones aprobadas son los bisfosfonatos, moduladores selectivos del receptor de estrógeno y la hormona paratiroidea, el denosumab, los estrógenos y la calcitonina.

Cáncer de mama

Los efectos de la TRH sobre diferentes tipos de cáncer, en particular el cáncer de mama, han causado preocupación; de hecho, la mayoría de mujeres que suspenden la TH lo hacen por este hecho.

Antes de la publicación de los resultados del WHI, el aumento del riesgo de cáncer de mama se ha atribuido al uso de la terapia hormonal, especialmente la combinación EP; sin embargo, el riesgo absoluto era pequeño y se cree que es superado por el beneficio atribuido a la TH.

Por otra parte los resultados del WHI en cuanto a estrógenos solos, TE, mostraron una reducción del RR de cáncer de mama. En un análisis posterior más detallado después de un seguimiento medio (SD) de 7,1 (1,6) años, la tasa de riesgo invasivo de cáncer de mama (RR) para las mujeres asignadas a EEC versus placebo fue 0,80 (intervalo de confianza del 95% [IC], 0,62-1,04; P = .09), con tasas anualizadas de 0,28% (104 casos en el grupo EEC) y 0,34% (133 casos en el grupo placebo). En los análisis exploratorios, los carcinomas ductales (RR, 0,71; IC del 95%, 0,52-0,99) se redujeron en el grupo EEC vs grupo placebo; Sin embargo, la prueba de interacción por tipo de tumor no fue significativa (P = 0,054). Al 1 año, el 9,2% de las mujeres del grupo EEC presentaron mamografías con anomalías que requerían seguimiento, frente al 5,5% en el grupo placebo (p <0,001), un patrón que continuó durante el ensayo para alcanzar un porcentaje acumulado del 36,2% vs 28,1%, respectivamente (P <0,001); Sin embargo, esta diferencia fue principalmente en evaluaciones que requirieron un corto intervalo de seguimiento. Las conclusiones fueron que el tratamiento con EEC solos durante 7,1 años no aumenta la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa. Sin embargo, el tratamiento con ECE aumenta la frecuencia de la mamografía que requiere un breve intervalo de seguimiento. La iniciación de la EEC debe basarse en la consideración de los riesgos y beneficios potenciales de la mujer individual²⁵.

La hipótesis del «tiempo brecha» se ve apoyada por estudios que utilizan estrógenos para tratar el cáncer de mama. En las mujeres posmenopáusicas, los tumores de mama que expresan receptores de estrógenos responden al tratamiento con terapia de alta dosis de estrógeno (usando dosis mucho mayores que las que se utilizan en TRH); sin embargo, los tumores similares en mujeres premenopáusicas no responden a los estrógenos. La disminución de los niveles de estrógenos asociados con la menopausia pue-

de sensibilizar a las células de cáncer de mama a los efectos proapoptóticos del estrógeno. Se ha propuesto que los EEC desencadenan la apoptosis inducida por estrógenos en células de cáncer de mama vulnerable con receptores de estrógeno (RE) positivo deprivados de estrógeno que están presentes en los conductos mamaros 5 a 10 años después de la menopausia.

En resumen, se sugiere que la terapia con estrógenos puede reducir potencialmente el riesgo de cáncer de mama cuando el estrógeno se inicia mucho tiempo después del inicio de la menopausia. Obviamente, esto no sería una indicación para el uso de terapia hormonal y sería de poco beneficio para las mujeres que buscan alivio de los síntomas de la menopausia en la transición a la menopausia.

El mecanismo por el cual el estradiol y las progestinas influyen el tejido mamario y el crecimiento del cáncer de mama en las mujeres es todavía una cuestión abierta. ¿Lleva la proliferación del tejido mamario a un aumento en el diagnóstico de cáncer de mama oculto y no diagnosticado previamente? La mayoría de los cánceres invasivos de mama se desarrollan lentamente durante muchos años. El diagnóstico de cáncer de mama en menos de 5 años desde el inicio del tratamiento en ensayos clínicos como el WHI sugiere que estos tumores preexistentes surgieron de los cánceres no detectados antes de la entrada en los ensayos. Por lo tanto, es probable que la TRH ejerza un efecto de promoción de tumores ocultos existentes en lugar de causar el inicio de nuevos tumores. En consonancia con esta teoría hay un gran número de estudios observacionales que han demostrado que las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama durante el uso de la terapia hormonal pueden tener un mejor pronóstico que las que no están bajo terapia hormonal, con mayores tasas de supervivencia y menor mortalidad²⁶.

En otros estudios, se ha encontrado que el riesgo elevado de cáncer de mama disminuyó rápidamente después de suspender la TH (a pesar de continuar con el tamizaje mamográfico).

Cáncer endometrial

El cáncer de endometrio es común; se diagnostica en aproximadamente 40.000 mujeres al

año. La mayoría de ellos son diagnosticados después de los 50 años; el endometriode (tipo I) es la variante más común y suele ser bien diferenciado y hormonalmente sensible. Los carcinomas de endometrio de células serosas y claras papilares son pobremente diferenciados, generalmente se diagnostican tarde, y no son sensibles a las hormonas. Los cánceres de endometrio endometrioides casi nunca se ven sin exposición a los estrógenos y son inducidos por estrógeno sin oposición.

Como resultado del uso de estrógenos sin oposición, casi la mitad de las mujeres a los 3 años presentarán hiperplasia endometrial o cáncer. La administración continua o secuencial de progestágenos anula en gran medida el aumento del riesgo, como se ha demostrado en numerosos ensayos como el WHI. El uso diario y continuo de terapia de progestágenos durante 3 años o más se asoció con una reducción significativa en el riesgo de cáncer de endometrio. Todos los progestágenos aprobados parecen ser igualmente efectivos. El uso de terapia continua E + P se asoció con una reducción del 76% del riesgo de cáncer de endometrio (CI, 6-60%). Este efecto fue observado por primera vez después de 3 a 5 años de uso y persistió después de 10 años. Por el contrario, las terapias secuenciales no produjeron la misma disminución en el riesgo; sorprendentemente, el uso a largo plazo (más de 5 años) se asoció con un mayor riesgo en comparación con aquellos casos que nunca habían tenido TH. La disminución en el riesgo de cáncer endometrial debe equilibrarse con los datos presentados anteriormente, los cuales demuestran un menor efecto adverso de regímenes secuenciales de progestinas en comparación con la administración continua en relación con el riesgo de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

Varios estudios han demostrado un aumento pequeño, pero significativo, del riesgo de cáncer epitelial de ovario en usuarias actuales y recientes de la terapia con estrógenos.

En un estudio publicado en 2009²⁷, donde tomaron una cohorte prospectiva de mujeres danesas de 50 a 79 años que utilizaban TH y

fueron seguidas desde 1995 hasta 2005, casi un millón de mujeres se evaluaron para el cáncer de ovario. Se detectaron más de 3.000 cánceres de ovario, de los cuales 2.681 eran cánceres epiteliales. En comparación con las mujeres que nunca tomaron terapia hormonal, las usuarias de TH tenían un mayor riesgo relativo de 1,38 (IC 95%, 1,26-1,51) para todos los cánceres de ovario y de 1,44 (IC del 95%, 1,30-1,58) para el cáncer de ovario epitelial. El riesgo se redujo después de la interrupción del tratamiento. El riesgo ya no era estadísticamente significativo 2 años después de la interrupción. Aunque el riesgo relativo de cáncer de ovario se incrementó con el uso de TH, el riesgo absoluto era bastante pequeño. Había aproximadamente un cáncer de ovario extra por cada 8300 mujeres que toman la terapia hormonal por año. Estos efectos se observaron independientemente de la duración o la formulación de la administración de hormonas.

El WHI también observó un aumento en el riesgo de cáncer de ovario, aunque no alcanzó significancia estadística.

Dado que el cáncer de ovario no se suele considerar como un tumor sensible a estrógenos, la base biológica de este efecto será un interesante foco de las investigaciones futuras. Sin embargo, debido al pequeño aumento de riesgo de cáncer de ovario con TH, es improbable que influya en la prescripción de esta terapia.

SERMs y menopausia

Dos avances clínicos recientes son buenas noticias para la salud de la mujer. El primer avance es la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de la combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC) con el modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) bazedoxifeno para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados a la menopausia y para la prevención de la osteoporosis. La combinación de bazedoxifeno/EEC es una innovación²⁹.

Los efectos adversos de la menopausia deben ser controlados especialmente entre las mujeres de 50 años de edad, en quienes la calidad de vida es un problema. Un SERM bloqueará el crecimiento de células de cáncer

de mama estimulado por estrógenos en la menopausia, pero también puede exacerbar los síntomas de la menopausia. Un SERM más EEC podría ser la respuesta.

El estudio Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART), EEC 0,45 mg/BZA 20 mg y CE 0,625 mg/BZA 20 mg, mostró reducción de la frecuencia y severidad de los fogajes³⁰, mejores recuentos vaginales de células superficiales y parabasales, aumento de la densidad mineral ósea y reducción de los marcadores de recambio óseo, y mejora de los parámetros del sueño y de la calidad de vida específica relacionada con la menopausia. Los principales hallazgos de seguridad incluyeron un bajo riesgo de hiperplasia endometrial (menor de 1% con la dosis aprobada) y ningún aumento en el sangrado vaginal o la densidad mamaria ni en el dolor/sensibilidad en las mamas comparado con placebo.

SMART-1, -4 y -5 incluyeron subestudios de osteoporosis para evaluar los efectos de CE/BZA sobre la salud ósea. La población del subestudio 1 de SMART-1 consistió en mujeres que tenían al menos 5 años de posmenopausia, con osteopenia y al menos un factor de riesgo de osteoporosis. La población del subestudio 2 del SMART-1 consistió en mujeres no más de 5 años posmenopáusicas que tenían al menos un factor de riesgo de osteoporosis.

La población de subestudio de osteoporosis SMART-5 consistió en participantes con menos de 5 años de posmenopausia que tuvieron dos DMO evaluables de columna y escaneos totales de cadera que difirieron menos de 5% y 7,5%, respectivamente, igual o por debajo a 2,5 DS debajo de la media para mujeres jóvenes sanas, y sin antecedentes o presencia actual de osteoporosis o fractura osteoporótica, artritis reumatoide, enfermedades metabólicas óseas o uso reciente/actual de medicamentos que afectan el metabolismo óseo. En los tres estudios, la DMO de la cadera se midió en la cadera izquierda, a menos que se evitara por patología, en cuyo caso se midió la cadera derecha.

Los resultados de eficacia evaluados en los ensayos SMART incluyeron: la frecuencia y la severidad de los fogajes recogida en los registros diarios (SMART-1 y -2); DMO en la co-

lumna lumbar, la cadera total, el cuello femoral y el trocánter femoral, evaluados mediante absorciometría de rayos X de doble energía (SMART-1, -4 y -5); las concentraciones séricas de los marcadores de recambio ósea osteocalcina y C-telopéptido (SMART-1, -4 y -5); porcentajes de células vaginales superficiales y parabasales de frotis vaginales para el índice de maduración vaginal (SMART-1 y -3); puntajes globales e individual en el cuestionario de calidad de vida de la menopausia (MENQOL) (SMART-1 y -5); y los parámetros del sueño evaluados por el registro diario (SMART-1) o la escala Medical Outcomes Study de los resultados (MOS) (SMART-5). Los ensayos SMART variaron en cuanto a la inclusión y el momento de estas evaluaciones.

Las conclusiones finales del estudio enuncian que las mujeres posmenopáusicas pueden anticipar los beneficios dentro de un corto período de tiempo después del inicio de CE/BZA. Para la mayoría de los criterios de valoración de eficacia, ambas dosis de CE/BZA estudiadas (EEC 0,45 mg/BZA 20 mg y EEC 0,625 mg/BZA 20 mg) produjeron mejoras estadísticamente significativas versus placebo en las primeras evaluaciones. Con la dosis aprobada de EEC 0,45 mg/BZA 20 mg, se observaron mejoras en 3 a 6 semanas para la frecuencia/gravedad del SVM, 4 semanas para el índice de maduración vaginal, 1 a 2 meses para los parámetros del sueño (tiempo de dormirse), 3 meses para la calidad de vida relacionada con la menopausia y los marcadores de recambio óseo, y 6 meses (primera evaluación) para mejorar la DMO. La eficacia de EEC/BZA se mantuvo bien durante el tratamiento para ambas dosis estudiadas, particularmente con respecto a SVM, prevención de pérdida ósea y calidad de vida relacionada con la menopausia. El curso temporal del beneficio fue similar al de EEC/AMP para los criterios de valoración disponibles. Los médicos pueden por lo tanto aconsejar a las mujeres que están comenzando EEC/BZA que es probable que experimenten alivio de VMS y la mejora en la salud vaginal dentro del primer mes de tratamiento, seguido de beneficios adicionales con respecto a la calidad de vida relacionada con el sueño y la menopausia poco después y mejoras en la salud ósea a los 6 meses.

Conclusiones

La TH continúa teniendo un papel clínico en el tratamiento de los síntomas vasomotores. La evidencia para el uso de la TH en mujeres menopáusicas jóvenes para la prevención de enfermedades crónicas aún se sigue evaluando, y las mujeres no deben ser prescritas para este fin. La terapia hormonal sigue siendo una estrategia adecuada para el manejo de los síntomas de la menopausia en las mujeres durante la transición menopáusica. A pesar de que existe un mayor riesgo de ciertos resultados cardiovasculares y de cáncer, el riesgo absoluto para estos eventos es bajo, sobre todo en el grupo de edad con mayor necesidad de alivio de los síntomas. La iniciación de la terapia hormonal no es apropiada para las mujeres con más de 10 años desde su último período menstrual o para las personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer de mama.

¿A quién?

Mujeres con menopausia precoz, perimenopáusicas y posmenopáusicas recientes de menor edad. Con las evidencias actuales se debe aceptar que no existe indicación de TH para la prevención, primaria o secundaria, de la enfermedad cardiovascular como objetivo primario. La TH se debe indicar a

- Mujeres con menopausia precoz o prematura, por lo menos hasta su edad de menopausia esperada.
- Mujeres con sintomatología climatérica (síndrome neurovegetativo, atrofia urogenital, síndrome urogenital).
- Mujeres con menopausia reciente y con alto riesgo de osteoporosis, aunque existen alternativas que pueden ser consideradas, por lo que habrá que valorar de modo individualizado cada caso en función de la relación riesgo/beneficio.
- Mujeres que por su propia decisión elijan el TH como opción terapéutica con un conocimiento adecuado de los riesgos y beneficios.

¿Con qué estrógeno y progestágeno?

Los estrógenos disponibles presentan diferente perfil metabólico y farmacocinética. No existen datos concluyentes para la elección del estrógeno a emplear; por lo tanto, podrá emplearse cualquiera de los estrógenos habituales

Según la evidencia actual, la única finalidad de la asociación de progestágeno es la protección endometrial en presencia de útero o en casos concretos, como la endometriosis y el adenocarcinoma de endometrio en estadios iniciales.

Existen diferencias metabólicas y en el perfil de efectos clínicos entre los distintos gestágenos disponibles. No hay datos concluyentes para la valoración del riesgo-beneficio del gestágeno a emplear, pero hay evidencia de que la progesterona natural y la didrogesterona pueden presentar ventajas respecto a otros progestágenos. Los progestágenos de efecto androgénico deben ser evitados.

¿Cómo?

Existen diferentes vías de administración tanto del estrógeno como del progestágeno que presentan distintos perfiles metabólicos y farmacocinética. En la elección de la vía se debería tener en cuenta, básicamente, la opinión de la mujer y otros factores (dislipidemia, intolerancia, hipertensión, enfermedad biliar, atrofia urogenital).

Los estrógenos solos se usan para mujeres histerectomizadas. Cuando el útero está presente se debe usar un progestágeno.

Los estrógenos orales bajan el colesterol total y el LDL y suben el HDL y los triglicéridos.

En pacientes con hipertrigliceridemia, debe evitarse la vía oral y usar la transdérmicos o parenterales.

El uso del progestágeno es importante con relación al posible aumento del riesgo de cáncer de mama. La progesterona natural y la didrogesterona han mostrado RR similares de cáncer de mama que el uso de estrógenos solos y por debajo de los otros progestágenos, especialmente los androgénicos.

Debe tenderse a emplear la dosis mínima eficaz.

¿Desde cuándo y hasta cuándo?

La TRH debe ser considerada para las mujeres sintomáticas saludables que están dentro de los 10 años desde la menopausia o son menores de 60 años y que no tienen contraindicaciones para su uso.

Se han documentado síntomas vasomotores de moderados a graves en el 42% de las mujeres entre 60 y 65 años.³ De este modo, muchas mujeres seguirán teniendo síntomas vasomotores después de 65 años de edad, y estos síntomas pueden interrumpir el sueño y afectar negativamente a la salud y la calidad de vida.

El tratamiento se debería iniciar en el momento en que se presente la indicación y mantenerse mientras persista y los beneficios superen a los riesgos. Los datos del estudio WHI y otros estudios previos apoyan la seguridad del empleo del TH, al menos durante los primeros cuatro a cinco años. Los aspectos relacionados con la duración del tratamiento no son aplicables a mujeres con menopausia precoz ni temprana.

A condición de que la mujer haya sido advertida del aumento de los riesgos asociados al mantenimiento de la TH más allá de la edad de 60 y teniendo la supervisión clínica, la extensión del uso de TH con la dosis efectiva más baja es aceptable en algunas circunstancias para la mujer que tiene síntomas molestos y persistentes de la menopausia y para quien su médico ha determinado que los beneficios del alivio de los síntomas de la menopausia son mayores que los riesgos²⁸.

La combinación de EEC más un SERM (basedoxifeno) está siendo estudiada intensa y extensamente y hasta ahora ha demostrado mejora temprana de SVMs, estado hormonal vaginal, aumento de DO y mejoría de la calidad de vida con la posibilidad teórica de reducir el riesgo de cáncer de mama aún más de lo visto con el uso de EEC solos en mujeres histerectomizadas.

Bibliografía

1. Blümel J, Chedraui P, Gomez G et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006; 13: 706-712.

2. Takahashi T, Johnson K. Menopause. *Med Clin. N Am*. 2015; 99: 521-534.
3. Donald C. Smith, M.D., Ross Prentice, Ph.D., Donovan J. Thompson, Ph.D., and Walter L. Herrmann, M.D. Association of Exogenous Estrogen and Endometrial Carcinoma. *N Engl J Med*. 1975; 293:1164-1167.
4. Grady D, Herrington D, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*, 2002; 288(1).
5. Hulley S, Furberg C, et al. Noncardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*, July 3, 2002; 288(1).
6. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD , et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 3243-3253. PubMed
7. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA*. 2006; 295(14): 1647-1657. doi:10.1001/jama.295.14.1647
8. Women' Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 188: 321-333.
9. Taylor H and Manson J. Update in Hormone Therapy Use in Menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2): 255-264.
10. 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: 1589-1593. PubMed
11. Schairer C, Lubin J, Troisi R. et al. Menopausal estrogen and estrogen plus progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000; 283: 485-491. PubMed.
12. Salpeter SR, Cheng J, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009 Nov; 122(11): 1016-1022.e1.
13. Schmidt R, Fazekas F. et al. Estrogen replacement therapy in older women: a neuropsychological and brain MRI study. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44(11): 1307-1313.

14. Martínez G . Hormonal replacement therapy and cancer. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2004; 55(1).
15. POSITION STATEMENT. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2012; 19(3): 257-271.
16. Wharton W¹, Gleason CE, Miller VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS Cognitive and Affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res*. 2013; 1514: 12-17.
17. Welton AJ, Vickers MR, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190.
18. POSITION STATEMENT. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2013; 20(9): 888-902.
19. Voytko ML, Murray R, Higgs GJ. Executive function and attention are preserved in older surgically menopausal monkeys receiving estrogen or estrogen plus progesterone. *Journal of Neuroscience* 2009; 29(33): 10362-10370.
20. POSITION STATEMENT. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2015; 22(11).
21. Rossouw JE, Prentice RL, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-1477.
22. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1227-1231.
23. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861-866.
24. POSITION STATEMENT, Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2010; 17(1): 25-54.
25. Stefanick ML, Anderson GL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-1657.
26. Sener SF, Winchester DJ, et al. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *AmJ Surg* 2009; 197:403-407.
27. Mørch LS, Løkkegaard E, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302: 298-305.
28. The North American Menopause Society Statement on Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65. *Menopause*, 2015 ; 22(7).
29. Obiorah I, Jordan VC. 2012 NAMS/PFIZER–Wulf H. Utian Endowed Lecture. The scientific rationale for a delay after menopause in the use of conjugated equine estrogens in postmenopausal women that causes a reduction in breast cancer incidence and mortality. *Menopause* 2013; 20: 372-382.
30. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009; 16:1116-1124.

Inmunización para mujeres adultas

Released August 1, 2016. *Stephanie S. Faubion, MD, FACP, NCMP, IF (Mayo Clinic, Rochester, MN). Lisa C. Larkin, MD, FACP, NCMP, IF (University of Cincinnati, Cincinnati, OH)*

Las inmunizaciones protegen a las personas y contribuyen a la salud pública al reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con enfermedades infecciosas comunes. En esta Práctica Pearl, revisamos las directrices para las inmunizaciones de adultos y los cambios recientes y potenciales en las vacunas.

Aunque los beneficios de las inmunizaciones para la prevención de enfermedades están bien establecidos, las barreras a la inmunización de adultos resultan en una baja prevalencia de inmunización.¹ El Comité Nacional de Vacunas de Estados Unidos (NVAC) actualizó las recomendaciones de vacunas en 2013 y citó las barreras a la inmunización de adultos: Conocimiento sobre la necesidad de vacunación; La falta de prioridad para los servicios preventivos (en contraposición a la gestión de enfermedades agudas y crónicas); Preocupaciones con respecto a costos de bolsillo, cobertura de seguro y reembolso; y el cuidado por múltiples proveedores, complicando así la coordinación de la atención.

La recomendación del proveedor y la oferta de vacunación durante la misma visita predice la vacunación de adultos. Para abordar las barreras, NVAC aconseja que los proveedores no sólo se eduquen a sí mismos y sus pacientes acerca de las recomendaciones de vacunas actuales, sino también que incluyen una evaluación de las necesidades de inmunización en cada encuentro clínico, recomendando y administrando las vacunas necesarias o refiriéndose a un proveedor o farmacia que puede.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) en los Estados Unidos y el Comité Asesor Nacional de Inmunizaciones (NACI) en Canadá establecen las normas nacionales para las inmunizaciones.

Vacunas contra la hepatitis A y B. La hepatitis A y la hepatitis B causan una infección aguda y crónica del hígado con morbilidad y mortalidad asociadas. Dos vacunas de antígeno-hepatitis A aprobadas, dos vacunas de antígeno de hepatitis B y una vacuna de hepatitis A-hepatitis B combinadas están disponibles. ACIP recomienda la vacunación de rutina contra la hepatitis A de todos los niños de 1 año y más, y se recomienda la vacunación para adultos no vacunados con factores de riesgo, incluidos hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, usuarios de drogas ilícitas, personas con enfermedad hepática crónica y viajeros a países con Índices intermedios o altos de hepatitis A.

La vacunación contra la hepatitis B se recomienda para adultos con más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, personal de salud, pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y adultos vistos en las instalaciones de infecciones de transmisión sexual y las de pruebas y tratamiento del VIH. ACIP recientemente amplió su recomendación para incluir a todos los pacientes con diabetes de 19 a 59 años y para los pacientes mayores a discreción del clínico.

Vacuna contra el virus del papiloma humano

El papilomavirus humano (VPH) se asocia con cáncer cervical, vulvar y vaginal en mujeres; cáncer de pene en los hombres y cáncer anal y orofaríngeo en hombres y mujeres. Tres vacunas contra el VPH están actualmente aprobadas para la vacunación de rutina: bivalentes, cuadrivalentes y 9-valentes. Cada una de estas vacunas protege contra los tipos 16 y 18 del VPH, que representan el 66% de los cánceres cervicales. El nonavalente tiene objetivos en cinco cepas adicionales que representan un

* Tomado de NAM PRACTICE PEARLS con permiso.

15% adicional de cánceres cervicales. Las vacunas tetravalentes y nonavalentes también protegen contra los VPH 6 y 11, tipos asociados con verrugas anogenitales.² En los Estados Unidos, la vacunación contra el VPH se recomienda en una serie de tres dosis (0, 1-2, 6 meses) para todos niños y niñas, a partir de los 11 o 12 años de edad. En Canadá, una serie de dos dosis (0 y 6 meses) también está aprobada para niñas de 9 a 14 años. En pacientes no vacunados previamente, se recomienda la vacunación para mujeres de hasta 26 años de edad, 21 años para hombres y 26 años para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y pacientes inmunocomprometidos. En Canadá, el NACI recomienda la vacunación contra el VPH para las mujeres en riesgo mayores de 26 años, sin límite de edad, aunque Health Canada ha aprobado la vacuna sólo hasta los 45 años de edad³. Esta recomendación esta en contraste con las guías de USA (la FDA rechaza una solicitud para ampliar el uso de la vacuna contra el VPH a mujeres de 27 a 45 años. ACIP no ha proporcionado orientación sobre la vacunación en mujeres con infección documentada o previa de VPH o en aquellos con enfermedad cervical relacionada con el VPH. Los médicos que practican en los Estados Unidos de vez en cuando se encuentran con mujeres no vacunadas mayores de 26 años que solicitan inmunización y están dispuestos a pagar de su bolsillo. En estos casos, es razonable ofrecer la vacuna.

Vacuna contra la influenza

Se recomienda la vacuna anual contra la gripe para todas las personas mayores de 6 meses, pero es especialmente importante para los trabajadores de la salud y los adultos mayores o inmunocomprometidos o que tienen condiciones médicas crónicas. Los componentes de la vacuna cambian regularmente para reflejar las cepas circulantes del virus de la influenza. Varias vacunas están disponibles, incluyendo quadrivalente y trivalente inactivada, trivalente inactivada dosis alta, y cuadrivalente vivo atenuado. Idealmente, los adultos deben ser vacunados en octubre de cada año, pero los adultos no vacunados deben seguir siendo vacunados durante la temporada de la gripe, más típicamente

a través de marzo. La vacuna recombinante contra la gripe no contiene ninguna proteína de huevo y debe administrarse a personas con alergia a los huevos. Un estudio confirmó que en las personas mayores de 65 años, la vacuna de dosis alta es más eficaz en la prevención de la gripe que la vacuna de dosis estándar.⁴

Vacuna neumocócica. La neumonía por estreptococos sigue siendo una de las principales causas infecciosas de enfermedad grave en adultos y es responsable de por lo menos 500.000 casos de neumonía neumocócica anualmente, del 10 al 25% de los cuales están asociados con bacteriemia. La vacuna antipneumocócica polisacárida 23-valente (PPV23) es recomendada por ACIP para todos los adultos mayores de 65 años y adultos inmunocomprometidos más jóvenes. En 2011, la FDA aprobó una nueva vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) para adultos de 50 años o más para incluir serotipos responsables de un 10% estimado de casos de neumonía adquirida en la comunidad en adultos mayores de 65 años. El ACIP actualizó su recomendación para incluir la vacunación de rutina de todos los adultos mayores de 65 años y los adultos menores de 65 años inmunocomprometidos o en riesgo de enfermedad neumocócica invasiva.

Para la dosis repetida de PPV13 en adultos mayores de 65 años deben recibir PCV13 en primer lugar, seguido de PPV23 por lo menos un año después. Los adultos mayores de 65 años que han recibido previamente PPV23 deben recibir PCV13 al menos 1 año después. Los adultos no inoculados inmunocomprometidos deben recibir PCV13, seguido de PPV23 ocho semanas más tarde y vacunación adicional con PPV23 cada 5 años, con un máximo de tres dosis en la vida (una administrada después de los 65 años y al menos 5 años después de la anterior dosis), según las recomendaciones del ACIP; Las guías canadienses sugieren una única reimmunización para las personas con mayor riesgo. No hay recomendación para dosis repetidas de PPV23.⁶

Tétanos (Td) y vacunas Tdap. Se recomienda una dosis única de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna de pertussis acelular (Tdap) (en lugar de la dosis decenal de

Td) para adultos que no han recibido previamente Tdap. En 2001, la FDA amplió la indicación de edad para Tdap para incluir a los mayores de 65 años.⁷ Tdap puede darse independientemente del intervalo desde la última vacuna contra el tétanos o la toxoide diftérica. Se recomienda una dosis única de Tdap para los proveedores con contacto directo con el paciente que no han recibido la vacuna como adulto y para las personas mayores de 65 años que tienen o anticipan un contacto cercano con un niño menor de 1 año y que no han recibido Tdap para prevenir y reducir la transmisión de pertussis (por ejemplo, adultos que se han convertido recientemente en abuelos). Los adultos mayores de 65 años que no han recibido previamente Tdap pueden recibir una dosis única en lugar de Td.⁷

Vacuna de Zoster. No solo aumenta el riesgo de herpes zoster (culebrilla) con la edad, sino también aumenta la incidencia de neuralgia postherpética, la interferencia en las actividades diarias y las hospitalizaciones en los afectados. Para prevenir el herpes zoster, la FDA ha aprobado una vacuna viva para adultos mayores de 50 años, aunque ACIP recomienda inmunización para adultos mayores de 60 años. Los adultos mayores de 60 años deben ser inmunizados independientemente de historia de herpes. Los adultos con condiciones médicas crónicas deben ser vacunados; sin embargo, el embarazo, la inmunodeficiencia y el uso de esteroides crónicos son contraindicaciones.⁸

Aunque la protección contra la vacuna disminuye después de 5 años, no existen pautas actuales para la repetición de la vacunación. Un estudio de una vacuna de subunidad de herpes zoster realizada en adultos mayores reveló una eficacia de más del 97% en todos los grupos de edad, incluyendo aquellos mayores de 70 años.⁹

Referencias

1. National Vaccine Advisory Committee (NVAC). Update on the National Vaccine Advisory Committee Standards for Adult Immunization Practice. 2013. www.hhs.gov/nvpo/nvac/reports/nvacstandards.pdf. Accessed April 15, 2016.
2. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus

(HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300-304.

3. National Advisory Committee on Immunizations (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS): Update on the Recommended Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Immunization Schedule. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2015. http://publications.gc.ca/collections/collection_2015/aspc-phac/HP40-128-2014-eng.pdf. Accessed April 15, 2016.
4. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:635-645.
5. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822-825.
6. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944-947. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2011;60:1279-1280.
8. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2014;63:729-731.
9. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372: 2087-2096.

Conflicto de intereses

Dr. Faubion no reporta relaciones financieras relevantes. Dr. Larkin reporta ser consultor anterior de Pfizer.

Están los SERMs en su kit de herramientas

James H. Liu, MD, NCMP

(Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH)

En los últimos tres decenios, se han desarrollado compuestos llamados moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) que bloquean el receptor de estrógenos en algunos tejidos (antagonistas de los receptores de estrógenos) o estimulan el receptor de estrógenos en otros tejidos (agonistas de los receptores de estrógenos). Estas Perlas Prácticas se centran en los SERMs que los médicos pueden utilizar para pacientes menopáusicos.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) representan un avance incremental en nuestra capacidad para prevenir y tratar los cánceres de mama, prevenir y tratar la osteoporosis y otras enfermedades crónicas y para controlar los síntomas de la menopausia. El conocimiento de las diferencias en los efectos estrogénicos y antiestrogénicos de los SERMs permite a los clínicos individualizar adecuadamente la terapia.

Tamoxifeno. Actúa como un agonista de estrógeno en el hígado, los huesos y el útero y como un antagonista de estrógeno en la mama y el cerebro. Al igual que el estrógeno, el tamoxifeno conserva la densidad ósea y mejora el perfil lipídico, pero aumenta el riesgo de trombosis. El tamoxifeno fue aprobado en 1978 para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama ER-positivo en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.¹ En 1999, también se aprobó para la prevención primaria del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas de alto riesgo.² El uso rutinario de Tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama es limitado debido a los sofocos y los elevados riesgos de hiperplasia endometrial, pólipos endometriales, cáncer endometrial y tromboembolismo venoso (TEV),

aunque el riesgo de cáncer de mama sigue siendo menor durante al menos 10 años con 5 años de terapia con tamoxifeno. El riesgo de TEV es mayor que para el placebo, pero menor que para el estrógeno oral o el estrógeno más progestina.

Raloxifeno. El raloxifeno tiene acción estrogénica sobre el hueso y la acción antiestrogénica en el seno y el útero. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en la columna vertebral y el cuello femoral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero no las no vertebrales³. Raloxifeno 60 mg por día está aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Sobre la base del Estudio de Tamoxifeno y Raloxifeno (STAR) ensayo que demostró que el tamoxifeno y raloxifeno son eficaces en la reducción del riesgo de cáncer de mama en un 50%, raloxifeno fue aprobado para la prevención del cáncer de mama invasivo en las mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.⁴ Para los participantes en STAR, raloxifeno tuvo la ventaja añadida de una disminución del riesgo de cáncer uterino, TEV y cataratas versus tamoxifeno. Las mujeres que usan raloxifeno reportan un aumento en la incidencia de sofocos y cólicos en las piernas. Aunque raloxifeno no trata el 2, síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), el uso concurrente de crema, comprimido o anillo de estrógeno vaginal de dosis baja mejora los síntomas vaginales.

Ospemifene. Sobre la base de un ensayo que demostró una mejora en las células vaginales superficiales, la reducción de las células parabasales, y mejoras en el pH vaginal, seque-

* Tomado de NAM PRACTICE PEARLS con permiso.

dad vaginal y dispareunia, ospemifeno 60 mg por día fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento de dispareunia moderada a grave.⁶

Los participantes informaron un aumento en los sofocos en relación con el placebo. Aunque el aumento del grosor endometrial y los pólipos observados durante el ensayo de extensión de 1 año indicaron una acción estrogénica débil en el nivel del endometrio, no se observaron casos de hiperplasia o cáncer de endometrio.⁷ Debido a que el ospemifeno se administra por vía oral, puede causar efectos adversos sistémicos.

Ospemifene etiquetado contiene una caja negra de advertencia sobre los riesgos de la estimulación endometrial, TEV y accidente cerebrovascular. Aunque se espera que estos riesgos sean inferiores a los de las mujeres que usan solo estrógeno sistémico, la evaluación definitiva espera futuros estudios. Resultados de cáncer de mama o marcadores sustitutos para el cáncer de mama como la densidad de mama no se han informado en los ensayos hasta la fecha, Por consiguiente, el ospemifeno no está indicado para la prevención o el uso en mujeres con antecedentes cáncer de mama con de cáncer de mama.

Combinación de SERM-estrógeno. Para las mujeres con útero que desean una terapia hormonal sistémica, el estrógeno combinado con progestágenos previene la neoplasia endometrial. Una formulación que combina el SERM bazedoxifeno (BZA) y el estrógeno equino conjugado (EEC) aprovecha las propiedades antagónicas del SERM mientras mantiene los beneficios de la terapia con estrógenos. Este concepto se ha denominado un complejo estrógeno de tejido selectivo (TSEC). Cabe destacar que este efecto es exclusivo de EEC / BZA, debido a que los ensayos de estrógenos sistémicos con raloxifeno resultaron en estimulación endometrial excesiva.

La combinación EEC / BZA ha sido sometida a pruebas en una serie de estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados denominados ensayos SMART. El ensayo SMART 2 mostró que EEC 0,45 mg / BZA 20 mg en el punto de tiempo de 12 semanas redujo los sofocos en un 74% comparado con la línea base, con una reducción del 51% en los sofocos

comparados con placebo.⁸ El ensayo SMART 3 demostró que EEC / BZA ejerció actividad estrogénica en la mucosa vaginal, con un cambio hacia células superficiales más grandes, células parabasales disminuidas, pH vaginal mejorado, sequedad vaginal reducida y una reducción en el síntoma de atrofia vulvovaginal más grave (AVV). La medición de la columna lumbar y la DMO total de la cadera en los estudios SMART 1, 4 y 5 demostró un aumento de la DMO desde la línea de base en los años 1 y 2 con EEC / BZA en relación con placebo.¹⁰ Tasas globales de amenorrea, sensibilidad mamaria y eventos adversos fueron similares entre EEC / BZA y placebo. Otras observaciones de seguridad en estos estudios incluyeron una baja incidencia de hiperplasia endometrial (<1%), proliferación endometrial, pólipos endometriales y engrosamiento endometrial.

En los ensayos SMART 5, la densidad mamaria no aumentó en los grupos tratados con EEC / BZA en relación con el placebo como ocurrió con EEC / MPA.¹¹ Aunque la potencia estadística no fue suficiente para evaluar la incidencia del cáncer de mama, Cinco ensayos SMART no fueron diferentes entre EEC / BZA y placebo en hasta 5 años de vigilancia.

La combinación EEC 0,45 mg / BZA 20 mg fue aprobada en 2013 para aliviar los sofocos y prevenir la osteoporosis.

En resumen, el tamoxifeno sigue siendo un importante complemento terapéutico para el tratamiento de cáncer de mama ER-positivo, así como para la prevención del cáncer de mama en premenopáusicas de alto riesgo y mujeres postmenopáusicas. Raloxifeno es eficaz para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, así como la prevención del cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. Para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) en mujeres sin útero, el estrógeno solo sigue siendo el tratamiento de elección. Para las mujeres con AVV o SGM, libres de SVM, el estrógeno vaginal de dosis baja local o el ospemifeno representan opciones apropiadas. Para las mujeres con un útero con VMS significativo, una combinación de estrógeno-progestina o EEC/ BZA representa una elección apropiada.

Referencias

1. Jordan VC. Tamoxifen treatment for breast cancer: concept to gold standard. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(2 suppl 1):7-13.
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
3. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
4. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741. Erratum in: *JAMA* 2006;296:2926; *JAMA* 2007;298:973.
5. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H 3rd, Siddhanti S, Plouffe L Jr; Study Group on the Effects of Raloxifene HCl With Low-Dose Premarin Vaginal Cream. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol* 2003;101:346-352.
6. Bachman GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-486.
7. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36-43.
8. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116-1124.
9. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281-289.
10. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E189-E198.
11. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;12:959-968.

Conflicto de intereses

El Dr. Liu reporta honorarios de consultoría pasados a Pfizer y Sermonix; Consultoría actual con Charter Venture Capital; y las subvenciones o subvenciones pendientes de AbbVie y Allergan.

Cognición y transición menopáusica

Released March 7, 2016. Pauline M. Maki, PhD. (University of Illinois at Chicago College of Medicine and College of Liberal Arts and Sciences, Chicago, IL)

Víctor W. Henderson, MD, MS. (Stanford University, Stanford, CA)

Las quejas sobre el olvido, la «niebla cerebral» y la dificultad para concentrarse son comunes en las mujeres que pasan por la menopausia. Las mujeres con estas quejas cognitivas a menudo expresan preocupación acerca de si estos problemas son normales, relacionados con la menopausia, o representan un síntoma de la enfermedad de Alzheimer u otro trastorno cognitivo grave. En estas perlas prácticas se ofrece un breve resumen de la literatura científica sobre la frecuencia de quejas cognitivas en mujeres de mediana edad, la validez de las quejas en relación con el rendimiento en las pruebas cognitivas estandarizadas y la influencia de la menopausia en el rendimiento cognitivo. A continuación, ofrecemos recomendaciones para los proveedores de atención médica y las mujeres para abordar las preocupaciones cognitivas.

Las quejas cognitivas son comunes en las mujeres que pasan por la menopausia. En un estudio transversal de 16.065 mujeres de 40 a 55 años del Estudio Women's Health Across the Nation (SWAN), el 31% de las mujeres premenopáusicas manifestó quejas de olvido en comparación con el 44% de las mujeres perimenopáusicas tempranas, el 41% mujeres perimenopáusicas tardías y el 41% de las mujeres posmenopáusicas.

Aunque las quejas cognitivas también aumentaron con la edad, la edad por sí sola no explicó estas diferencias en las tasas de olvido por la etapa de la menopausia. Otros factores asociados con las quejas de olvido fueron menos que una educación secundaria, dificultades financieras, desempleo, menopausia quirúrgi-

ca, fumadores pasados (pero no actuales), raza / etnia no blanca y baja actividad física.¹ Cabe destacar que aunque los síntomas vasomotores (SVM) Se consideran el síntoma cardinal de la menopausia, los descensos en la memoria fueron el segundo síntoma más frecuente reportado en SWAN, después de la rigidez y dolor articular. Ayudar a las mujeres a entender que las quejas cognitivas son comunes en la menopausia puede ayudarles a normalizar su experiencia y minimizar la preocupación.

¿Son válidas las quejas cognitivas? Los estudios que examinan la asociación entre las quejas cognitivas y las medidas objetivas del desempeño cognitivo validan las quejas de las mujeres.^{2,3} Por ejemplo, un estudio de 120 mujeres de 45 a 60 años encontró que el grado en que las mujeres clasificaban los problemas de atención como interfiriendo significativamente con su función diaria correlacionados con sus puntuaciones en una prueba de atención.² De manera similar, la medida en que las mujeres clasificaron los problemas de memoria como interfiriendo con su función diaria se asoció significativamente con sus puntuaciones en una prueba de memoria.²

¿Qué papel juega la menopausia? Pequeños disminuciones en algunas habilidades cognitivas comienzan tan pronto como en la tercera década de la vida. Además, la evidencia de estudios longitudinales revela otros pequeños cambios en el rendimiento de la memoria a lo largo de la transición de la menopausia que no se explican por la edad u otros factores medidos.^{4,5} Por ejemplo, en un estudio prospectivo de 403 participantes en el Penn Ovarian Aging

* Tomado de NAM PRACTICE PEARLS con permiso.

Study, el aprendizaje verbal y el rendimiento de la memoria disminuyeron desde la etapa de la premenopausia hasta la etapa de la perimenopausia y la posmenopausia.⁴ En el SWAN, la memoria verbal también disminuyó durante la transición de la menopausia, pero el desempeño repuntó a las etapas de la premenopausia en el período posmenopáusic.⁵ Existen pruebas pequeñas pero estadísticamente significativas de disminución de la atención, velocidad de procesamiento y otras habilidades cognitivas durante la transición de la menopausia. Por lo tanto, la evidencia apoya la opinión de que algunos de los problemas cognitivos que las mujeres experimentan en la mediana edad son atribuibles a la transición de la menopausia.

Ciertos síntomas de la menopausia, incluyendo los síntomas depresivos y de ansiedad y el sueño perturbado, también están relacionados con el rendimiento cognitivo a mediana edad, pero no parecen explicar el deterioro relacionado con la disminución de la memoria en la menopausia.⁵ Las puntuaciones de los síntomas vasomotores están relacionadas con quejas cognitivas subjetivas, pero no con el rendimiento objetivo.^{6,7}

Papel del clínico. Los proveedores de atención médica deben tener en cuenta que la memoria, la velocidad de procesamiento y las habilidades organizacionales disminuyen modestamente con el envejecimiento normal. Los cambios comienzan bien antes de la mediana edad, son independientes de los procesos relacionados con la demencia y pueden acentuarse durante la transición de la menopausia. Un individuo perceptivo, notando estos cambios, puede comprensiblemente sentirse preocupado. Si la historia y el examen no plantean nuevas preocupaciones, el clínico puede asegurar al paciente que los síntomas cognitivos son comunes, y a veces están asociados con la transición de la menopausia, pero suelen ser autolimitados y no se sabe que conduzcan a la demencia más adelante en la vida.

Para ayudar a descartar un trastorno neurológico, el clínico primero debe decidir si las quejas cognitivas reflejan la disminución objetiva más allá del envejecimiento normal.⁸

Los recursos clave de diagnóstico son una entrevista con un familiar, un amigo o un cuidador y una evaluación clínica en la oficina. La historia investiga para el deterioro funcional vinculado a la disminución cognitiva y la evidencia de pérdida de memoria. El envejecimiento cognitivo por sí solo no perjudica la capacidad de una persona para funcionar adecuadamente en el trabajo y en el hogar. La pérdida de memoria es una característica centinela de la enfermedad de Alzheimer. Una historia familiar de demencia que comienza antes de los 60 años aumenta la sospecha de enfermedad de Alzheimer u otra demencia. La memoria se puede evaluar recordando eventos actuales o una lista de palabras después de un breve retraso. Si se sospecha un deterioro cognitivo clínicamente importante, las pruebas realizadas por un neuropsicólogo pueden validar sospechas clínicas. Sin embargo, la evaluación formal suele ser innecesaria, y los instrumentos de cribado como la Montreal Cognitive Assessment⁹ pueden ser administrados en la oficina del clínico (para pruebas e instrucciones, véase www.mocatest.org). El rendimiento normal de la prueba, aunque no es definitivo por sí solo, puede ayudar a reducir las referencias de mujeres sanas. Si todavía se sospecha la demencia, la evaluación diagnóstica generalmente incluye análisis de sangre para el hipotiroidismo y la deficiencia de B12 e imágenes cerebrales estructurales.¹⁰

Una vez que un trastorno neurológico subyacente es razonablemente excluido, el estrés, la depresión, los trastornos del sueño y otros contribuyentes deben ser considerados.⁸ Los estresores de la mediana edad incluyen sofocos, demandas de profesiones, desafíos financieros, niños adolescentes, síndrome del nido vacío, discordia marital, y padres envejecidos. El riesgo absoluto de depresión durante la transición de la menopausia es bajo, pero la susceptibilidad a la depresión aumenta durante la transición. Los trastornos del sueño relacionados con SVM, estrés o depresión pueden potenciar los síntomas cognitivos y afectan el rendimiento laboral. Debe evaluarse el consumo de alcohol, abuso de sustancias y eventos adversos cognitivos de los medicamentos incluyendo pastillas para dormir u otros sedantes,

antidepresivos, ansiolíticos, antihistamínicos y algunos analgésicos. La apnea obstructiva del sueño también está relacionada con dificultades cognitivas y, cuando se sospecha, se evalúa mejor en un centro de sueño especializado.

El papel del paciente. La salud del cerebro es promovida por factores que mantienen la salud del sistema cardiovascular. Los fumadores deben dejar de fumar. La hipertensión, la diabetes y las hiperlipidemias deben ser prevenidas o tratadas. Varios factores modificables individualmente pueden ayudar a mejorar el deterioro cognitivo relacionado con la edad.¹¹

Uno de ellos es la nutrición saludable. La dieta mediterránea, por ejemplo, se asocia con una mejor cognición. Otro es la actividad física regular, incluyendo el caminar, que está vinculada a tasas más lentas de deterioro cognitivo.

El ejercicio de Tai Chi, una intervención mente-cuerpo que incorpora actividad aeróbica de intensidad leve a moderada, también puede ser beneficioso. Otra evidencia apoya el compromiso regular en actividades de estimulación mental. El uso de juegos de cerebro comercializados y productos computarizados para mejorar la cognición no se recomienda, dada la limitada evidencia de beneficio clínico.

¿Cuál es el papel de la terapia hormonal?

Aunque algunos estudios observacionales muestran un aumento de la cognición entre las mujeres que usan terapia hormonal durante la transición de la menopausia, en ensayos clínicos aleatorizados, la terapia hormonal no afecta sustancialmente la función cognitiva después de la menopausia natural.¹² Dicho esto, las mujeres con menopausia prematura no están bien estudiadas, No hay ensayos a largo plazo de terapia hormonal en mujeres con SVM de moderados a severos. En estudios observacionales, la terapia hormonal utilizada por mujeres jóvenes se asocia con un riesgo reducido de Alzheimer, pero los usuarios de hormonas son a menudo más sanos que los no usuarios; El inicio de la terapia hormonal después de los 65 años aumenta el riesgo por dos casos adicionales de demencia por cada 1.000 años-persona de uso. La terapia hormonal no está aprobada para la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo o demencia relacionada con la edad.

Referencias

1. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-473.
2. Schaafsma M, Homewood J, Taylor A. Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric* 2010;13:84-98.
3. Weber MT, Mapstone M, Staskiewicz J, Maki PM. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 2012;19:735-741.
4. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3829-3838.
5. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-1857.
6. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2010;171:1214-1224.
7. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:667-677.
8. Henderson VW. Menopause, cognitive ageing and dementia: practice implications. *Menopause Int* 2009;15:41-44.
9. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-699.
10. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.

11. Leher P, Villaseca P, Hogervorst E, Maki PM, Henderson VW. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2015;18:678-689.

12. 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.

Conflicto de intereses

Dr. Maki reporta haber sido consultor de Abbott and Noven. Dr. Henderson no reporta relevantes relaciones financieras.

Índice de artículos volumen 22

	Pág.	Núm.
Editoriales		
Cambios promisorios en la Revista Colombiana de Menopausia	6	1
Inevitable longevidad	6	2
Disruptores endocrinos y cambio climático	6	3
El renacimiento de la terapia hormonal	6	4
Artículos de investigación		
Terapia hormonal y no hormonal en la vaginitis atrófica posmenopáusica: cura y satisfacción a mediano y a largo plazo de los síntomas	8	1
Trabajos de investigación		
Uso personal y profesional de la terapia hormonal menopáusica entre ginecólogos: un estudio multinacional (REDLINC VII)	8	2
Casos y preguntas frecuentes		
TH en pacientes que aún están menstruando	38	2
Uso del láser para la atrofia vaginal	40	2
Uso de cremas para mejorar la atrofia vaginal	44	2
Artículos originales		
Prevalencia de síntomas menopáusicos, dislipidemias y problemas sexuales en mujeres menopáusicas de Medellín, Colombia	25	3
Artículos de revisión		
Síndrome de ovario androgénico: resistencia a la insulina y metformina	33	3
Terapia de reemplazo hormonal en menopausia	29	4
Actualidad inmediata		
Declaración de posición. NAMS		
Manejo no hormonal de síntomas vasomotores asociados a la menopausia: declaración de posición 2015 de la North American Menopause Society (NAMS). Parte II	18	1

	Pág.	Núm.
Uso de Terapia Hormonal Sistémica en portadores de mutación BCRA	35	1
NAMS. Posición sobre continuar el uso de la Terapia Hormonal Sistémica después de los 65 años de edad	39	1
Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia. Climacteric 2016;19:109-50. Parte I	18	2
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 II	8	3
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 III	8	4
Estrategias para el manejo de la depresión en la edad mediana	25	4
 Menopausia al día		
La evidencia de los datos de ensayos para la aprobación de la FDA de flibanserina se consideró baja en el metaanálisis	40	1
Un método de tamizaje para cáncer de ovario aparecerá pronto, dicen los investigadores	43	1
El ejercicio regular muestra ser protector contra la disminución cognitiva en adultos mayores	46	1
Frecuencia de migraña asociada con estados de transición menopáusica	47	1
Tasas de mastectomía contralateral profiláctica se han triplicado, lo cual no muestra beneficio de supervivencia a largo plazo	48	1
Artículos escogidos por el editor en jefe de "Menopause". Marzo de 2016	49	1
El aumento del riesgo de cáncer de mama está ligado a historia de falsos positivos en la mamografía	50	1
Administración temprana de estradiol después de la menopausia muestra beneficios en la acción de la insulina, pero daño posterior	53	1
¿Tienen los niveles circulantes de testosterona efecto sobre los miomas uterinos?	56	1
La acupuntura no demostró ser superior a la acupuntura simulada para los sofocos	58	1
Efecto protector de estrógenos naturales y sintéticos contra la gripe	59	1
Artículos escogidos por el editor en jefe de "Menopause". Abril de 2016	60	1
Sociedad de Endocrinología: Una pequeña razón para prescribir terapias hormonales compuestas	47	2
El momento es todo: efectos de la terapia hormonal en la arterioesclerosis	50	2
Terapia estrogénica después del tratamiento de cáncer de ovario no seroso no afecta la supervivencia	52	2
Diferencias en las prácticas de prescripción de terapia hormonal profesionales y personales entre los ginecólogos	53	2

	Pág.	Núm.
Quistes simples de ovario pueden afectar el valor del grosor endometrial para predecir la patología endometrial	54	2
Hay evidencia limitada acerca de la seguridad diagnóstica y los peligros del examen pélvico rutinario en la guía práctica	55	2
Artículos escogidos por el editor jefe de "Menopause". Junio de 2016	57	2
Independiente del tiempo transcurrido desde la menopausia, la terapia hormonal no tuvo efecto sobre la cognición	43	3
Considerar histerectomía después de la salpingooforectomía para reducir el riesgo en mujeres con mutaciones BRCA	45	3
Usted puede culpar al envejecimiento en la menopausia	48	3
Parches de Estradiol ofrecen la posibilidad de prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad Alzheimer	49	3
Artículos escogidos por el editor jefe de "Menopause". Septiembre 2016	50	3
 Perlas		
Asociación entre triglicéridos/HDL y arterioesclerosis de la carótida en mujeres posmenopáusicas de edad mediana	61	1
Esquema diagnóstico para sangrado posmenopáusico: un ensayo randomizado controlado	62	1
Asociación entre avitaminosis D en la mujer mayor de mortalidad a corto y a largo plazo. Resultados del Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort.	63	1
Fogajes: aparecen factores de riesgo cardiovasculares en posmenopáusicas recientes y tardías y su asociación con aumento de presión arterial	64	1
Test en sangre para detectar enfermedad de Alzheimer temprana	58	2
Estabilidad postural en adultos mayores con fractura distal del radio	59	2
El patrón de dieta occidental está asociado con el aumento de las concentraciones de estradiol libre en suero en mujeres posmenopáusicas; implicaciones para la prevención de cáncer de mama	60	2
La hormona Luteinizante y enfermedad de Alzheimer en mujeres mayores	61	2
Obesidad central y riesgos de cáncer de mama pre y posmenopausia: un metaanálisis dosis-respuesta de estudios prospectivos	62	2
Influencia de la nutrición en la disminución de la reserva ovárica e inicio subsecuente de la menopausia natural	63	2
Están disminuyendo las tasas de mortalidad por cáncer de ovario en el mundo	51	3
¿Pueden las comidas picantes reducir actualmente el riesgo de cáncer?	52	3
La histerectomía con conservación ovárica duplica la probabilidad de sofocos y sudoración nocturna. 31/08/2016	53	3

	Pág.	Núm.
La infertilidad relacionada con la edad puede estar producida por cicatrices ováricas. 22/08/2016	54	3
Perlas prácticas		
Uso de alcohol y menopausia	56	3
Inmunización para mujeres adultas	45	4
Están los ser MS en su kit de herramientas	48	4
Cognición y transición menopáusica	51	4

Índice de autores

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
Gustavo Gómez Tabares	6	1	N. Panay	18	2
	6	2		8	3
	6	3		8	4
	33	3	A. Fenton	18	2
	6	4		8	3
	29	4		8	4
Franklin J. Espitia De La Hoz	8	1	F. R. Pérez-López	18	2
Hoover Orozco Gallego	8	1		8	3
Lina María Echeverri Ocampo	8	1		8	4
Luis Danckers	8	2	D. Salazar-Pousada	18	2
Juan E. Blümelab	8	2		8	3
Silvina Witis	8	2		8	4
María S. Vallejo	8	2	E. Storch	18	2
Konstantino Tserotas	8	2		8	3
	18	2		8	4
	8	3	P. Villaseca	18	2
	8	4		8	3
Hugo Sánchez	8	2		8	4
Carlos Salinas	8	2	C. Rueda	18	2
Javier Saavedra	8	2		8	3
José A. Rojas	8	2		8	4
William Onatra	8	2	S. Lima	18	2
Eliana Ojeda	8	2		8	3
Desireé Mostajo	8	2		8	4
Flory Morera	8	2	P. Llana	18	2
Álvaro Monterrosa	8	2		8	3
Armando Montaña	8	2		8	4
Nelva Meruvia	8	2	C. Castelo-Branco	18	2
Mabel Martino	8	2		8	3
Jaime Martínez	8	2		8	4
Selva Lima	8	2	M. F. Garrido-Oyarzún	18	2
Erik González	8	2		8	3
Gustavo Gómez	8	2		8	4
María T. Espinoza	8	2	P. Parra-Pingel	18	2
Olivia Castillo	8	2		8	3
Blanca Campostrini	8	2		8	4
Gerardo Broutina	8	2	P. Chedraui	18	2
Andrés Calle	8	2		8	3
Ascanio Bencosme	8	2		8	4
Eugenio Arteaga	8	2	Beatriz Sierra Londoño	25	3
Félix Ayala	8	2	Martha Cecilia Echeverri Ramírez	25	3
Peter Chedrauiac	8	2	Germán Raigosa Londoño	25	3
R. J. Baber	18	2	Yuly Natalia Guzmán Yara	33	3
	8	3	Claudio N. Soares	25	4
	8	4			

Índice de palabras clave

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
Atrofia vulvovaginal	8	1	Menopausia	8	1
Dislipidemia	25	3	Menopausia	8	2
Dispareunia	8	1	Menopausia	25	3
Estrógeno vaginal	8	1	Sequedad vaginal	8	1
Factores de riesgo cardiovascular	25	3	Síndrome metabólico	25	3
Ginecólogos	8	2	Síntomas menopáusicos	25	3

CONGRESOS

CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

XI CONGRESO FASEN

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, 3.^{ER} 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

VIII WORKSHOP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS (SEPP)

del 23 al 24 de febrero de 2017
Santiago de Compostela, España

XIII REUNIÓN OSTEOPOROSIS

24 de febrero de 2017
Madrid, España

9TH INTERNATIONAL DIP SYMPOSIUM ON DIABETES, HYPERTENSION, METABOLIC SYNDROME & PREGNANCY OF WHICH MATERNAL MEDICINE MEETS FETAL MEDICINE

del 08 al 12 de marzo de 2017
Barcelona, España

**4TH LATIN AMERICA CONGRESS ON CONTROVERSIES TO CONSENSUS
IN DIABETES, OBESITY AND HYPERTENSION (CODHY)**

del 16 al 18 de marzo de 2017

Buenos Aires, Argentina

CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

del 16 al 19 de abril de 2017

Caracas, Venezuela

**FLEG 2017, 3.^{ER} CONGRESO INTERNACIONAL DE LA FEDERACIÓN LATINA
DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA**

del 04 al 06 de mayo de 2017

Santiago de Chile, Chile

**32 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
PARENTERAL Y ENTERAL SENPE**

del 18 al 20 de mayo de 2017

Valladolid, España

**IV CONGRESO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA,
Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA SLAGHNP-ECU 2017**

del 31 de mayo al 03 de junio de 2017

QUITO, Ecuador

9.^{AS} JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN DIABETES

del 29 al 30 de junio de 2017

Córdoba, Argentina

**XVII CONGRESO COLOMBIANO DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA
1.^º INTERNACIONAL E INTERDISCIPLINARIO**

del 09 al 12 de agosto de 2017

Bogotá, Colombia

IUNS 21ST ICN INTERNATIONAL CONGRESS OF NUTRITION

del 15 al 20 de octubre de 2017

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

CONGRESOS DE GERIATRÍA

**V CONGRESO SOCIEDAD VALENCIANA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA
DEL 10 AL 11 DE FEBRERO DE 2017
VALENCIA, ESPAÑA**

**GERIATRIC MEDICINE LIVE COURSE
del 04 al 07 de octubre de 2017
Myrtle Beach, Estados Unidos**

CONGRESOS GINECOLOGÍA

**CURSO DE MEDICINA MATERNO-FETAL
del 06 al 10 de febrero de 2017
Barcelona, España**

**ASCO GENITOURINARY CANCERS SYMPOSIUM 2017
del 16 al 18 de febrero de 2017
Orlando. Fl, Estados Unidos**

**XIII CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA ISAMI 2017
del 01 al 04 de marzo de 2017
Quito, Ecuador**

**ECOGRAFÍA Y DOPPLER EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
(CURSO TALLER BÁSICO)
del 02 al 04 de marzo de 2017
Barcelona, España**

**7TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON WOMENS HEALTH ISSUES
IN THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS
del 03 al 05 de marzo de 2017
Barcelona, España**

**XX JORNADA SOBRE EL CÁNCER DE MAMA
03 de marzo de 2017
Barcelona, España**

**9TH INTERNATIONAL DIP SYMPOSIUM ON DIABETES, HYPERTENSION,
METABOLIC SYNDROME & PREGNANCY OF WHICH MATERNAL MEDICINE
MEETS FETAL MEDICINE**

del 08 al 12 de marzo de 2017

Barcelona, España

**XIII CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ISAMI 2017**

del 08 al 11 de marzo de 2017

Quito, Ecuador

12.º CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA

del 09 al 11 de marzo de 2017

BARRANQUILLA, COLOMBIA

32 REUNIÓN ANUAL INPER

del 03 al 07 de abril de 2017

México D.F., México

CONGRESO DE CORRELACIÓN BÁSICO CLÍNICA- GINECOLOGÍA

del 27 al 29 de abril de 2017

Medellín, Colombia

**FLEG 2017, 3.^{ER} CONGRESO INTERNACIONAL DE LA FEDERACIÓN LATINA
DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA**

del 04 al 06 de mayo de 2017

Santiago de Chile, Chile

2017 ANNUAL MEETING ACOG

del 06 al 09 de mayo de 2017

San Diego. California, Estados Unidos

DEBATES Y AVANCES EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (REUNIÓN DAGO)

del 30 de junio al 01 de julio de 2017

Cartagena de Indias, Colombia

WOMEN'S HEALTH LIVE COURSE

del 19 al 22 de julio de 2017

Denver, Estados Unidos

2.º CONGRESO INTERNACIONAL DE CLIMATERIO Y MENOPAUSIA
GUADALAJARA. JALISCO
del 16 al 19 de agosto de 2017
Guadalajara, México

CONGRESO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA
del 11 al 13 de octubre de 2017
Caracas, Venezuela

ADULT MEDICINE LIVE COURSE
del 25 al 28 de octubre de 2017
Phoenix, Estados Unidos

XXXVI CONGRESO CHILENO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
del 29 de noviembre al 01 de diciembre de 2017
Viña del Mar, Chile

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