

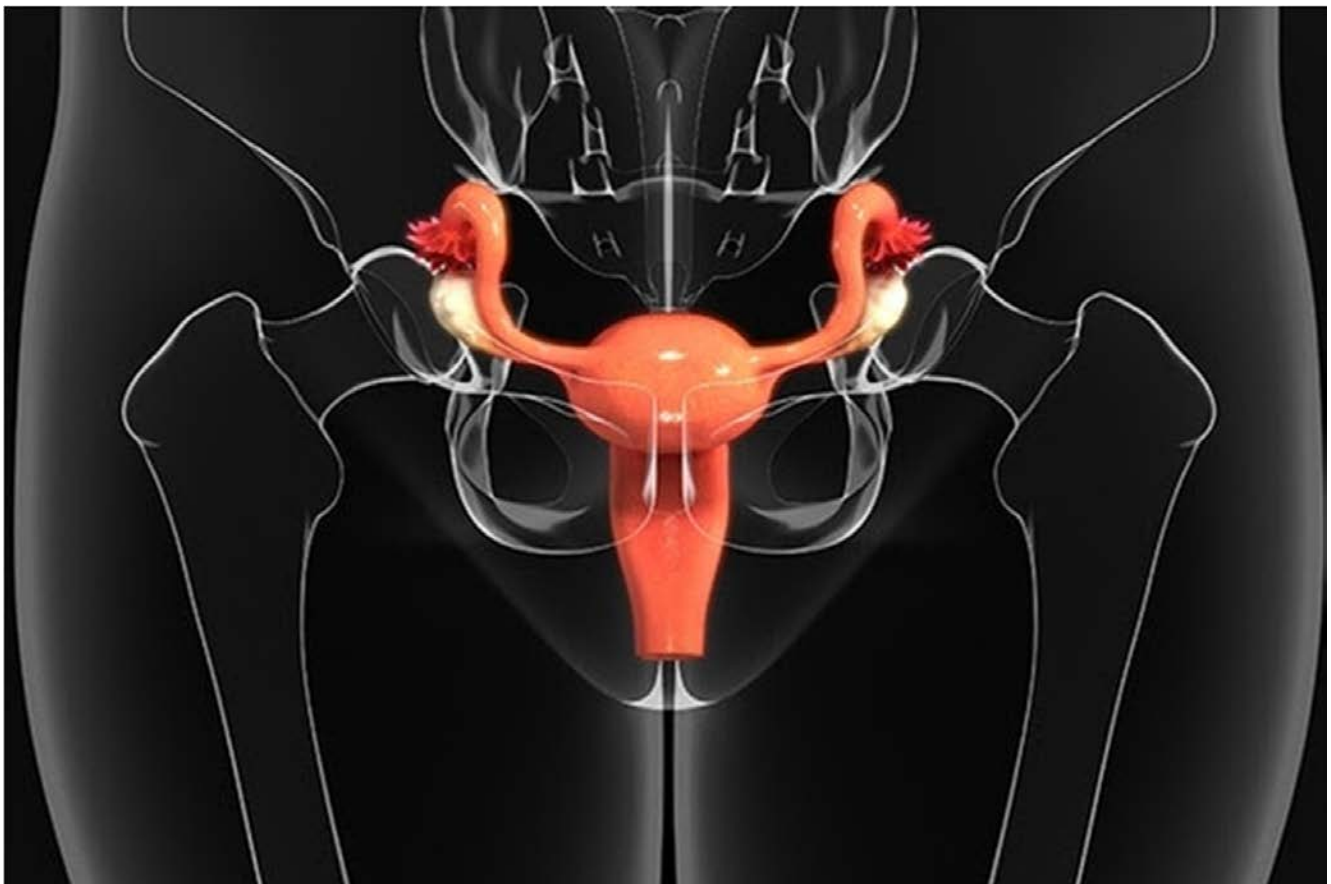


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 23 No. 1

ENERO-MARZO 2017

# 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 23 - Núm. 1 - Año 2017  
Vigésimo tercer- 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](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

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

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

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

**JUNTA DIRECTIVA**  
**Asociación Colombiana de Menopausia (2015-2017)**

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

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

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo del Atlántico**

Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - 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 - Presidente  
María Fernanda Martínez Florez, MD - Vicepresidente  
Germán Uriza Gutiérrez, MD - Tesorero  
Nubia Alexandra Peña Fonseca, MD - Secretario  
Francisco Pardo Vargas, MD - Fiscal

---

**Armada digital, impresión y acabados**

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

Correo electrónico: [grafwebgerencia@gmail.com](mailto:grafwebgerencia@gmail.com) – Bogotá, D. C., Colombia

# Revista Colombiana de Menopausia

## Indicaciones a los autores

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

### La tecnología en la salud y la enfermedad

Gustavo Gómez Tabares, MD

6

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### ENDOCRINOLOGÍA DEL EMBARAZO Y EL TRABAJO DE PARTO

Jenny Aracely Herrera Jiménez, Gustavo Gómez Tabares

8

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Genética y enfermedad de Alzheimer

26

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Insuficiencia ovárica prematura

31

### Menopausia y aumento de peso

33

### Evaluación de factores de riesgo cardiovascular

35

### Miomatosis, menopausia y TH

39

### Acné en la edad mediana

41

### ¿Se puede usar la terapia hormonal (TH) de manera segura en mujeres con historia de migraña con aura? ¿Cuál sería el régimen TH preferido en las mujeres con esta condición?

44

### Neoplasia intraepitelial de cervix

47

### Nota sobre la vacunación contra el VPH de parte del director ejecutivo del NAMS

49

### Nivel de corte sérico de 25-hidroxivitamina D para medidas funcionales de los huesos en la osteoporosis posmenopáusica

50

### Prevalencia de fracturas de la columna vertebral en una muestra nacionalmente representativa de mujeres y hombres estadounidenses mayores de 40 años: resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 2013-2014

51

### Función autonómica cardíaca y sofocos entre mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

52

### Pérdida intencional de peso y riesgo de cáncer endometrial

53

### Morbilidad psiquiátrica en mujeres perimenopáusicas

54

### Asociación entre baja masa magra y baja densidad mineral ósea en 653 mujeres con fractura de cadera: ¿define la masa baja en masa magra?

55

---

## CONGRESOS

56

---

**Foto de portada:**

**EVATAR**

**Modelo tridimensional del tracto reproductivo femenino.**

## La tecnología en la salud y la enfermedad

La tecnología es una herramienta que nos asombra y nos ayuda, pero que nos atropella con una velocidad pasmosa en todos los campos.

La medicina basada en esa tecnología cambia y evoluciona de manera alucinante. Ya podemos determinar todas las enfermedades posibles que residen en nuestro genoma en cada uno de nosotros, y el barrido genético es una obligación en los casos de fertilización in vitro y donación de gametos entre otros procedimientos médicos.

Por otra parte, la tecnología de la información ha hecho que nuestros pacientes mantengan al tanto del diagnóstico, tratamiento y nuevos desarrollos terapéuticos y de detección de enfermedades que ellos ya solicitan. Es el caso de las células madres y de la sangre de cordón, amén de la determinación de sexo, trisomías, microdelecciones, y la presencia de mutaciones genéticas para 10, 20, o 100 enfermedades.

Esto es bueno, pero también es malo. Cada vez se complican las decisiones, se pierde privacidad de nuestro organismo y cada vez más exponemos nuestra información genética a la luz pública.

Las empresas que hacen esto construyen grandes bases de datos en las que tienen la información de miles de personas y que la utilizan para investigaciones médicas y también de mercadeo. Ya pronto van a saber cuáles son las tendencias mórbidas en una población determinada, cuáles son sus gustos, sus tendencias y obviamente esto va a ser utilizado en la locura del mercadeo.

La gran mayoría de los pacientes que van a nuestros consultorios ya previamente han leído de sus síntomas, tienen un diagnóstico presuntivo y hasta saben de posibilidades de tratamiento.

Personalmente no me da pena delante del paciente buscar en Google los compuestos de un medicamento y ver sus efectos por ejemplo durante el embarazo.

La diferencia es que nosotros como médicos tenemos -o al menos debemos tener- un concepto integral de lo que leemos y que juiciosamente lo podemos aplicar individualmente al paciente.

El paciente por su parte usualmente se confunde, aterroriza y sale corriendo para el médico a decirle que ha leído y a que el médico le explique y lo tranquilice.

Todo esto tiene el resultado de obligar al profesional de la salud, al menos en el consultorio, a estar bien informado, actualizado, y dispuesto a interactuar positivamente con el paciente. Diferente a la medicina pública de las EPS, la medicina de consultorio ha restablecido la relación médico-paciente, y considero que esto es una ventaja de la tecnología informativa.

En el campo de la investigación ni se diga. Se han creado modelos artificiales para hacer investigación, muy similares al cuerpo humano y que en futuro evitarían el uso de modelos animales y humanos para la investigación.

Para modelar el sistema reproductivo femenino, un equipo de investigadores dirigido por Teresa Woodruff de la Universidad de Northwestern tomó células humanas y de ratón cultivadas en laboratorio de cinco órganos y las cultivó en una red de cubos interconectados. Los cubos fueron alimentados por tubos que permitieron que la sangre y las hormonas fluyeran a través de ellos, imitando el movimiento de los fluidos por todo el cuerpo. Las válvulas y las bombas también controlaban la presión y el flujo de aire de las unidades. Este ambiente permitió que las células que normalmente morirían en una placa de Petri -sofocando en medio de sus propios desechos celulares- permanecerían vivas durante un ciclo reproductivo estándar de 28 días.

Después de que los investigadores pusieron en marcha la comunicación hormonal del sistema con una inyección de hormona hipofisaria, las células segregaban los niveles de estrógeno y progesterona encontrados en un ciclo menstrual típico y la señalización que ocurre entre los órganos reproductivos femeninos. El equipo también fue capaz de simular los niveles hormonales durante la ovulación, así como las primeras etapas del embarazo, la creación de una herramienta que podría generar información sobre cómo mantener el éxito de los embarazos. Las hazañas se describen hoy en Nature Communications. “Esto representa no sólo una revolución en la técnica de cultivo celular [sino también] una evolución del estudio del aparato reproductor y la enfermedad”, dice Woodruff.

El sistema de ciclo menstrual sobre un chip incluye células ováricas de ratón, junto con células humanas de las trompas de Falopio, endometrio y cuello uterino obtenidas de histerectomías. (Las células ováricas humanas no estaban disponibles, pero las células ováricas de ratón producen las mismas hormonas.) El sistema también incluye células hepáticas humanas, incluidas porque ese órgano descompone muchos fármacos. El trabajo se basa en los esfuerzos anteriores de Linda Griffith y colegas en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, financiado por la Defensa Advanced Research Projects Agency, para desarrollar un “hígado en un chip”. El equipo de investigación de chips menstruales amplió significativamente en esa tecnología y los de muchos otros grupos para producir el diseño actual para modelar los ciclos reproductivos.

El nuevo sistema de chips está lejos de ser un complemento perfecto para la anatomía femenina pero es el comienzo de otra era de avances tecnológicos de aplicación de investigación en la mujer, que seguramente como todo alrededor avanzará a una velocidad de vértigo, a la cual nos tenemos que poner a andar en paralelo.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor jefe



# Endocrinología del embarazo y trabajo de parto

---

Gustavo Gómez Tabares\*, Jenny Aracely Herrera\*\*

## Resumen

El trabajo de parto es un complejo proceso fisiológico que implica interacciones entre la madre, el feto y la placenta. Múltiples eventos endocrinos juegan un papel importante en el mantenimiento de la quiescencia uterina y el inicio del trabajo de parto, y en consecuencia aumento de la contractilidad uterina y la maduración cervical. Entre los factores que influyen en el inicio del trabajo de parto, se ha propuesto que se inicia por una señal que el feto envía indicando que está maduro, asociado a otros mecanismos que implican un cambio de la progesterona a la dominancia estrogénica, la acción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), el aumento de la sensibilidad a la oxitocina, la formación de uniones gap y el aumento de la actividad de las prostaglandinas. Los cambios adicionales en el cérvix implican una disminución de la acción de la progesterona y las acciones de las prostaglandinas y la relaxina, a través de alteraciones del tejido conectivo, que conducen al ablandamiento cervical y la dilatación. Las vías neuronales, hormonales, inflamatorias e inmunitarias participan en el inicio del trabajo del parto y la unidad útero-placentaria desempeña un papel importante en la síntesis y liberación de los mediadores del trabajo de parto.

## Summary

Labor is a complex physiological process involving interactions between the mother, the fetus and the placenta. Multiple endocrine events play an important role in the maintenance of uterine quiescence and onset of labor, and consequently increased uterine contractility and cervical maturation. Among the factors that influence the onset of labor, it has been proposed that it is initiated by a signal sent by the fetus indicating that it is mature, associated with other mechanisms involving a change from progesterone to estrogenic dominance, the action of Corticotropin releasing hormone (CRH), increased sensitivity to oxytocin, gap junction formation and increased prostaglandin activity. Additional changes in the cervix involve a decrease in the action of progesterone and the actions of prostaglandins and relaxin, through alterations of the connective tissue, leading to cervical softening and dilatation. The neuronal, hormonal, inflammatory and immune pathways are involved in the onset of labor and the utero-placental unit plays an important role in the synthesis and release of mediators of labor

## Introducción

El embarazo y el trabajo de parto son eventos fisiológicamente extraordinarios durante los cuales el aloinjerto fetal debe ser primero tolerado y luego nutrido, de manera que permita desarro-

llarse hasta cuando esté lo suficientemente maduro, posterior a lo cual el proceso del trabajo de parto permitirá liberar al feto del cuerpo de la madre. Este proceso del trabajo de parto es una secuencia de eventos elegantemente coreografiados que incluyen la remodelación y la dilatación

---

\* Ginecólogo Endocrinólogo. Profesor titular y distinguido, sección Endocrinología Ginecológica, Universidad del Valle.

\*\* Residente Ginecología y Obstetricia, Universidad Surcolombiana de Neiva. Rotante clínica Endocrinología Ginecológica, Universidad del Valle.

del cérvix, la ruptura de las membranas fetales y la aparición y mantenimiento de las contracciones uterinas, culminando en la expulsión del feto y la placenta, todo el proceso es seguido por la involución del útero<sup>1</sup>.

En el pasado, se creía que la placenta era un órgano en gran medida pasivo, responsable principalmente de la administración de nutrientes al feto. Con el progreso de la investigación obstétrica, este concepto ha cambiado gradualmente a uno que reconoce la placenta como un órgano endocrino transitorio y un regulador central de la fisiología materno-placentario-fetal. Por lo tanto, la placenta garantiza los medios fisiológicos apropiados para el crecimiento normal y el desarrollo de tejidos fetales, placentarios y maternos necesarios para un embarazo exitoso. De hecho, la placenta representa un órgano metabólicamente muy activo durante el parto. Es una fuente de un gran número de moléculas de «información» que, cuando se liberan, pueden ejercer sus efectos biológicos sobre la placenta misma, pero también pueden entrar en la circulación materna y fetal, actuando así como factores autocrinos, paracrinos y endocrinos<sup>2</sup>.

La placenta produce una gran variedad de moléculas que incluyen hormonas esteroideas, hormonas hipotalámico-hipofisarias, neuropéptidos, factores de crecimiento y citoquinas, involucradas en el parto<sup>3</sup>. Las hormonas esteroideas incluyen las hormonas gonadales femeninas comunes, la progesterona y los estrógenos. Cabe destacar que la placenta produce también hormonas que se sabe son producidas por los órganos neuroendocrinos, como la oxitocina, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), opioides y la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

Sin embargo, el propio feto desempeña un papel importante en el inicio del trabajo de parto, a través de la secreción de neurohormonas y otros estimuladores de la síntesis de prostaglandinas<sup>4</sup>.

## Fases del trabajo de parto

En el embarazo existe un equilibrio dinámico entre las fuerzas que causan la quiescencia uterina y las fuerzas que producen una contractilidad uterina coordinada. También hay un equilibrio entre las fuerzas que mantienen el

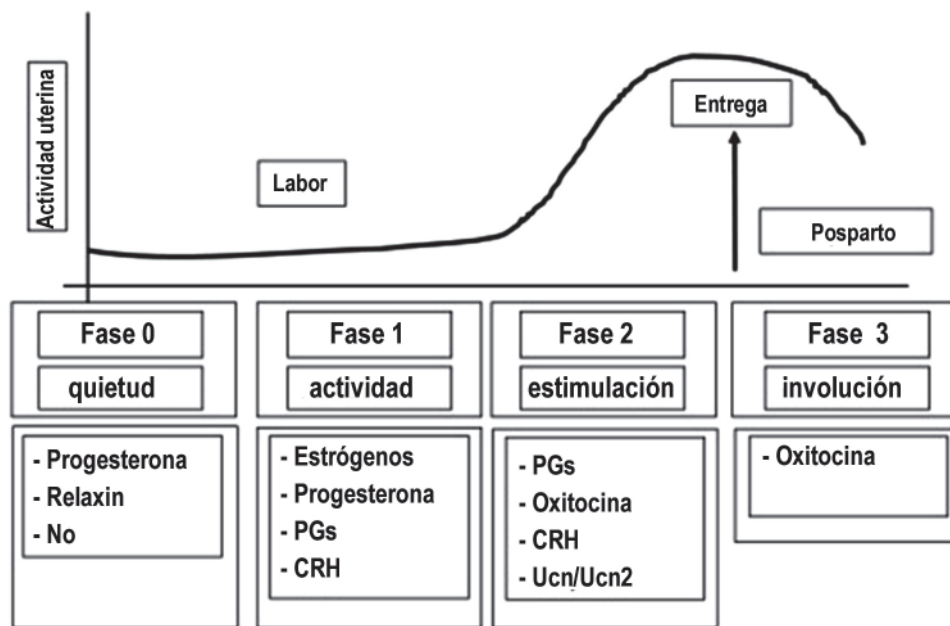
cérvix cerrado para evitar el vaciado uterino y las fuerzas que ablandan el cérvix y le permiten dilatar. Para que el parto se produzca, ambos balances deben ser inclinados en favor del inicio de la actividad uterina<sup>5</sup>. En consecuencia, la inflamación, la distensión mecánica del útero al término del embarazo y la señalización hormonal paracrina y autocrina entre la unidad fetoplacentaria y la madre parecen promover el inicio del trabajo de parto mediante la activación coordinada de las vías estimuladoras y la pérdida de la quiescencia uterina, las cuales permiten que las contracciones ocurran<sup>6</sup>.

En el embarazo se pueden considerar cuatro fases del trabajo del parto (Fig. 1). Durante la primera fase de parto (fase 0 - fase quiescente) el útero se mantiene en estado de reposo a través de la acción de la progesterona y otros factores menores como la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), la relaxina, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico (NO). Todos estos agentes actúan mediante un aumento de las concentraciones intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) o guanosina monofosfato cíclico (cGMP) que inhiben la liberación de calcio intracelular para la contractilidad miométrial.

La segunda fase (fase 1 - fase de activación) del parto está asociada con la activación de la función uterina. Un aumento del estrógeno y CRH, posiblemente, con el estiramiento mecánico del útero pueden conducir a la regulación de un panel de genes necesarios para las contracciones. Entre los receptores miométriales se incluyen la conexina 43 y los receptores de prostaglandinas y oxitocina (OTRs).

En la tercera fase del parto (fase 2 - fase de estimulación), el útero puede ser estimulado por uterotónicos incluyendo prostaglandinas (PGs), oxitocina (OT) y CRH. Los eventos bioquímicos en el útero se asemejan a una reacción inflamatoria, con aumento de la síntesis de citoquinas.

La cuarta fase del parto (fase 3 - fase de involución) incluye la involución uterina, proceso que sigue a la expulsión del feto y la placenta. Se ha atribuido principalmente a los efectos de la oxitocina<sup>7</sup>.



**Figura 1.** Fases del trabajo de parto. NO, óxido nítrico; PGs, prostaglandinas; CRH, hormona liberadora de corticotropina. (Modificado de Vannuccini S, et al. Endocrinology of human parturition. Ann Endocrinol. Paris, 2016.)

## ***Hormonas involucradas en el trabajo de parto***

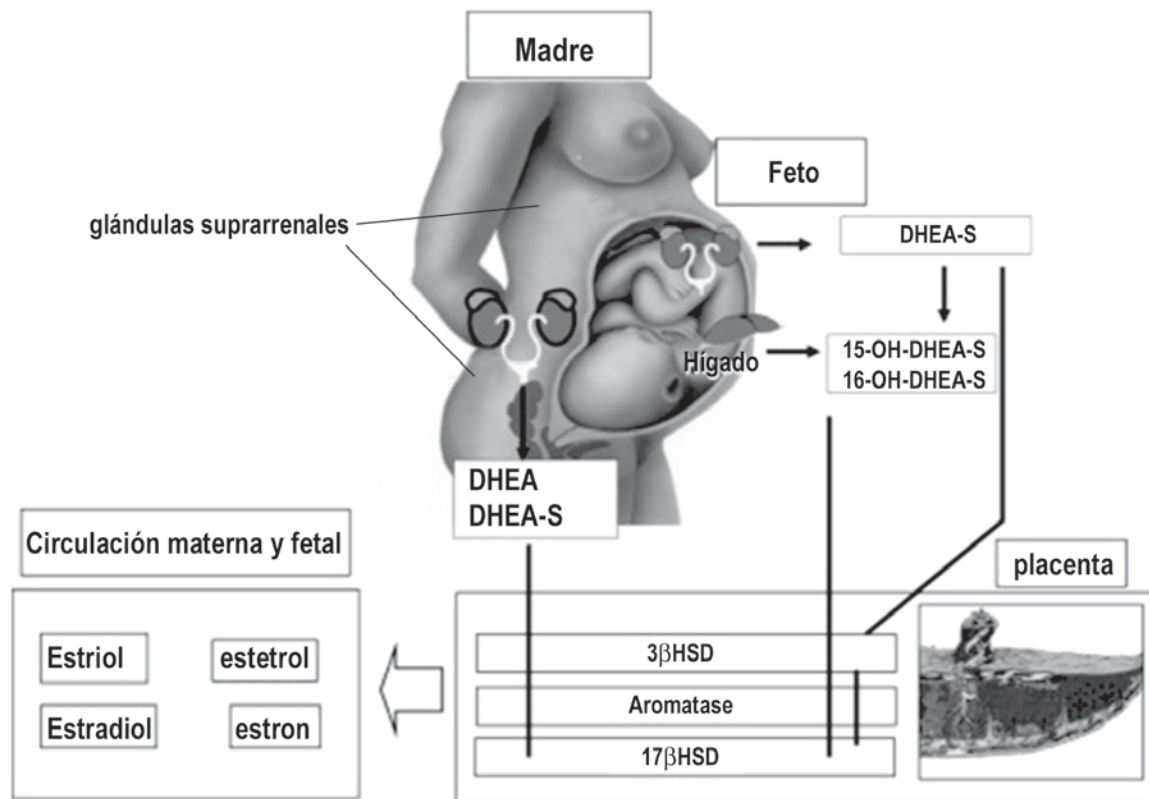
### *Estrógenos*

Los estrógenos son esenciales para el desarrollo y la función del útero, desempeñando un papel clave en la contractilidad uterina. El embarazo humano se caracteriza por un estado hiperestrogénico típico. La placenta es la principal fuente de estrógenos, y las concentraciones de estrógenos aumentan en la circulación materna con el aumento de la edad gestacional<sup>8</sup>. La estrona placentaria y el 17 $\beta$ -estradiol se derivan principalmente de los andrógenos C19 maternos (testosterona y androstenediona), mientras que el estriol se deriva casi exclusivamente del precursor de estrógenos C19 fetal. La placenta humana carece de cantidades significativas de 17 $\alpha$ -hidroxilasa/17-20 liasa, la enzima necesaria para la síntesis de estradiol a partir de progesterona. Por lo tanto, la placenta humana depende del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) de las glándulas suprarrenales fetales y maternas para el suministro de precursores para la síntesis de estrógenos. Las glándulas suprarrenales fetales producen DHEAS, que es hidroxilado a 16-OH-DHEAS

en el hígado fetal y luego aromatizado por la placenta para producir estriol, el principal estrógeno circulante del embarazo (Fig. 2).

Tanto las concentraciones de la hormona dehidroepiandrosterona (DHEA) y estradiol aumentan hacia el término<sup>9</sup>. Sin embargo, bajos niveles de DHEA y de la relación de estradiol/estriol son reportados en pacientes con embarazos postérmino que no responden a la inducción del trabajo de parto<sup>10,11</sup>, lo que sugiere que su miometrio no ha sido preparado y la producción de DHEA es deficiente. Los glucocorticoides pueden influir en este paso, aumentando la conversión de dehidroepiandrosterona a estrógeno a través de la inducción de la expresión de aromatasas en la placenta humana<sup>12</sup>.

Los estrógenos no causan por sí mismos contracciones uterinas en el parto, sino que promueven una serie de cambios miométriales, incluyendo aumento del número de receptores de prostaglandinas, receptores de oxitocina y la regulación de las enzimas responsables de las contracciones musculares (miosina quinasa de cadena ligera y calmodulina)<sup>9,13</sup> que aumentan la capacidad del miometrio para generar contracciones. De hecho,

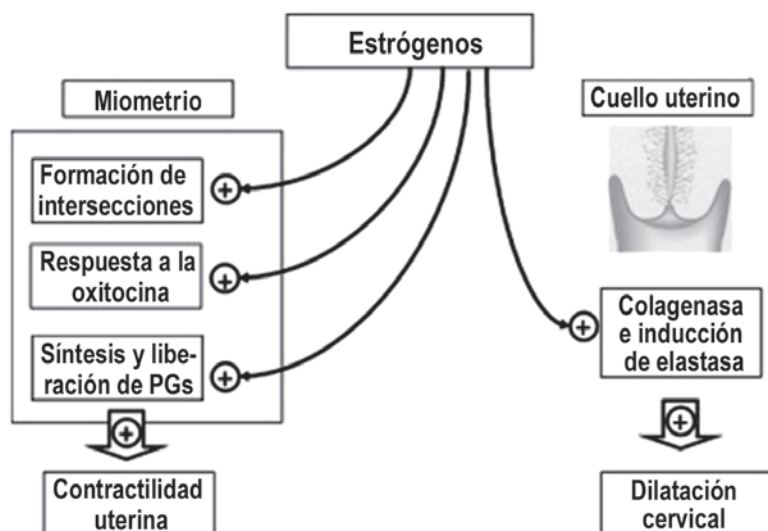


**Figura 2.** Biosíntesis y metabolismo de estrógenos en la unidad materna y feto-placentaria. DHEA-S, sulfato de dehidroepiandrosterona; DHEA, dehidroepiandrosterona; 3βHSD, 3 Beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 17βHSD, 17 Beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (Modificado de Vannuccini S, et al. Endocrinology of human parturition. Ann Endocrinol. Paris, 2016).

los estrógenos activan los canales transportadores de iones y aumenta la conexina 43 (componente de las uniones gap). El aumento de las uniones gap entre las células miométriales facilita la transmisión de los estímulos eléctricos, permitiendo unas contracciones uterinas coordinadas<sup>5</sup>. Los estrógenos también controlan la maduración cervical, por disposición del colágeno, la elastina y los glicosaminoglicanos, mediada por la inducción de la colagenasa y la elastasa<sup>14</sup> (Fig. 3).

### Progesterona

La progesterona, una de las principales hormonas del embarazo, es producida inicialmente por el cuerpo



**Figura 3.** Actividad de los estrógenos sobre el miometrio y el cuello uterino. (Modificado de Vannuccini S, et al. Endocrinology of human parturition. Ann Endocrinol. Paris, 2016.)

lúteo y posteriormente mediante la conversión placentaria del colesterol procedente de la circulación materna a través de la actividad de dos enzimas específicas, la escisión de la cadena lateral del citocromo P450 (P450<sub>scc</sub>) y 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3βHSD). La progesterona sostiene el embarazo y mantiene la quiescencia uterina durante la gestación. En efecto, disminuye la contractilidad miometrial e inhibe la formación de uniones gap miometriales. Incluso, la progesterona estimula la síntesis de óxido nítrico por el útero, factor importante en la quiescencia del útero, y regula la producción de prostaglandinas, así como el desarrollo de los canales de calcio y los receptores de oxitocina. En el cuello uterino, la progesterona aumenta el inhibidor tisular de la metaloproteinasas de matriz 1 (TIMP-1), inhibiendo la colagenolisis<sup>15</sup>.

Los niveles séricos de progesterona no varían significativamente a final del tercer trimestre del embarazo y no hay evidencia de un descenso en el plasma materno ni en los tejidos uterinos durante el trabajo de parto. En el embarazo, la progesterona está en equilibrio dinámico con el estrógeno en el control de la actividad uterina. Los factores que desencadenan el trabajo de parto deben superar el efecto de la progesterona que predomina durante el período de la quiescencia uterina del embarazo temprano<sup>16</sup>. La actividad de la 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17βHSD) en las membranas fetales aumenta alrededor del momento del parto, lo que conduce a un aumento del 17β-estradiol y 20-dihidroprogesterona, alterando el equilibrio estrógeno/progesterona. Por lo tanto, un retiro de la progesterona funcional a nivel del receptor se cree que está involucrado en el proceso del parto<sup>17</sup>. Se han propuesto diversos mecanismos para esto, incluyendo la disminución de la expresión de los receptores de progesterona, el cambio en las isoformas del receptor de progesterona<sup>18</sup>, el metabolismo local de la progesterona<sup>19</sup>, los cambios en los niveles de cofactores que afectan la función de los receptores de progesterona<sup>20</sup>.

La acción de la progesterona está mediada por dos proteínas intranucleares funcionalmente diferentes pero estructuralmente relacionadas, el receptor de progesterona (PR) A y PRB. El

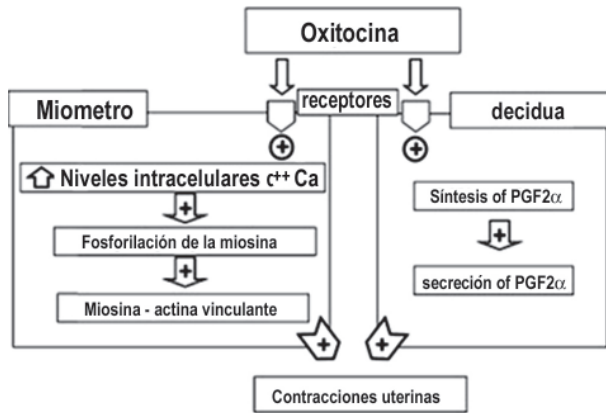
bloqueo funcional de la progesterona está mediada por un aumento en la relación de expresión PRA: PRB miometrial, induciendo la activación funcional de estrógenos mediante el efecto de la expresión del receptor de estrógeno<sup>21,22</sup>. Es más, la progesterona puede ser metabolizada a un metabolito menos activo, la 20-dihidroprogesterona, que aumenta después del inicio del trabajo de parto<sup>19</sup>, presentándose otro mecanismo potencial para el bloqueo funcional de la progesterona.

### **Oxitocina**

La oxitocina (OT), una hormona peptídica producida por las neuronas hipotalámicas, y sus receptores miometriales de oxitocina (OTR) desempeñan un papel importante en el parto, aunque su papel preciso todavía no está completamente comprendido. Se observa una mayor secreción pulsátil de la oxitocina por la neurohipófisis y una mayor expresión y afinidad de receptores en el miometrio y la decidua en el trabajo de parto. No se evidencia aumento de la oxitocina circulante hacia el final del embarazo, pero la concentración de los receptores de oxitocina uterina aumenta hacia el final del embarazo<sup>23</sup>, lo que resulta en una mayor eficacia de la acción de oxitocina a medida que progresa el embarazo. El estrógeno aumenta la expresión del receptor de la oxitocina y la progesterona suprime este aumento inducido por estrógenos en células cultivadas de miometrio humano. La oxitocina placentaria actúa directamente sobre el miometrio produciendo contracciones e indirectamente por la regulación de la producción de prostaglandinas, especialmente la prostaglandina F2 (PGF2 α) por la decidua (Fig. 4). La PGF2 α, a su vez, es producida principalmente por la decidua materna y actúa sobre el miometrio para regular los receptores de oxitocina y las uniones gap, promoviendo así las contracciones uterinas<sup>24</sup>.

### **Relaxina**

La hormona polipeptídica relaxina (RLX) pertenece a la familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), tiene numerosos efectos sobre el sistema reproductivo, incluyendo la vascularización endometrial y la remodelación del tejido conectivo que conduce



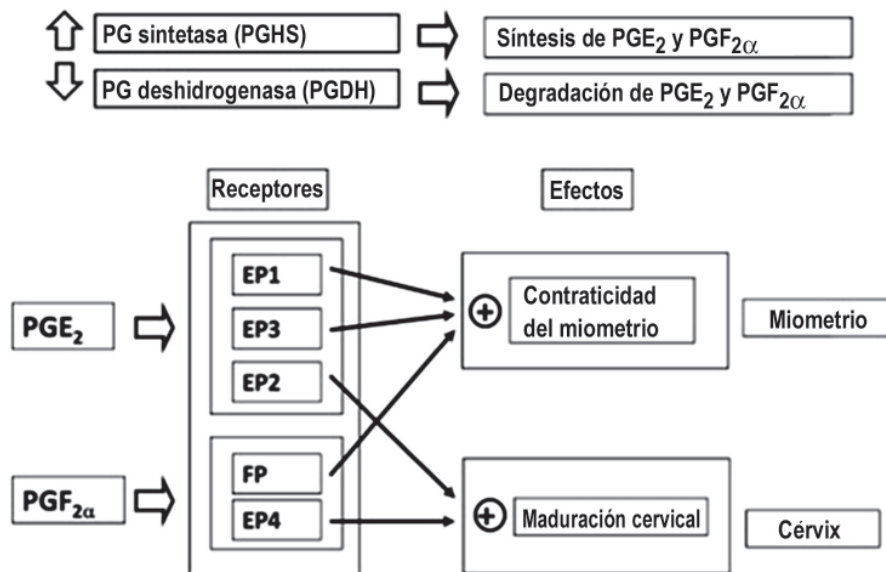
**Figura 4.** Efectos de la oxitocina sobre la contractilidad miométrial . PGF2  $\alpha$ , Prostaglandina F2. (Modificado de Vannuccini S, et al. Endocrinology of human parturition. Ann Endocrinol. Paris, 2016.)

a cambios estructurales, en lo que respecta a relajar las articulaciones y tendones, así como el ablandamiento del cérvix en preparación para el parto<sup>25</sup>. La relaxina circulante es un producto del cuerpo lúteo del embarazo, que está presente en el ovario durante el transcurso del embarazo. Sin embargo, la relaxina es también un producto de la placenta y la decidua y actúa localmente<sup>26,27</sup>. Algunos de los efectos de la

relaxina incluyen la estimulación de procollagenasa y prostromelisinasa (proMMP-1, proMMP-2) para la maduración cervical, así como una disminución del inhibidor de la metalopeptidasa 1 (TIMP-1)<sup>28</sup>. La relaxina también es capaz de inhibir las contracciones del miometrio en mujeres no embarazadas, pero, paradójicamente, la relaxina no inhibe las contracciones del tejido uterino en mujeres embarazadas, esto puede deberse a los efectos competitivos de la progesterona<sup>29</sup>.

### Prostaglandinas

Se cree que las prostaglandinas (PG) juegan un papel importante en el trabajo de parto, actúan estimulando la contractilidad del miometrio y la maduración del cérvix (Fig. 5). El principal precursor de PGs es el ácido araquidónico, que se almacena en las moléculas de glicerofosfolípidos. Las membranas fetales están enriquecidas con dos glicerofosfolípidos principales, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina. A medida que avanza la gestación, los niveles progresivamente crecientes de estrógenos estimulan el almacenamiento, en las membranas fetales, de estos glicerofosfolípidos que contienen ácido araquidónico. Una serie de



**Figura 5.** Efectos de las prostaglandinas sobre el miometrio y el cérvix en el parto. PGHS, Prostaglandina sintetasa; PGE2, Prostaglandina E2; PGF2 $\alpha$ , Prostaglandina F2 $\alpha$ ; PGDH, Prostaglandina deshidrogenasa; EP<sup>1-4</sup> Receptores de prostaglandinas E; FP, Receptor de prostaglandina F. (Modificado de Vannuccini S, et al. Endocrinology of human parturition. Ann Endocrinol. Paris, 2016.)

lipasas de membrana fetal, incluyendo fosfolipasa A2 y fosfolipasa C controlan la liberación de ácido araquidónico desde el almacenamiento en fosfolípidos de la membrana fetal. Una vez en estado libre, el ácido araquidónico está disponible para la conversión a PG. El segundo paso implica que el ácido araquidónico libre se convierta en la PG intermedia (PGH<sub>2</sub>), en una reacción catalizada por la enzima ciclooxigenasa (COX). Finalmente, la PGH<sub>2</sub> es convertida en prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandina F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α), PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y tromboxano por acción de enzimas sintetas específicas<sup>30</sup>.

Los niveles de prostaglandinas se incrementan antes y durante el trabajo de parto en el útero y las membranas<sup>31</sup>. Muchos factores afectan su producción: los niveles disminuyen por acción de la progesterona y aumentan por acción de los estrógenos, las citoquinas inflamatorias y CRH<sup>32-34</sup>. PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>α son producidos por membranas fetales y otros tejidos intrauterinos y sus niveles están elevados en el líquido amniótico al término del embarazo, así como en el parto. El metabolismo de las prostaglandinas juega un papel importante en la alteración de la producción de PG bioactivas en el útero. PGI<sub>2</sub> y tromboxano son inactivados espontáneamente, mientras que PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> son metabólicamente inactivadas por acción de la enzima 15-hidroxi-prostaglandina-deshidrogenasa (15-PGDH), que también está sujeta a la regulación en los tejidos uterinos. El efecto neto de las PGs en el trabajo de parto puede ser controlado por los cambios en los diferentes pasos en la síntesis de PG y su metabolismo<sup>35,36</sup>.

Se ha demostrado que los niveles de mRNA de COX-2 aumentan en los tejidos intrauterinos al término del embarazo, antes y durante el trabajo de parto. La regulación de COX-2 asociada al trabajo de parto, implica factores derivados de amnios que estimulan y mantienen la transcripción de COX-2, lo que conduce a la acumulación de mRNA de COX-2 y aumenta la actividad enzimática a lo largo de la aparición y progresión del trabajo de parto hasta el periodo expulsivo. Las citoquinas pro-inflamatorias inducen la expresión de COX-2 en las células amnióticas, corio-deciduales y miometriales. El amnios es una fuente importante de PGs y

muestra un aumento sustancial en la síntesis de PGE<sub>2</sub> con el inicio del trabajo de parto<sup>34</sup>.

Las prostaglandinas, principalmente PGE<sub>2</sub> y en menor medida PGF<sub>2</sub>α, parecen ser el punto final de la cascada CRH y caracterizan la acción de la mayoría de las moléculas que participan en los mecanismos del trabajo de parto a término y prematuro, sin embargo, también incrementan su propia producción. También disminuyen la actividad de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 2 (11β-HSD-2) placentaria, la enzima que convierte el cortisol en cortisona, dando como resultado un aumento adicional de las concentraciones locales de cortisol, lo que representa otro mecanismo de retroalimentación positiva. Por otra parte, PGE<sub>2</sub> estimula la producción de CRH fetal, promoviendo aún más la retroalimentación positiva<sup>33,35,36</sup>.

### **CRH y urocortinas**

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es uno de los neuropéptidos más destacado involucrado en el trabajo de parto, actúa sobre las respuestas hormonales, vasculares e inflamatorias inducidas por estrés. Las urocortinas (Ucn, Ucn2, Ucn3) comparten secuencias homólogas con CRH y muestran efectos biológicos similares. La placenta es capaz de sintetizar y liberar varias neurohormonas y neuropéptidos, que actúan localmente en la modulación de la liberación de las hormonas hipofisarias, semejante a lo que ocurre con el eje hipotálamo-hipófisis-glándula objeto; además, son químicamente idénticos y tienen las mismas actividades biológicas que, sus contrapartes neuronales<sup>25</sup>.

CRH estimula la secreción de corticotropina (ACTH) hipofisaria y la producción de cortisol suprarrenal. En la madre, el cortisol inhibe la liberación de CRH a nivel hipotalámico y ACTH a nivel hipofisario, creando un feedback negativo<sup>37</sup>. Por el contrario, el cortisol estimula la liberación de CRH a partir de membranas deciduales, trofoblásticas y fetales. A su vez, la CRH, promueve la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal materno y fetal, estableciendo así un potente feedback positivo<sup>38</sup>. En el embarazo normal, el aumento de la producción de CRH a partir de membranas

deciduales, trofoblásticas y fetales conduce a un aumento del cortisol circulante al comienzo de la mitad del embarazo. Los efectos de la CRH se ven incrementada por un descenso en la proteína plasmática de unión a CRH en el plasma materno cerca al término del embarazo. Al final del embarazo y en el trabajo de parto, los niveles circulantes de CRH, ACTH y cortisol se incrementan, aunque no son necesariamente indicativos de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal materno. La placenta y el endometrio sintetizan y secretan CRH, que estimula la ACTH fetal y la secreción de cortisol<sup>39,40</sup>.

La CRH placentaria tiene efectos complejos, incluyendo un papel en el inicio del trabajo de parto, que se asemeja al temporizador de un reloj biológico contando desde las primeras etapas de la gestación y señalando el momento del inicio del trabajo de parto<sup>41,42</sup>. Una medición longitudinal de la CRH durante el embarazo sugiere que el reloj placentario puede ser establecido para correr rápido o lento tanto en el primer o segundo trimestre del embarazo. Una vez establecida la velocidad del reloj placentario, se puede predeterminar el tiempo del parto.

El aumento muy rápido de la CRH en la última etapa del embarazo se asocia con una oleada de estriol (E3) y con una relación progesterona P/E3 y estriol/estradiol (E3/E2) críticamente alteradas que crean un ambiente estrogénico al inicio del trabajo de parto<sup>43</sup>. CRH y sus péptidos relacionados actúan sobre los receptores de CRH (CRH-R1 y CRH-R2) para estimular el E2 e inhibir la producción de progesterona en las células placentarias. Los receptores CRH-R1 y CRH-R2 estimulan vías de señalización divergentes. El receptor CRH-R1 aumenta la producción de E2 a través de la vía de señalización adenil ciclasa-proteína quinasa A (AC-PKA) y la fosfolipasa C-proteína quinasa C (PLC-PKC) y disminuye la producción de progesterona a través de la vía PLC-PKC. El receptor CRH-R2 aumenta la producción de E2 e inhibe la producción de progesterona a través de la vía PLC-PKC<sup>44</sup>. CRH regula la contractilidad miometrial, ejerciendo diversos roles en diferentes etapas de la gestación. Es así que, la CRH está implicada tanto en la relajación como en la contracción del

miometrio, y se ha demostrado que es probable que dependa de diferentes patrones de expresión y efectos biológicos de los receptores de CRH. El receptor CRH-R1 contribuye al mantenimiento de la relajación miometrial durante el embarazo mediante la activación de la vía adenil ciclasa/cAMP. Por el contrario, al término del embarazo CRH induce la fosforilación del receptor CRH-R2, con posterior estimulación de las vías fosfolipasa C/inositol trifosfato, la proteína quinasa 1 y 2 reguladas por señal extracelular (ERK1/2) y el gen homólogo de Ras A (RhoA) y aumento de la fosforilación de la miosina de cadena ligera (MLC20), promoviendo así la contractilidad miometrial<sup>45-47</sup>.

CRH induce la producción de quimioquinas y citoquinas en el miometrio al término del embarazo que posteriormente desencadena la cascada de la inflamación. La inflamación inducida por CRH puede conducir a la activación de la contractilidad uterina, con la producción de quimioquinas y citoquinas proinflamatorias en el miometrio de la mujer embarazada, lo que podría inducir la quimiotaxis de los monocitos al miometrio y promover la inflamación, lo que confirma que el trabajo de parto es un evento inflamatorio<sup>48-50</sup>.

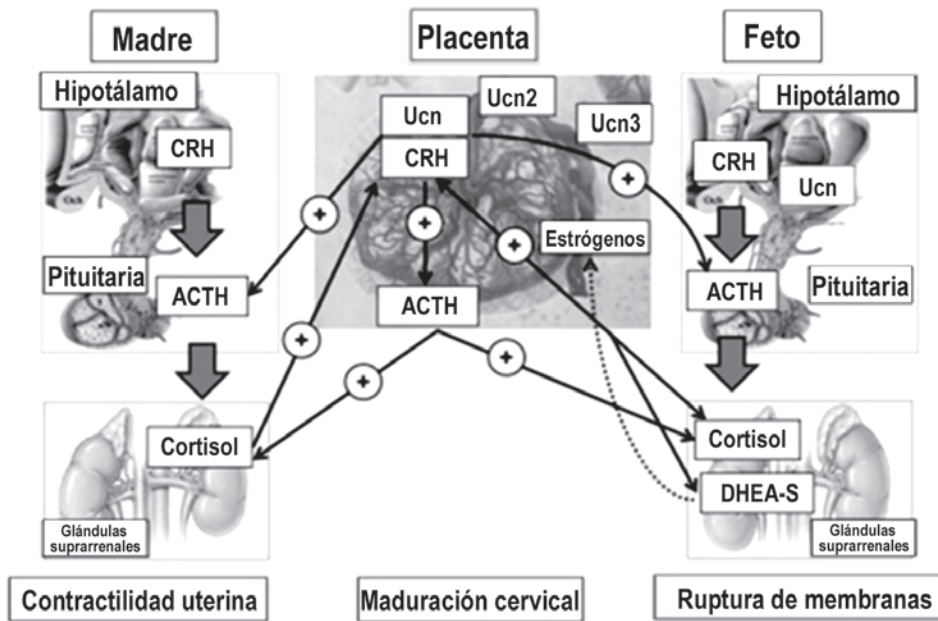
CRH modula la producción de prostaglandinas a través de las membranas fetales y la placenta, induce la vasodilatación de la circulación fetoplacentaria mediante la activación de la óxido nítrico sintasa y estimula la producción de DHEAS por la glándula suprarrenal fetal, directa o indirectamente a través de la ACTH hipofisaria fetal, participando esta neurohormona en la maduración pulmonar fetal y mecanismos adaptativos en respuesta al estrés del trabajo de parto (Fig. 6). La estimulación de la hipófisis fetal por CRH aumenta la producción de corticotropina y, en consecuencia, la síntesis de cortisol por la glándula suprarrenal fetal y la maduración de los pulmones fetales. A su vez, el aumento de las concentraciones de cortisol en el feto estimula aún más la producción de CRH placentaria. La maduración de los pulmones fetales como resultado del aumento de las concentraciones de cortisol se asocia con un aumento de la producción de la proteína surfactante pulmonar tipo A y los fosfolípidos,



ambos tienen acciones proinflamatorias y pueden estimular la contractilidad miométrial a través del aumento de la producción de prostaglandinas por las membranas fetales y el propio miometrio<sup>51-54</sup>.

La síntesis de CRH placentaria es estimulada por el cortisol fetal (mecanismo de feedback positivo). Existe una diferencia entre la CRH placentaria y la hipotalámica, la secreción placentaria es estimulada y la secreción hipotalámica fetal es deprimida por el cortisol. Por lo tanto, aunque la producción de CRH fetal pueda reducirse, la CRH placentaria aumenta. Por otra parte, el potencial del feedback negativo del cortisol fetal sobre la producción fetal de ACTH se reduce por el aumento de la producción de globulina unida a los corticosteroides (CBG) al final del embarazo. Los estrógenos placentarios también inducen la expresión de la prostaglandina sintetasa y, a su vez, la producción de prostaglandinas en las células del corión y del amnios. Además, los estrógenos placentarios aumentan la producción de CRH placentaria, estableciendo un segundo mecanismo de feedback positivo<sup>55-57</sup> (Fig. 6).

En cuanto a las urocortinas (Ucn) son sintetizadas y secretadas por la placenta y las membranas fetales, de manera similar a CRH. Sin embargo, los patrones de secreción de estos dos péptidos son diferentes, ya que los niveles plasmáticos de CRH en plasma siguen aumentando hasta el término del embarazo, mientras que los niveles de Ucn permanecen relativamente constantes durante la gestación y aumentan sólo después del inicio del trabajo de parto<sup>58-60</sup>. La Ucn tiene efectos similares a CRH, aumentando la metaloproteínasa de matriz, la ACTH y la secreción de prostaglandina de células cultivadas de la placenta humana, aumentando la contractilidad miométrial<sup>61</sup>. Del mismo modo, la urocortina 2 (Ucn2) es un factor neuroendocrino que es regulado en el momento del parto y actúa como un agente pro-inflamatorio en la placenta y en el miometrio<sup>62</sup>. Fundamentalmente, la Ucn2 está regulada por el factor de necrosis tumoral (TNF) a través del factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) en las células del miometrio y el incremento de mediadores pro-inflamatorios y prostaglandina F a través del receptor de expresión CRH-R2, influyendo en la contractilidad uterina<sup>63</sup> (Fig. 6).



**Figura 6.** Los tres ejes hipotálamo-pituitaria en embarazo y parto. CRH, Hormona liberadora de corticotropina; ACTH, Corticotropina; Ucn, Ucn2, Ucn3, Urocortinas; DHEA-S, Sulfato de dehidroepiandrosterona. (Modificado de Vannuccini S, et al. Endocrinology of human parturition. Ann Endocrinol. Paris, 2016).

## Endocrinología del inicio de trabajo de parto

### *Vías inflamatorias e inicio del trabajo de parto*

Tanto el parto prematuro como el de término están asociados con una respuesta inflamatoria. Esto es ejemplificado por concentraciones aumentadas de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, Interleucina 1, IL-1) en el líquido amniótico y la infiltración del miometrio, cérvix y membranas fetales por neutrófilos y macrófagos.

Las células inmunes invasoras secretan citoquinas y quimiocinas<sup>6</sup>, dando como resultado la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) y otros agentes proinflamatorios como los factores de transcripción en el miometrio y células epiteliales cervicales y amnios. NF-kB, activado a su vez, aumenta la expresión de genes que promueven la contractilidad miometrial, incluyendo el receptor prostaglandina F<sub>2α</sub><sup>11</sup>, la proteína de unión conexina 43, el receptor de oxitocina<sup>64</sup>, y ciclooxigenasa-2 (COX-2)<sup>65</sup>.

Al término, el estiramiento mecánico causado por el feto en crecimiento, así como señales hormonales producidas por el feto en desarrollo a corto plazo, promueve la producción de quimiocinas que conduce a la migración de macrófagos y la regulación de las vías de respuesta inflamatoria.

### **Señales fetales e inicio del trabajo de parto**

Hay evidencia creciente que sugiere que el feto puede generar señales que contribuyen al inicio del trabajo de parto. En las ovejas, la maduración del eje del sistema hipotálamo-pituitario-adrenal durante las últimas 2 a 3 semanas de gestación con aumento de producción de cortisol por la glándula suprarrenal fetal se ha sugerido que desempeñan un papel en el inicio del trabajo de parto.

La producción fetal elevada de cortisol se ha propuesto que mejora la expresión de COX-2 en la placenta, dando lugar a una mayor producción de prostaglandinas, que estimulan la ex-

presión de 17 alfa-hidroxilasa/17,20-liasa (producto del gen CYP17).

Esto, a su vez, se propone que mejora la producción placentaria de esteroides C19, que son metabolizados a estrógenos por la aromatas placentaria P450 (producto del gen CYP19). El incremento de los estrógenos aumentan la contractilidad uterina antagonizando la función de los receptores de progesterona (RP)<sup>9</sup>.

Es importante destacar que la oleada de cortisol fetal también aumenta la maduración del pulmón fetal y su capacidad para sintetizar surfactante.

En el humano, se ha sugerido que la CRH, que es secretada en cantidades crecientes por la placenta, proporciona a corto plazo una señal para el inicio del parto<sup>66</sup>.

El aumento de la CRH se propone que regula la secreción por la hipófisis fetal de ACTH, que mejora la producción de cortisol y DHEA por la glándula adrenal fetal. La DHEA-S es posteriormente metabolizado a DHEA y aromatizado dentro del sincitiotrofoblasto placentario a estrógenos, que como se mencionó anteriormente, se han propuesto que se oponen a la acción de la progesterona / PR para mantener la quiescencia uterina.

Este aumento en la expresión de CRH precede a la inducción de desarrollo se síntesis de la proteína tensioactivo principal, proteína A tensioactivo (SP-A), por el pulmón fetal.

Los hallazgos sugieren que SP-A, secretada por el pulmón fetal en el líquido amniótico en grandes cantidades a corto plazo, puede proporcionar una señal para el inicio del parto<sup>67</sup> incrementando la producción de citoquinas y activando NF-kB.

En los estudios utilizando células de pulmón fetal humano tipo II en cultivo, se observó que la expresión del gen SP-A se incrementa por sí misma por la estímulos proinflamatorios; la expresión de SP-A es regulada positivamente por IL-1 mediante la activación de NF-kB<sup>68</sup> y por las hormonas y factores que aumentan el adenosín monofosfato cíclico (AMPC). CRH puede contribuir al inicio del trabajo de parto indirectamente para mejorar la producción de ACTH fetal y cortisol adrenal y/o directamente

para estimular la maduración pulmonar fetal y la producción de componentes tensioactivos.

Con base en estos hallazgos colectivos, se sugiere que la producción de SP-A por el pulmón fetal maduro a corto plazo proporciona un estímulo hormonal para la activación de una cascada de señales inflamatorias dentro del útero materno que culminan en la contractilidad miometrial mejorada que conduce al parto<sup>69</sup>.

Esta señal hormonal, que se transmite al útero por macrófagos fetales, revela que los pulmones fetales están lo suficientemente desarrollados para soportar la transición crítica de una solución acuosa a un ambiente aeróbico.

La quiescencia uterina (Fig. 7) se mantiene durante la mayor parte del embarazo por niveles elevados de progesterona circulante que actúan a través del RP.

Sin embargo, hasta la fecha, los genes objetivos del RP que previenen la contractilidad uterina están por identificarse. Hallazgos recientes sugieren que progesterona/RP para mantener la quietud uterina pueden ser indirectos; inhibiendo la activación de las vías de la respuesta inflamatoria y expresión de los genes contráctiles dentro del útero y el cérvix y bloqueando la producción de quimiocinas que promueven la quimiotaxis de las células inmunes.

Utilizando células de miometrio humano inmortalizadas por telomerasa, se observó que la progesterona / RP desempeña un importante papel antiinflamatorio vía antagonismo tanto de la activación de NF- $\kappa$ B como de la inducción de COX-2<sup>70</sup>.

Mecanismos para la regulación de progesterona/PR de la quietud uterina durante el

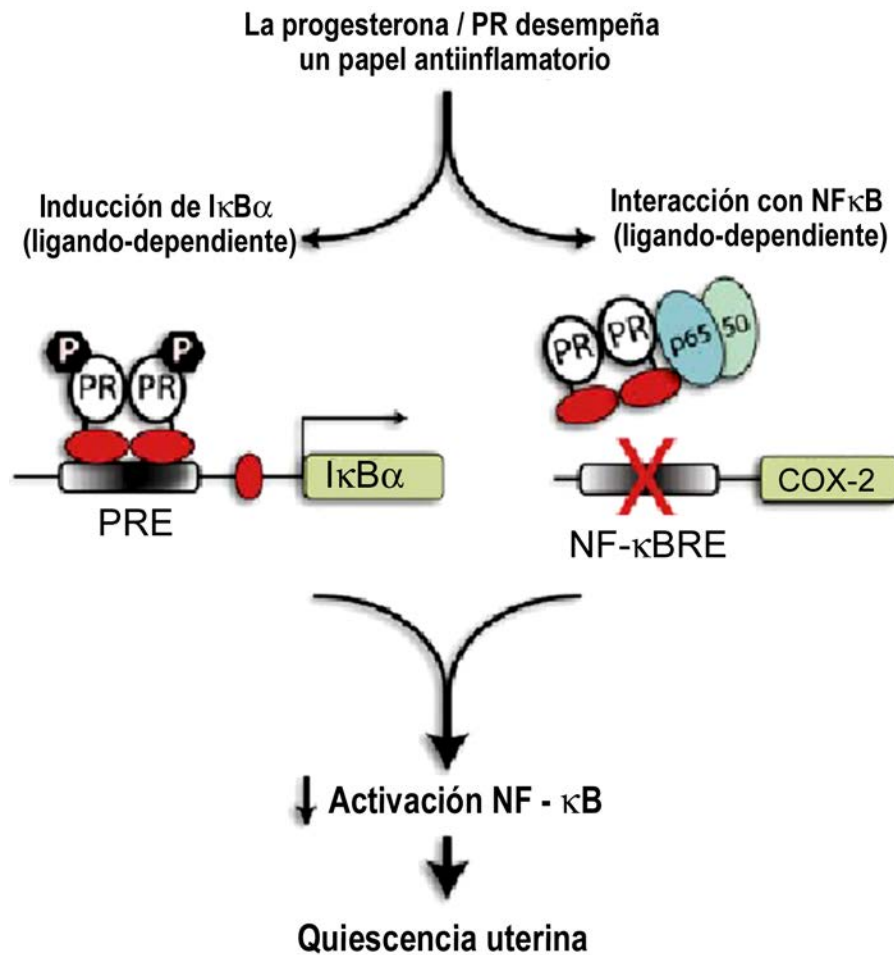


Figura 7. Quiescencia uterina.

embarazo y la inducción de la contractilidad uterina en el parto prematuro y de término.

Durante la mayor parte del embarazo, el útero es mantenido en estado de reposo por la PR, que actúa de una manera dependiente de un ligando para bloquear la activación de factores de transcripción inflamatorios (por ejemplo, NF- $\kappa$ B). PR actúa de una manera dependiente de ligando para aumentar la regulación de la expresión de la NF- $\beta$ , B inhibidor IB en las células del miometrio.

Alternativamente, el PR actúa de manera independiente de un ligando dominante (probablemente mediante la interacción directa proteína-proteína) para bloquear la activación de NF- $\kappa$ B, la unión al ADN y la transactivación.

### Trabajo de parto (Fig. 8)

De los genes contráctiles dentro del útero. El trabajo de parto puede ser iniciado como resultado de una infección bacteriana, resultando en una mayor migración de los macrófagos al útero de la madre con la liberación de citoquinas/quimiocinas y activación de NF- $\kappa$ B. Sin embargo, a corto plazo, la activación y migración de macrófagos mejorada y el aumento de NF- $\kappa$ B.

Actividad son inducidas probablemente por las señales producidas por el feto que madura. Estos incluyen el aumento de la secreción de proteínas tensioactivas y lípidos por el pulmón fetal en fluido amniótico, aumento de la producción de CRH por la placenta, y el aumento del estiramiento uterino causado por el concepto de

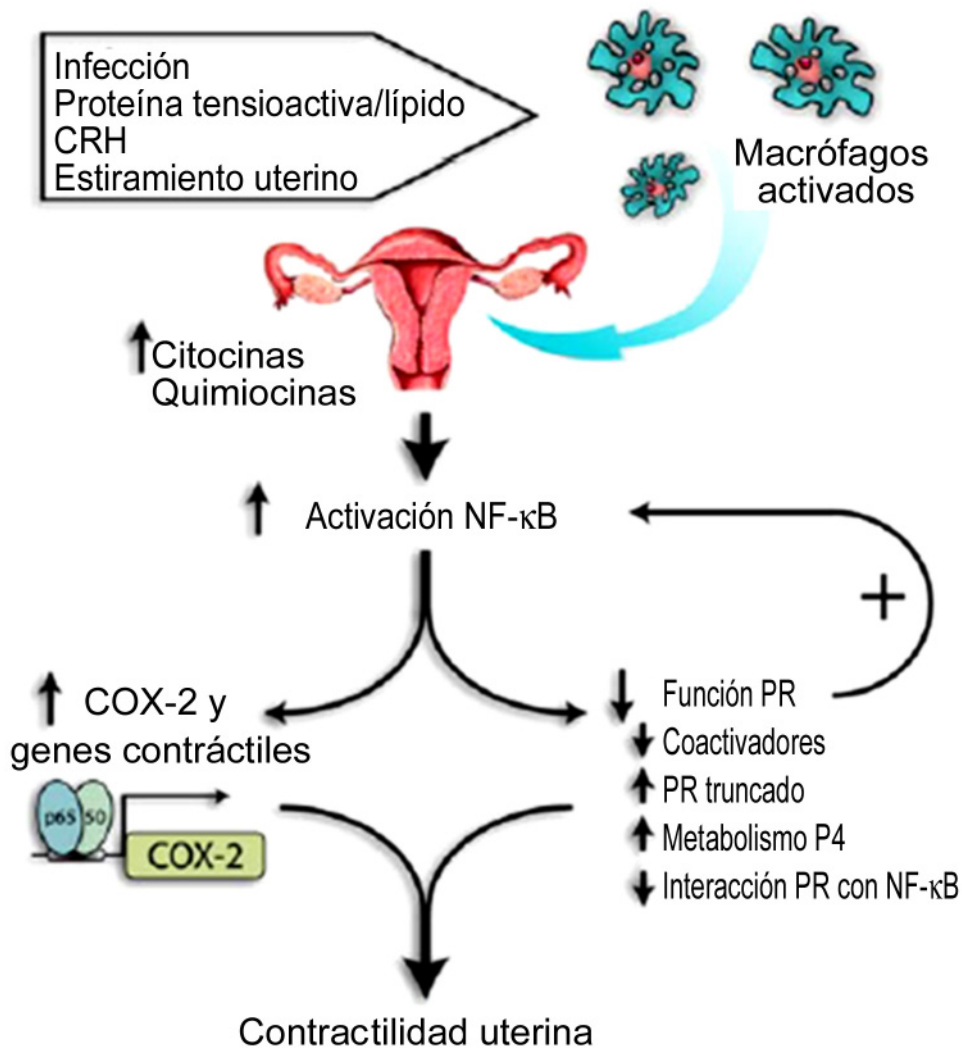


Figura 8. Trabajo de parto.

crecimiento. Dentro del útero, el NF-kB activado directamente actúa para aumentar la expresión de genes contráctiles y provoca un deterioro de la función PR al efectuar: 1) la regulación negativa de los coactivadores de PR; 2) la expresión aumentada de la inhibición de las isoformas PR; 3) aumento del metabolismo de la progesterona en productos inactivos, y posiblemente; 4) interacción inhibitoria directa con PR. Estos eventos concertados culminan en un aumento adicional en la activación y expresión de genes contráctiles de NF-kB, que conduce al trabajo de parto.

## Conclusiones

El trabajo de parto es un complejo proceso fisiológico que involucran signos fetales, placentarios y maternos. Una variedad de sistemas endocrinos juegan un papel en el mantenimiento de la quiescencia uterina y el inicio del parto, con el consiguiente aumento de la contractilidad uterina y la maduración cervical. Hay muchos factores que pueden inclinar la balanza a favor de un parto temprano, tardío o a tiempo. Estos factores, como las prostaglandinas o citoquinas inflamatorias, pueden afectar directamente al inicio del trabajo de parto. Otros factores, como la oxitocina, CRH o la relaxina, puede actuar de forma indirecta.

El aumento de la producción de CRH en la placenta, impulsa a un cambio en las concentraciones de cortisol fetal, la maduración pulmonar fetal, las proteínas y fosfolípidos de líquido amniótico, y la expresión del receptor del miometrio que, en unión, a través de un conjunto de vías de activación independientes, se combinan para precipitar el parto. La presencia de múltiples vías independientes, cada una capaz de estimular el parto, ayudan a explicar por qué el inicio del parto en los seres humanos es una consecuencia inevitable de la concepción.

CRH es capaz de estimular la producción de ACTH hipofisaria fetal y por lo tanto la síntesis de cortisol fetal, lo que potencializa la maduración pulmonar fetal. El aumento de las concentraciones de cortisol fetal estimula aún más la producción de la CRH placentaria y la maduración pulmonar fetal, se asocia con el aumento de la producción de la proteína surfactante A y fosfolípidos. Estos tienen acciones proinflamatorias y

pueden estimular la contractilidad del miometrio mediante el aumento de la producción de prostaglandinas por las membranas fetales y el propio miometrio.

CRH medida en plasma materno aumenta exponencialmente a medida que avanza el embarazo, alcanzando un máximo en el momento del parto. En las mujeres destinadas a parto prematuro, el aumento exponencial es más rápido, mientras que en las mujeres destinadas a partos después del término, el aumento es más lento. Estos hallazgos sugieren que un reloj biológico placentario determina el momento del parto.

## Referencias

1. Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SVS, Meher LK. Review Article Endocrinology of parturition. 2013;17(1):50-60.
2. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide Signaling in Human Placenta and Membranes: Autocrine, Paracrine, and Endocrine Mechanisms\*. *Endocr Rev* [Internet]. 1996 Apr [cited 2016 Dec 14];17(2):156-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706630>
3. Iliodromiti Z, Antonakopoulos N, Sifakis S, Tsikouras P, Daniilidis A, Dafopoulos K, et al. Endocrine, paracrine, and autocrine placental mediators in labor. *Hormones*. 2012;11(4):397-409.
4. Ravanos K, Dagklis T, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Prapas Y, Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2015;31(9):679-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303116>
5. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The Control of Labor. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Aug 26 [cited 2017 Apr 26];341(9):660-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460818>
6. López Bernal A, Rivera J, Europe-Finner GN, Phaneuf S, Asbóth G. Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 1995 [cited 2016 Dec 15];395:435-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8713997>

7. Terzidou V, Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al, Escobar GJ, et al. Biochemical and endocrinological preparation for parturition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 Dec 15];21(5):729-56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693407000843>
8. Weiss G. Endocrinology of Parturition. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Dec [cited 2016 Dec 15];85(12):4421-5. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.85.12.7074>
9. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm. *Endocr Rev* [Internet]. 2000 Oct [cited 2016 Dec 15];21(5):514-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041447>
10. Torricelli M, Novembri R, Voltolini C, Conti N, Biliotti G, Piccolini E, et al. Biochemical and biophysical predictors of the response to the induction of labor in nulliparous postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Dec 15];204(1):39.e1-39.e6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810010033>
11. Smith R. Parturition. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jan 18 [cited 2016 Dec 15];356(3):271-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229954>
12. Li XQ, Zhu P, Myatt L, Sun K. Roles of glucocorticoids in human parturition: A controversial fact? *Placenta* [Internet]. 2014 May [cited 2016 Dec 15];35(5):291-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680291>
13. Kamel RM. The onset of human parturition. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2010 Jun 3 [cited 2016 Dec 15];281(6):975-82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-010-1365-9>
14. Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and Progesterone Metabolism in the Cervix during Pregnancy and Parturition. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Dec 15];93(6):2366-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364378>
15. Byrns MC. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: Implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Dec 15];139:173-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410596>
16. Mesiano S, Welsh TN. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2016 Dec 15];18(3):321-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17613262>
17. Mesiano S, Chan E-C, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone Withdrawal and Estrogen Activation in Human Parturition Are Coordinated by Progesterone Receptor A Expression in the Myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Jun [cited 2016 Dec 15];87(6):2924-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050275>
18. Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone Receptors in the Human Pregnancy Uterus: Do they Hold the Key to Birth Timing? *Reprod Sci* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2016 Dec 15];18(1):6-19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889955>
19. Mitchell BF, Wong S. Changes in 17 beta,20 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 May [cited 2016 Dec 15];168(5):1377-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498415>
20. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003;100(16):9518-23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=170950&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Thijssen JHH. Progesterone receptors in the human uterus and their possible role in parturition. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Dec 15];97(5):397-400. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076005003614>
22. Romero R, Scoccia B, Mazor M, Wu YK, Benveniste R. Evidence for a local change in

- the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1988 Sep [cited 2016 Dec 15];159(3):657-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2971319>
23. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. 2003;110(April):46-51.
  24. López Bernal A. Mechanisms of labour—biochemical aspects. *BJOG* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Dec 16];39-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12763110>
  25. Petraglia F, Imperatore A, Challis JRG. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocr Rev* [Internet]. 2010 Dec [cited 2016 Dec 17];31(6):783-816. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/er.2009-0019>
  26. Weiss G, Goldsmith LT. Relaxin and the cervix. *Front Horm Res* [Internet]. 2001 [cited 2016 Dec 17];27:105-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11450422>
  27. Goldsmith LT, Weiss G. Relaxin in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 Apr [cited 2016 Dec 17];1160(1):130-5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2008.03800.x>
  28. Palejwala S, Stein DE, Weiss G, Monia BP, Tortoriello D, Goldsmith LT. Relaxin positively regulates matrix metalloproteinase expression in human lower uterine segment fibroblasts using a tyrosine kinase signaling pathway. *Endocrinology* [Internet]. 2001 Aug [cited 2016 Dec 17];142(8):3405-13. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/endo.142.8.8295>
  29. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev* [Internet]. 2004 Apr [cited 2016 Dec 17];25(2):205-34. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/er.2003-0013>
  30. Challis JR, Lye SJ, Gibb W. Prostaglandins and parturition. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1997 Sep 26 [cited 2016 Dec 17];828:254-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9329846>
  31. Phillips RJ, Fortier MA, López Bernal A, Challis J, Sloboda D, Alfaidy N, et al. Prostaglandin pathway gene expression in human placenta, amnion and choriodecidua is differentially affected by preterm and term labour and by uterine inflammation. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014 Dec 22 [cited 2016 Dec 17];14(1):241. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-241>
  32. Challis JRG, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* [Internet]. 2002 Jul [cited 2016 Dec 17];124(1):1-17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090913>
  33. Gao L, Lu C, Xu C, Tao Y, Cong B, Ni X. Differential regulation of prostaglandin production mediated by corticotropin-releasing hormone receptor type 1 and type 2 in cultured human placental trophoblasts. *Endocrinology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Dec 17];149(6):2866-76. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/en.2007-1377>
  34. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJA, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. *Placenta* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Dec 17];24 Suppl A:S33-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842412>
  35. Fuentes A, Spaziani EP, O'Brien WF. The expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion and decidua following spontaneous labor. *Prostaglandins* [Internet]. 1996 Oct [cited 2016 Dec 17];52(4):261-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8936582>
  36. Guo CM, Kasaraneni N, Sun K, Myatt L. Cross talk between PKC and CREB in the induction of COX-2 by PGF<sub>2</sub> in human amnion fibroblasts. *Endocrinology* [Internet]. 2012 Oct [cited 2016 Dec 17];153(10):4938-45. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/en.2012-1441>
  37. Petraglia F, Sawchenko PE, Rivier J, Vale W. Evidence for local stimulation of ACTH secretion by corticotropin-releasing factor in human placenta. *Nature* [Internet]. 1987 Aug 20 [cited 2016 Dec 19];328(6132):717-9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/328717a0>
  38. Challis JRG, Bloomfield FH, Bocking AD, Casciani V, Chisaka H, Connor K, et al. Fetal signals and parturition. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Dec 19];31(6):492-9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2005.00342.x>

39. Petraglia F, Giardino L, Coukos G, Calza L, Vale W, Genazzani AR. Corticotropin-releasing factor and parturition: plasma and amniotic fluid levels and placental binding sites. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 May [cited 2016 Dec 19];75(5):784-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2158027>
40. Petraglia F, Potter E, Cameron VA, Sutton S, Behan DP, Woods RJ, et al. Corticotropin-releasing factor-binding protein is produced by human placenta and intrauterine tissues. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1993 Oct [cited 2016 Dec 19];77(4):919-24. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.77.4.8408466>
41. Lockwood CJ. The initiation of parturition at term. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Dec 19];31(4):935-47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854504000968>
42. McLean M, Smith R. Corticotrophin-releasing hormone and human parturition. *Reproduction* [Internet]. 2001 Apr [cited 2016 Dec 19];121(4):493-501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277868>
43. Smith R, Smith JI, Shen X, Engel PJ, Bowman ME, McGrath SA, et al. Patterns of plasma corticotropin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Jun [cited 2016 Dec 19];94(6):2066-74. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2008-2257>
44. Gao L, Tao Y, Hu T, Liu W, Xu C, Liu J, et al. Regulation of estradiol and progesterone production by CRH-R1 and -R2 is through divergent signaling pathways in cultured human placental trophoblasts. *Endocrinology* [Internet]. 2012 Oct [cited 2016 Dec 19];153(10):4918-28. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/en.2012-1453>
45. Campbell EA, Linton EA, Wolfe CD, Scraggs PR, Jones MT, Lowry PJ. Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1987 May [cited 2016 Dec 19];64(5):1054-9. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem-64-5-1054>
46. Grammatopoulos DK, Hillhouse EW. Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet* [Internet]. 1999 Oct [cited 2016 Dec 19];354(9189):1546-9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673699034182>
47. Simpkin JC, Kermani F, Palmer AM, Campa JS, Tribe RM, Linton EA, et al. Effects of corticotrophin releasing hormone on contractile activity of myometrium from pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1999 May [cited 2016 Dec 19];106(5):439-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430194>
48. You X, Liu J, Xu C, Liu W, Zhu X, Li Y, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) promotes inflammation in human pregnant myometrium: the evidence of CRH initiating parturition? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Dec 19];99(2):E199-208. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2013-3366>
49. Petraglia F, Benedetto C, Florio P, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Marozio L, et al. Effect of corticotropin-releasing factor-binding protein on prostaglandin release from cultured maternal decidua and on contractile activity of human myometrium in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1995 Oct [cited 2016 Dec 19];80(10):3073-6. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.80.10.7559899>
50. Li W, Challis JRG. Corticotropin-Releasing Hormone and Urocortin Induce Secretion of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) without Change in Tissue Inhibitors of MMP-1 by Cultured Cells from Human Placenta and Fetal Membranes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Dec 19];90(12):6569-74. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2005-1445>
51. Voltolini C, Petraglia F. Neuroendocrinology of pregnancy and parturition. In 2014 [cited 2016 Dec 19]. p. 17-36. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444596024000022>
52. Vitoratos N, Papatheodorou DC, Kalantaridou SN, Mastorakos G. "Reproductive" Corticotropin-Releasing Hormone. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2016 Dec 19];1092(1):310-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1365.029>
53. Sirianni R, Rehman KS, Carr BR, Parker CR, Rainey WE. Corticotropin-releasing hormone



- directly stimulates cortisol and the cortisol biosynthetic pathway in human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2016 Dec 19];90(1):279-85. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2004-0865>
54. Smith R, Mesiano S, Chan E-C, Brown S, Jaffe RB. Corticotropin-Releasing Hormone Directly and Preferentially Stimulates Dehydroepiandrosterone Sulfate Secretion by Human Fetal Adrenal Cortical Cells <sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Aug [cited 2016 Dec 19];83(8):2916-20. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.83.8.5020>
  55. Carbillon L, Uzan M, Challier JC, Merviel P, Uzan S. Fetal-placental and decidual-placental units: role of endocrine and paracrine regulations in parturition. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. [cited 2016 Dec 19];15(5):308-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971086>
  56. Wang W, Li J, Ge Y, Li W, Shu Q, Guan H, et al. Cortisol induces aromatase expression in human placental syncytiotrophoblasts through the cAMP/Sp1 pathway. *Endocrinology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Dec 19];153(4):2012-22. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/en.2011-1626>
  57. Yang R, You X, Tang X, Gao L, Ni X. Corticotropin-releasing hormone inhibits progesterone production in cultured human placental trophoblasts. *J Mol Endocrinol* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2016 Dec 19];37(3):533-40. Available from: <http://jme.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1677/jme.1.02119>
  58. Florio P, Torricelli M, Galleri L, De Falco G, Leucci E, Calonaci G, et al. High fetal urocortin levels at term and preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Sep [cited 2016 Dec 19];90(9):5361-5. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2005-0109>
  59. Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin MH, Lewis K, Sutton S, et al. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* [Internet]. 1995 Nov 16 [cited 2016 Dec 19];378(6554):287-92. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/378287a0>
  60. Petraglia F, Florio P, Gallo R, Simoncini T, Saviozzi M, Di Blasio AM, et al. Human placenta and fetal membranes express human urocortin mRNA and peptide. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1996 Oct [cited 2016 Dec 19];81(10):3807-10. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.81.10.8855842>
  61. Petraglia F, Florio P, Benedetto C, Marozio L, Di Blasio AM, Ticconi C, et al. Urocortin stimulates placental adrenocorticotropin and prostaglandin release and myometrial contractility in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Apr [cited 2016 Dec 19];84(4):1420-3. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.84.4.5585>
  62. Reyes TM, Lewis K, Perrin MH, Kunitake KS, Vaughan J, Arias CA, et al. Urocortin II: A member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2001 Feb 27 [cited 2016 Dec 19];98(5):2843-8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.051626398>
  63. Voltolini C, Battersby S, Novembri R, Torricelli M, Severi FM, Petraglia F, et al. Urocortin 2 role in placental and myometrial inflammatory mechanisms at parturition. *Endocrinology* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Dec 19];156(2):670-9. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/en.2014-1432>
  64. Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 Dec 15];196(4):289-96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403397>
  65. Soloff MS, Cook DL, Jeng Y-J, Anderson GD. In Situ Analysis of Interleukin-1-Induced Transcription of cox-2 and il-8 in Cultured Human Myometrial Cells. *Endocrinology* [Internet]. 2004 Mar [cited 2017 May 2];145(3):1248-54. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2003-1310>
  66. Torricelli M, Giovannelli A, Leucci E, De Falco G, Reis FM, Imperatore A, et al. Labor (Term and Preterm) Is Associated With Changes in the Placental mRNA Expression of Corticotrophin-Releasing Factor. *Reprod*

- Sci [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2017 May 2];14(3):241-5. Available from: <http://rsx.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1933719107300971>
67. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Mendelson CR. Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Apr 6 [cited 2017 May 2];101(14):4978-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15044702>
  68. Islam KN, Mendelson CR. Potential Role of Nuclear Factor  $\kappa$ B and Reactive Oxygen Species in cAMP and Cytokine Regulation of Surfactant Protein-A Gene Expression in Lung Type II Cells. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 May 2];16(6):1428-40. Available from: <https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/mend.16.6.0856>
  69. Mendelson CR, Condon JC. New insights into the molecular endocrinology of parturition. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2005 Feb [cited 2017 May 2];93(2-5):113-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860253>
  70. Hardy DB, Mendelson CR. Progesterone receptor (PR) antagonism of the inflammatory signals leading to labour. *Fetal Matern Med Rev* [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2017 May 2];17(4):281. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0965539506001811](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0965539506001811)

## Genética y enfermedad de Alzheimer

---

Los científicos creen que muchos actores influyen cuando la enfermedad de Alzheimer comienza y en la manera como esta progresa. Cuanto más estudian esta enfermedad devastadora, más se dan cuenta de que los genes\* juegan un papel importante.

Una investigación realizada y financiada por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA), los Institutos de Salud (NIH) y otros está avanzando en nuestra comprensión de la genética de la enfermedad de Alzheimer.

### La genética de la enfermedad

Algunas enfermedades son causadas por mutación genética o cambios permanentes en uno o más genes específicos.

Si una persona hereda de un progenitor una mutación genética que causa cierta enfermedad, entonces él o ella generalmente contraen la enfermedad. La anemia de células falciformes, la fibrosis quística y la enfermedad de inicio temprano de enfermedad familiar de Alzheimer son ejemplos de trastornos genéticos hereditarios.

En otras enfermedades, puede ocurrir una variante genética. Un solo gen puede tener muchas variantes. A veces estas diferencias en un gen pueden causar una enfermedad directamente. Más a menudo, una variante desempeña un papel en el aumento o la disminución del riesgo de una persona de desarrollar una enfermedad o condición.

Cuando una variante genética aumenta el riesgo de enfermedad, pero no causa una enfermedad, se la denomina factor de riesgo genético. La identificación de variantes genéticas puede ayudar a los investigadores a encontrar la mejor forma de tratar o prevenir enfermedades tales como el Alzheimer en un individuo. Este enfoque, llamado medicina de precisión, tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el

medio ambiente y el estilo de vida para cada persona.

### Genética de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad irreversible. Es una enfermedad cerebral progresiva. Se caracteriza por el desarrollo de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares, la pérdida de conexiones entre las células nerviosas (neuronas) en el cerebro y la muerte de dichas células.

Hay dos tipos de enfermedad de Alzheimer: de inicio temprano y de inicio tardío. Ambos tipos tienen un componente genético.

### Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano

La enfermedad de Alzheimer de inicio precoz ocurre en personas de 30 a 60 años y representa menos del cinco por ciento de las personas con Alzheimer. La mayoría de los casos son causados por un cambio heredado en uno de los tres genes, resultando en un tipo conocido como inicio familiar precoz de enfermedad de Alzheimer o FAD. Según otros, la enfermedad parece desarrollarse sin ninguna causa específica y conocida.

### ¿Qué son el ADN, los cromosomas y los genes?

El núcleo de casi todas las células humanas contiene un «modelo» que lleva las instrucciones que la célula necesita para hacer su trabajo. Ese modelo está compuesto de ADN (ácido desoxirribonucleico), que está presente en largas cadenas que se estirarían hasta casi seis pies de largo si están unidas de extremo a extremo.

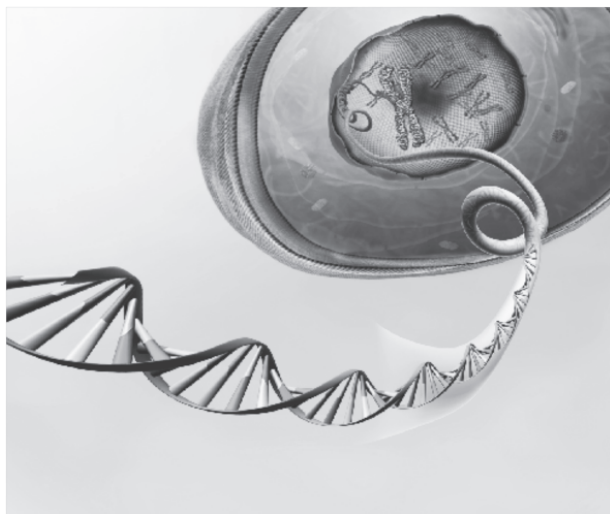
El ADN está bien apretado junto con proteínas en estructuras compactas llamadas cromosomas. Normalmente, cada célula tiene

46 cromosomas en 23 pares, que se heredan igualmente de los padres biológicos de la persona. El ADN en casi todas las células de un individuo es idéntico.

Cada cromosoma contiene miles de segmentos, llamados genes. Las personas heredan dos copias de cada gen de sus padres, a excepción de los genes en los cromosomas X y Y, que, entre otras funciones, determinan el sexo de una persona. Los genes «instruyen» a la célula para hacer proteínas únicas que, a su vez, dictan los tipos de células hechas. Los genes también dirigen casi todos los aspectos de la construcción, la operación y la reparación.

Incluso ligeros cambios en un gen pueden producir una proteína que funciona anormalmente, lo cual puede conducir a la enfermedad. Otros cambios en los genes pueden aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar una enfermedad en particular.

Un niño cuya madre o padre biológico tiene una mutación genética de inicio temprano de FAD tiene una probabilidad de 50/50 de heredar esa mutación. Si la mutación es de hecho heredada, el niño tiene una probabilidad muy fuerte de desarrollar FAD de inicio temprano.



El FAD de inicio temprano es causado por una serie de diferentes mutaciones de genes individuales en los cromosomas 21, 14 y 1.

Cada una de estas mutaciones causa la formación de proteínas anormales. Mutaciones en

el cromosoma 21 pueden causar la formación de proteína anormal precursora de amiloide (APP). Una mutación en el cromosoma 14 causa una fabricación de presenilina anormal, y una mutación en el cromosoma 1 conduce a la presenilina anormal 2.

Cada una de estas mutaciones desempeña un papel en el rompimiento de APP, una proteína cuya función precisa aún no se conoce completamente. Este rompimiento es parte de un proceso que genera formas nocivas de placas amiloides, un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer.

Los hallazgos críticos del Alzheimer de inicio precoz han ayudado a identificar los pasos clave en la formación de anomalías cerebrales típicas de la forma más común de aparición tardía del Alzheimer. Estudios genéticos han ayudado a explicar por qué la enfermedad se desarrolla en personas de diferentes edades. Los científicos apoyados por NIA han continuado la investigación continua sobre la aparición temprana de la enfermedad a través de la Inherited Alzheimer Network (DIAN), una asociación internacional para estudiar familias con FAD de inicio temprano.

Al observar los cambios cerebrales que ocurren en familia de la enfermedad de Alzheimer mucho antes de los síntomas como pérdida de memoria o problemas cognitivos, los científicos esperan obtener conocimientos de cómo y por qué la enfermedad se desarrolla en sus formas de inicio temprano y tardío. Además, un estudio clínico apoyado por NIA en Colombia, América del Sur, se está desarrollando para probar la eficacia de un sistema de control de amiloide en voluntarios sin síntomas pero con alto riesgo de desarrollar enfermedad de inicio temprano FAD.

## Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

En la mayoría de las personas con Alzheimer, en la forma de aparición tardía de la enfermedad, los síntomas se manifiestan a mediados de los años sesenta o posteriormente. Las causas de Alzheimer de aparición tardía no son completamente comprendidas, pero probablemente incluyen una combinación de genética, ambiente y factores de estilo de vida que afec-

tan el riesgo de una persona para desarrollar la enfermedad.

Los investigadores no han encontrado un gen que cause directamente la forma de inicio tardío de la enfermedad. Sin embargo, un factor de riesgo genético es tener una forma de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19; de esta manera se aumenta el riesgo para una persona. La APOE viene en varias formas o alelos diferentes:

- APOE e2: Es relativamente raro y puede proporcionar alguna protección contra la enfermedad. Si la enfermedad de Alzheimer ocurre en una persona con este alelo, por lo general se desarrolla más tarde en la vida de lo que lo haría en alguien con el gen APOE e4.
- APOE e3: Es el alelo más común; desempeña un papel neutral en la enfermedad, pues ni disminuye ni aumenta el riesgo.
- APOE e4: Aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer y también está asociado con una edad de inicio temprano de la enfermedad. Una persona tiene cero, uno o dos alelos APOE e4. Teniendo más alelos APOE e4 aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer.

APOE e4 se llama gen de factor de riesgo porque aumenta el riesgo de una persona de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, heredar un alelo e4 de APOE no significa que una persona definitivamente va a desarrollar Alzheimer. Algunas personas con un alelo APOE e4 nunca desarrollan la enfermedad, y otras que desarrollan Alzheimer no tienen alelos APOE e4.

Utilizando un enfoque relativamente nuevo llamado *genoma-wide Association Study (GWAS)*, los investigadores identificaron varias regiones de interés en el genoma (conjunto completo de ADN de un organismo, incluidos todos sus genes) que pueden aumentar el riesgo de que el Alzheimer de inicio tardío varíe de grados. Para 2015, habían confirmado 33 regiones de interés en el genoma de Alzheimer.

Un método llamado *secuenciación completa del genoma* determina la secuencia de ADN del genoma de una persona de una sola vez. Otro

método llamado *secuenciación de todo el exoma* permite ver las partes del genoma que codifican directo para las proteínas. Utilizando estos dos enfoques, los investigadores pueden identificar nuevos genes que contribuyen a proteger contra el riesgo de enfermedad.

Los recientes descubrimientos han contribuido con conocimientos sobre las vías biológicas que están involucradas en el Alzheimer para así algún día conducir a intervenciones eficaces.

## Prueba genéticas

Un análisis de sangre puede identificar cuál alelo APOE tiene una persona, pero los resultados no pueden predecir quién va o no a desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Es poco probable que las pruebas genéticas sean capaces de predecir la enfermedad con cien por ciento de precisión.

Los investigadores creen que también muchos otros factores pueden influir en su desarrollo y progresión.

En la actualidad, las pruebas APOE se utilizan en investigación para identificar participantes del estudio con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer.

Este conocimiento ayuda a los científicos que buscan cambios tempranos en el cerebro en los participantes y comparar la eficacia de los tratamientos en personas con diferentes perfiles de APOE.

La mayoría de los investigadores creen que las pruebas APOE son útiles para el estudio del riesgo de la enfermedad de Alzheimer en grandes grupos de personas, pero no para determinar el riesgo de una persona.

Las pruebas genéticas son utilizadas por investigadores que llevan a cabo estudios clínicos y por los médicos para ayudar a diagnosticar la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Sin embargo, las pruebas genéticas no se recomiendan de otra manera.

## Epigenética: la naturaleza se une a la nutrición

Los científicos han pensado durante mucho tiempo que los factores genéticos y ambientales

influyen en la composición biológica de una persona, incluida la predisposición a enfermedades.

Más recientemente, han descubierto los mecanismos biológicos para interacciones. La expresión de genes (cuando genes particulares son «conmutados» [encendidos o apagados]) puede verse afectada –positiva o negativamente– por factores ambientales en cualquier tiempo en la vida.

Estos factores incluyen el ejercicio, la dieta y los productos químicos a que el individuo puede estar expuesto, incluso en el útero. La epigenética es una ciencia emergente centrada en cómo y cuándo determinados genes son activados o desactivados. La dieta y la exposición a productos químicos en el medio ambiente, entre otros factores, pueden alterar el ADN de una célula en formas que afectan la actividad de los genes. Eso puede hacer que las personas sean más o menos susceptibles al desarrollo de una enfermedad.

Hay evidencia emergente de que los mecanismos epigenéticos contribuyen a la enfermedad de Alzheimer.

Los cambios epigenéticos, ya sean protectores, benignos o nocivos, pueden ayudar a explicar, por ejemplo, por qué un miembro de la familia desarrolla la enfermedad y otro no. Los científicos están aprendiendo más sobre la epigenética relacionada con Alzheimer, con la esperanza de desarrollar tratamientos individualizados basados en marcadores epigenéticos y su función.

### Interrogantes para investigación futura

Descubrir todo lo que podemos acerca del riesgo genético de la enfermedad de Alzheimer y actores protectores es un factor del área de investigación. Entender más sobre la base genética de la enfermedad ayudará a los investigadores a:

- Responder preguntas básicas: ¿Qué hace que el proceso de la enfermedad comience?

¿Por qué algunas personas con fallas de memoria y otros problemas de pensamiento desarrollan Alzheimer mientras que otras no lo hacen?

- Determinar cómo el riesgo genético y los factores protectores pueden interactuar con otros genes y estilo de vida o factores ambientales para afectar el riesgo de Alzheimer en cualquier persona.
- Identificar a las personas que están en alto riesgo de desarrollar Alzheimer que pueden beneficiarse de nuevas intervenciones y tratamientos tan pronto como sea posible.
- Enfocarse en la prevención y tratamiento.

### Los principales esfuerzos de investigación de la genética de Alzheimer

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento apoya varios programas de investigación genética.

- The Alzheimer's Disease Sequencing Project (ADSP): Es una colaboración entre la NIA y la National Human Genome Research Institute, ambas parte del NIH. La primera fase del proyecto determinó el orden de los 3.000 millones de letras en los genomas individuales de 580 participantes. También generó datos de secuenciación de exoma completos para otros 11.000 voluntarios.
- The Alzheimer's Disease Genetics Consortium: Es un esfuerzo colaborativo para recopilar y analizar datos genéticos de miles de familias alrededor del mundo para identificar los genes asociados con un mayor riesgo de desarrollo aparición tardía de Alzheimer.
- The Late-Onset Alzheimer's Disease Genetics Study: Está reuniendo y analizando información genética y de otra índole de 1.500 familias o más en Estados Unidos con dos o más miembros que tienen Alzheimer de inicio tardío.
- The International Genomic Alzheimer's Project (IGAP): Está compuesto por cuatro consorcios en Estados Unidos y Europa que han estado trabajando conjuntamente desde 2011 sobre los estudios de asociación genómica (GWAS) involucrando miles de muestras de ADN

y conjuntos de datos compartidos. En un estudio de más de 74.000 individuos, el IGAP recientemente informó la identificación de 19 nuevas regiones de interés que están asociados con la enfermedad.

- The Genetics of Alzheimer's Disease Data Storage Site (NIAGADS):

Es un repositorio nacional de datos genéticos que ofrece a los investigadores acceso a los datos para estudiar la genética de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

- The National Cell Repository for Alzheimer's Disease (NCRAD): Es una fuente nacional que ayuda a los investigadores a encontrar genes que aumentan el riesgo de Alzheimer proporcionando muestras biológicas y datos.

Los voluntarios son fundamentales para la investigación de la genética de la enfermedad de Alzheimer. Cuanto más información genética los investigadores puedan recopilar y analizar en individuos y familias –tanto voluntarios sanos como aquellos que pueden estar en riesgo–, más pistas tendrán para encontrar genes adicionales de factor de riesgo.

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

### Insuficiencia ovárica prematura

Una paciente es diagnosticada como una insuficiencia ovárica primaria (POI) con un cariotipo normal, una prueba de frágil X de permutación, un nivel de hormona folículo estimulante (FSH) de 70 mIU/mL y un nivel de estradiol de 20 pg/mL. La paciente está teniendo sofocos por lo menos una vez al día y se siente miserable. La paciente ha leído que las mujeres con POI a veces pueden ovular espontáneamente y les gustaría concebir si es posible. Le preocupa que la terapia hormonal (TH) suprima la ovulación. ¿Cuál debe ser el régimen óptimo de TH?

#### Comentario

La insuficiencia ovárica primaria, también conocida como insuficiencia ovárica prematura o menopausia prematura, es la pérdida de la función ovárica en una mujer menor de 40 años. La menopausia natural, definida como el cese de la menstruación durante 12 meses, refleja el agotamiento del número establecido de folículos ováricos primordiales a, que la niña tiene al nacer.

Aunque no hay criterios diagnósticos oficiales, la POI es frecuentemente diagnosticada por amenorrea durante al menos 4 meses en mujeres menores de 40 años, niveles de FSH en la menopausia (por encima de 40 UI/mL) obtenidos en dos ocasiones con un intervalo mínimo de un mes y bajos niveles de estradiol (por debajo de 50 pg/mL).<sup>1</sup>

La insuficiencia ovárica primaria tiene diversas etiologías, incluyendo anomalías que implican el cromosoma X, la quimioterapia y el tratamiento de radiación para el cáncer, una premutación del gen FMR1, daño autoinmune y varias enfermedades raras.<sup>2</sup> En el 90% de las mujeres con un cariotipo 46 XX, la causa subyacente no se conoce.

La mayoría de las mujeres con POI desarrollarán signos y síntomas de deficiencia de estrógeno. Las quejas más comunes pueden incluir síntomas vasomotores, trastornos del sueño, sequedad vaginal y dispareunia.

Además, la menopausia temprana se ha asociado con el aumento de la morbilidad y la mortalidad causadas por la osteoporosis y la enfermedad coronaria.

Un estudio mostró que las mujeres diagnosticadas con POI a la edad de 35 a 40 años tenían un 50% de mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica que las mujeres que experimentaron menopausia cuando tenían entre 52 y 55 años.<sup>3</sup>

Otro estudio mostró que las mujeres jóvenes con POI tenían densidades minerales óseas (DMO) 2% a 3% más bajas que las mujeres no afectadas de edad similar, con no uso de TH como un factor predictivo para tener baja DMO.

Por estas razones, se recomienda a las mujeres con POI que utilicen TH hasta los 51 a 52



años de edad, coincidiendo con la edad media de la menopausia.

Aunque actualmente no hay ensayos clínicos aleatorizados que guíen el TH óptimo en mujeres con POI, el reemplazo de estradiol con progestinas cíclicas no suprimirá la ovulación en este grupo. Debido a que el nivel medio de estradiol en suero de mujeres en edad reproductiva con ciclos menstruales regulares es de aproximadamente 100 pg/mL, es razonable usar este nivel como un objetivo para prescribir TH. Este nivel puede obtenerse con 0,1 mg por día de parche de estradiol, 2 mg de estradiol oral micronizado, 1,25 mg de estrógeno equino conjugado oral o 10 µg de etinilestradiol oral.

Para las mujeres con POI con útero, las progestinas cíclicas se pueden administrar durante 10 a 12 días cada 4 a 6 semanas. Las opciones incluyen 10 mg de acetato de medroxiprogesterona oral cíclico (MPA), 400 mg de progesterona micronizada y 10 mg de acetato de noretindrona. A menudo es más fácil instruir a la paciente acerca de tomar la progestina a partir del primer día de cada mes.

Mientras que la dosis anterior de estrógeno se recomienda para las mujeres más jóvenes, las personas mayores de 45 años pueden ser tratadas con dosis más bajas, incluyendo un parche de estradiol de 0,05 mg por día, 1 mg de estradiol oral micronizado o 0,625 mg de estrógeno oral equino conjugado.

Igualmente, serían adecuadas dosis de progestina cíclicas inferiores: 5 mg de MPA oral, 200 mg de progesterona micronizada o 5 mg de acetato de noretindrona.

Aunque la remisión espontánea puede resultar en un embarazo entre el 5% y el 10% de las mujeres con POI, la posibilidad de fecundidad sigue siendo muy baja para las mujeres que desean embarazarse.<sup>5</sup> Para las pacientes con TH es difícil predecir cuándo puede producirse la ovulación espontánea. Las mujeres que desean la concepción deben tener relaciones sexuales regulares de 2 a 3 veces por semana para maximizar las posibilidades de que el tiempo sea favorable con la ovulación.

Las mujeres deben ser instruidas en tomar una prueba de embarazo si no tienen sangrado como se esperaba. Si tienen una prueba de embarazo positiva, deben continuar en contacto con sus médicos para una prueba sérica de hCG y nivel de progesterona.

Las mujeres con POI que no desean concebir deben ser aconsejadas en cuanto a que tienen una pequeña posibilidad de concebir incluso con una píldora anticonceptiva oral combinada y deben utilizar un método anticonceptivo como un dispositivo intrauterino o una anticoncepción de barrera.

La insuficiencia ovárica prematura puede ser un diagnóstico emocionalmente devastador para las mujeres jóvenes, especialmente aquellas que desean concebir. La terapia hormonal es crítica para este grupo debido a los efectos negativos a largo plazo de la deficiencia de estrógeno. La terapia de estrógenos con progestágenos cíclicos puede usarse para mujeres con POI que desean intentar la concepción.

## Referencias

1. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-614.
2. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1890-1897.
3. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total morbidity and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(4):303-307.
4. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof HH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2277-2283.
5. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):483-492.

Conflicto de intereses: El Dr. Christianson no declara conflicto de intereses.

## Menopausia y aumento de peso

A menudo oímos a nuestras pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas quejarse de aumento de peso, especialmente en el área abdominal. ¿Cuál es la causa del aumento de peso y cambios en la distribución de grasa en estas mujeres? ¿Qué se puede hacer para prevenir estos cambios y ayudar a las mujeres posmenopáusicas a mantener un peso saludable?

La ganancia de peso es una queja común en el envejecimiento de las mujeres. Cerca de dos tercios de las mujeres de 40 a 59 años y casi tres cuartas partes de las mujeres mayores de 60 años tienen sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>). Las mujeres de mediana edad pueden ganar un promedio de 0,7 kg por año.

La literatura actual sugiere que el aumento de peso es, en su mayor parte, un efecto del envejecimiento, y la menopausia per se, después de ajustar por el envejecimiento, no parece aumentar el riesgo de aumento de peso. Sin embargo, múltiples estudios transversales y longitudinales grandes han demostrado que la menopausia produce cambios en la distribución de la grasa corporal, incluso en ausencia de cambios en el peso y en el IMC<sup>2</sup>.

Las mujeres menopáusicas depositan preferentemente el exceso de grasa en el área abdominal como lo hacen los hombres (el patrón androide), en comparación con el cuerpo inferior, lo cual es característico de las premenopáusicas (el patrón ginecoide). Esta tendencia persiste a pesar de ajustar por el envejecimiento, la obesidad y la disminución de la actividad física, todos los cuales son factores independientemente conocidos para aumentar la deposición de grasa abdominal.

La terapia de estrógeno invierte esta distribución anormal de la grasa corporal, al menos en parte, por lo que apoya la noción de que la deficiencia de estrógeno es una causa indepen-

diente del metabolismo de la grasa alterada después de la menopausia.

El aumento de la grasa abdominal asociada con la menopausia puede no reflejarse en los parámetros clínicos estándar, incluyendo el peso, el IMC o incluso la circunferencia de la cintura o la relación cintura-cadera. Estos pueden permanecer sin cambios cuando la mujer pasa por la menopausia. Sin embargo, los estudios de investigación que utilizan técnicas sensibles como la absorciometría de rayos X de energía dual y la tomografía computada o la resonancia magnética del abdomen casi siempre muestran aumento de la grasa abdominal en mujeres posmenopáusicas.

Debido a que el médico que cuida a estas mujeres depende de parámetros clínicos como el IMC y la circunferencia de peso, es importante reconocer que los cambios en la composición corporal, aunque sutiles, podrían ocurrir en ausencia de cambios en estos parámetros.

La masa corporal magra (MCM) disminuye con la edad en ambos sexos y es atribuible a los cambios en el medio hormonal y el estilo de vida sedentario de las personas mayores. Las calorías quemadas en el músculo esquelético en reposo son un contribuyente significativo a la tasa metabólica en reposo de una persona (TMR). Por lo tanto, una caída en MCM resulta en una disminución en el TRM.

Además, la caída de la MCM y la disminución en los niveles de actividad (aunque sutiles) características del envejecimiento resultan en menos calorías quemadas durante el ejercicio. Como resultado, a menos que una mujer realice cambios en la dieta para que coincida con la caída del gasto energético o haga esfuerzos conscientes para aumentar su gasto energético, alcanza un estado de balance energético positivo con el consiguiente aumento de peso. Este es el principal mecanismo para el aumento de peso en el envejecimiento.

Otros posibles contribuyentes al aumento de peso en la mujer menopáusica incluyen trastornos del sueño y cambios de humor, los cuales podrían afectar su adherencia a un estilo de vida saludable.

El aumento de la incidencia de obesidad abdominal en las mujeres posmenopáusicas confiere un mayor riesgo de padecer varias afecciones médicas crónicas, como el deterioro del metabolismo de la glucosa o la diabetes mellitus, la hipertensión, la dislipidemia, ciertos cánceres (incluido el cáncer de mama y uterino) y la enfermedad cardiovascular, principal causa de mortalidad en estas mujeres.

Las mujeres que son obesas también tienden a experimentar sofocos más severos y tienden a informarlos más a menudo. También hay una carga emocional significativa asociada con el aumento de peso en este momento precario en la vida de una mujer que potencialmente podría aumentar su riesgo de discordia de la relación, problemas de humor y disfunción sexual. Por lo tanto, la importancia de la gestión del peso en estas mujeres no puede ser exagerada.

Los clínicos que cuidan mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas deben evaluar rutinariamente la presencia de obesidad y ofrecer recomendaciones para el control del peso a todas estas mujeres. La intervención más importante para promover la pérdida de peso o el mantenimiento (en pacientes de peso normal) es la atención sostenida y diligente a las opciones de estilo de vida, principalmente relacionadas con la dieta y la actividad física. El proveedor de atención médica debe ayudar a la paciente a establecer metas realistas para la pérdida de peso con el fin de mejorar el cumplimiento de un programa de control de peso.

Históricamente se han promovido varios tipos de dietas (baja en grasa, baja en carbohidratos, etc.) para la pérdida de peso, pero ninguna

de ellas ha demostrado ser superior a las otras. La clave del éxito es elegir un plan dietético hipocalórico al que la paciente es probable que se adhiera a largo plazo. No es probable que se produzcan cambios drásticos en los hábitos alimenticios.

Se debe ofrecer a las mujeres una consulta con un dietista registrado para formular un plan dietético individualizado. Un déficit calórico sostenido de aproximadamente 450 kcal por día debería dar como resultado una pérdida de peso de aproximadamente 1,5 kg durante un período de un mes. Las mujeres también deben ser alentadas a utilizar herramientas como aplicaciones para el conteo de calorías.

## Referencias

1. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2004;160(9):912-922.
2. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism.* 2009;58(3):311-315.
3. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):414-417.

Ekta Kapoor, MBBS, FACP  
Assistant Professor of Medicine  
Women's Health Clinic  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota

Conflicto de intereses: El Dr. Kapoor no tiene conflicto de intereses relevantes.

## Evaluación de factores de riesgo cardiovascular

Como ginecólogo, ¿qué estudios de laboratorio debo realizar para evaluar a las pacientes por factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV)? ¿Debo tratar a pacientes con hipertensión o hiperlipidemia o remitirlas a un internista? ¿Qué medicamentos son los más apropiados?

Como practicantes de menopausia, tenemos que estar familiarizados con lo que todos los profesionales de la salud deben saber acerca de la detección y el tratamiento de enfermedades como las cardiovasculares.

El riesgo de ECV aumenta en el momento de la menopausia, y debemos ser capaces de detectar a las personas en riesgo a cualquier edad. Sorprendentemente, podemos encontrar personas que nunca antes fueron examinadas. Independientemente de la edad y debemos estar alertas para detectar<sup>1)</sup> la hiperlipidemia familiar heterocigótica (HFH), que tiene una frecuencia génica de 1 a 250 personas, y 2) el síndrome metabólico.

Los factores de riesgo para ECV incluyen edad, antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, tabaquismo actual, presión sanguínea (PA) de 140/90 mm Hg o superior o medicación para la PA alta y colesterol LDL y de lipoproteína de alta densidad (HDL - C) -menor de 40 mg/dL- Tomar medidas estandarizadas de la PA y medir la circunferencia de la cintura (menor o igual a 35 pulgadas (88.9 cm) o 31,5 pulgadas (80 cm) en las mujeres asiáticas) como parte de los signos vitales debe ser rutinario.

Un perfil lipídico con HDL-C, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos debe ser recientes. Si dicho perfil es normal, sus componentes deben ser evaluados cada vez que hay un cambio en el riesgo o rutinariamente cada 5 años. Estas pruebas pueden ser no adulterantes, y si se desea monitoreo de triglicéridos, las pacientes pueden regresar después de que se encuentre un resultado anormal para un perfil de ayuno.

Si el LDL-C es de 190 mg/dL o más, se debe descartar HFH. El objetivo de la monitorización de colesterol no HDL-C (colesterol menos HDL), con un objetivo de menos de 130 mg/dL, tratable con una dieta saludable para el corazón y medicamentos con estatinas si no está en riesgo de embarazo.

Si los triglicéridos son más de 500 mg/dL, el objetivo es reducir el riesgo de pancreatitis dirigiéndose a los triglicéridos y evitando medicamentos agravantes o factores dietéticos (exceso de azúcar, alcohol, estrógenos, glucocorticoides, retinoides).

Las causas secundarias (diabetes, hipotiroidismo, enfermedad hepática o renal, embarazo) deben ser descartadas. El ginecólogo puede manejar fácilmente estas pacientes o puede remitirlas, dependiendo del nivel de complejidad.

Las enzimas hepáticas basales son necesarias antes de la medicación, pero no son útiles para la monitorización. La respuesta por perfiles lipídicos repetidos se puede ver en 6 semanas.

Si se descubre que una persona tiene un alto riesgo o un riesgo muy alto (consulte las partes 1 y 2 de la National Lipid Association para la evaluación del riesgo clínico, [www.lipid.org](http://www.lipid.org)),<sup>1-3</sup> la mayoría de los ginecólogos preferirían remitirla a un cardiólogo preventivo, un lipidólogo clínico, un diabetólogo o un internista con habilidades de prevención adecuadas para el manejo.

Muchas pacientes son obesas, y el médico de la menopausia tiene que ser parte del equipo de salud para ayudar a controlar la obesidad. Un kit de herramientas está disponible en el sitio web del Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos que brinda sucinta y completa guía para el manejo de la obesidad desde la perspectiva del ginecólogo ([www.acog.org/](http://www.acog.org/) Acerca de ACOG / ACOG-Departamentos / Toolkits-for-Health-Care -Proveedores / Obesidad-Toolkit).

La presión arterial y la sensibilidad a la sal aumentan después de la menopausia. La hipertensión sube con el aumento de peso, y el riesgo de hipertensión se triplica. El estrógeno es un potente vasodilatador. Los objetivos de la presión arterial en el VIII Comité Nacional Conjunto (JNC 8) son 140/90 mm Hg para las mujeres menores de 60 años y 150/90 mm Hg para las mujeres mayores de 60 años<sup>4</sup>.

Para las mujeres con diabetes, aquellas con enfermedad renal crónica y aquellas con ECV, el objetivo es 140/90 mm Hg; sin embargo, la mayoría de los ginecólogos aplazan el manejo de la PA en estas pacientes.

Los diuréticos son útiles en algunas pacientes de edad avanzada debido a la reducción del riesgo de fractura de cadera, pero hay que vigilar la hiponatremia y la hipopotasemia. La mayoría de las medicaciones bajan la PA un promedio de 10 mm Hg.

Un estilo de vida con una dieta saludable para el corazón, sin exceso de sal, y ejercicio son componentes importantes del manejo de la PA. La terapia inicial en mujeres negras puede ser con diuréticos tiazídicos o bloqueadores de los canales de calcio. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA), los diuréticos tiazídicos o los bloqueadores de los canales de calcio se utilizan en mujeres que no son negras. Los inhibidores de la ECA y los BRA no deben usarse si hay riesgo de embarazo.

No se conoce la estrategia de valoración óptima de los fármacos de la PA, y estos suelen utilizarse empíricamente. La falta de adherencia es común, por lo que un ginecólogo puede ofrecer mucho en términos de asegurar el cumplimiento. Si la presión sanguínea está fuera de control, la mayoría de los ginecólogos remiten a un internista. La iniciación y el manejo dependen del nivel de comodidad y la experiencia del practicante.

## Referencias

1. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-169.

2. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al; NLA Expert Panel. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6 suppl):S1-122.e1.
3. Adhyaru BB, Jacobson TA. New cholesterol guidelines for the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a comparison of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines with the 2014 National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. *Cardiol Clin*. 2015;33(2):181-196.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(17):1809.

Robert A. Wild, MD, MPH, PhD,  
NCMP

Vice Chair, Department  
of Obstetrics and Gynecology Professor of  
Reproductive  
Endocrinology  
Oklahoma University Health  
Sciences Center  
Oklahoma City, Oklahoma

Conflicto de intereses: El Dr. Wild no tiene conflictos de interés relevantes.

## Caso

Una paciente de 55 años de edad ha estado en terapia hormonal (TH) desde la menopausia. Ella presenta fogajes cada vez que intenta dejar la terapia, así que desea permanecer. Ha estado tomando acetato de noretindrona 0,5 mg/etinil estradiol 2,5 g durante los últimos 2 años, habiendo disminuido hace 2 años. Su examen es normal; ella está sana y toma citalopram. La mujer ha leído sobre los parches tópicos de estrógeno junto con la progesterona natural y la nueva combinación de CEE/BZA y quiere saber si uno de ellos podría ser una mejor opción para ella.

## Comentario

La persistencia de los síntomas vasomotores es un problema muy común, y las mujeres necesitan estar tranquilas de que no es inusual si tienen síntomas que duran más de 5 años.

Estoy suponiendo que esta mujer está tomando citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), como un antidepresivo. El citalopram es una opción bien establecida de segunda o tercera línea para el tratamiento de los sofocos, pues generalmente proporciona algún alivio, pero la paciente puede necesitar TH para asegurar una mayor probabilidad de reducción en la frecuencia o severidad de los sofocos.

Es importante destacar que necesitamos tener más información histórica para aconsejarla mejor. ¿Cuál es su densidad ósea? Si tiene osteopenia significativa, la TH continua ayudará a prevenir la progresión de la osteoporosis. ¿Tiene problemas con la atrofia vulvovaginal (AVV)? Si los tiene, el mantenimiento de su terapia de estrógeno sistémico debe ayudar. Para algunas mujeres, el uso concomitante de estrógeno con un ISRS puede ser sinérgico para el alivio de los síntomas del estado de ánimo.

Actualmente se encuentra en la dosis más baja de TH comercialmente disponible; 2,5 g de etinilestradiol es básicamente equivalente en actividad estrogénica a 0,5 mg de estradiol oral, 0,025 mg de estradiol en forma de parche o 0,3 mg de estrógenos conjugados. Esto es todavía suficiente estrógeno para proteger el hueso.

La baja dosis de estrógeno sistémico también puede contribuir al alivio de AVV. Aunque no estamos prescribiendo su TH para la prevención de enfermedades cardiovasculares, hay datos limitados que muestran que incluso dosis muy bajas de estrógeno pueden conferir algunos beneficios a lo largo de este eje.

Nuestra paciente, sin embargo, ha pedido comentarios sobre cuál entre varios métodos diferentes de terapia "podría ser una mejor opción para ella". Yo interpreto esto para indicar que ella está buscando el método con el menor riesgo potencial.

Desde una perspectiva teórica, confirmada por ensayos observacionales, los estrógenos transdérmicos tienen un menor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa que los productos orales. Además, al evitar el efecto de primer paso, tendrá menos producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) por su hígado con un producto transdérmico que con un producto oral. Sin embargo, dado que ella está en una dosis tan baja, los riesgos de estos problemas adversos son bastante pequeños incluso con la medicación oral.

Su pregunta acerca de la progesterona natural micronizada es bastante razonable. Existen datos (observacionales) de Europa que muestran que la progesterona micronizada, en comparación con la progestina sintética, se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado de la terapia combinada.

Debido a que debe hacer bien con un parche de 0,025 mg, se le podría dar 12 días de 200 mg de progesterona micronizada cada 3 meses para lograr un nivel sustancial y tranquilizador de protección endometrial. Sin embargo, no hay pautas oficiales sobre el momento preciso o la frecuencia de la administración de progesterona. Algunos profesionales de la menopausia pueden recomendar la suspensión cada dos meses.

No hay buenos datos disponibles sobre el riesgo de cáncer de mama cuando una mujer está en terapia combinada continua de dosis muy baja. La mayoría de los datos existentes son de estudios en los que se prescribe la dosis estándar, que es el doble de la que nuestra paciente está utilizando actualmente; dichos estudios establecen que el riesgo de cáncer de mama es bastante bajo con la terapia estándar. Es lógico suponer que la terapia de mediana intensidad resultaría en un riesgo aún menor, por lo que sugeriría que nuestra paciente no necesita preocuparse. Sin embargo, los estudios empíricos para confirmar formalmente esta hipótesis natural todavía nos esperan.

Su pregunta sobre los estrógenos equinos conjugados/bazedoxifeno (CEE/BZA) muestra un buen conocimiento de las intervenciones disponibles. Disponible ampliamente durante los últimos 3 años, esta combinación está com-

puesta por 0,45 mg de EEC y 20 mg del modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) bazedoxifeno. El bazedoxifeno exhibe su actividad selectiva de tejido en el endometrio bloqueando la estimulación estrogénica. Su actividad SERM ayuda a estimular el hueso, lo cual es parte de la razón por la que esta combinación es eficaz para prevenir la osteoporosis.

Además, aunque no hay estudios a largo plazo bajo este protocolo sobre los efectos en los senos, existen buenos datos a corto plazo que no muestran un aumento en la densidad de la mama, como puede verse en la terapia con progestágeno combinado continuamente.<sup>4</sup> El producto CEE/BZA está solamente disponible en una dosificación.

El punto principal en la reciente declaración de consenso global sobre TH fue que "es el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores asociados a la menopausia a cualquier edad, pero los beneficios son más probables que los riesgos para las mujeres sintomáticas antes de los 60 años o dentro de los 10 años después de la menopausia".<sup>5</sup> En consecuencia, no vería ninguna razón para alentar a esta mujer a dejar la TH.

Dado su relativo éxito en el protocolo de dosis baja, me sentiría cómodo con ella probando cualquiera de las opciones que ella ha propuesto para determinar empíricamente cuál entre ellas parece funcionar mejor. Un ensayo de 6 a 12 semanas debería ser suficiente para determinar la eficacia de una respuesta completa para cualquiera de los protocolos.

Finalmente, podemos asegurarle que si ella intenta un nuevo régimen y no responde a su satisfacción, siempre puede volver a su protocolo anterior o a su actual régimen con alta confianza.

## Referencias

1. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. 2015;22(5):564-578.
2. Hu FB, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Am J Cardiol*. 2002;90(1A):26F-29F.
3. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011;14(3):302-320.
4. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized control trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):959-968.
5. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013;74(4):391-392.

Conflicto de intereses: El Dr. Minkin reporta panel consultoría/asesoramiento para Shionogi, Pfizer, NovoNordisk, Vertical Pharmaceuticals u Nature's Way.

Mary Jane Minkin, MD, NCMP  
Clinical Professor  
Department of Obstetrics,  
Gynecology, and Reproductive  
Sciences  
Yale University School  
of Medicine  
New Haven, Connecticut

## Miomatosis, menopausia y TH

Una mujer posmenopáusica sana de 55 años con antecedentes de miomas uterinos y sin histerectomía previa inició terapia hormonal (TH, estradiol transdérmico con progesterona micronizada oral diaria) para síntomas severos de menopausia y tuvo una buena respuesta en la reducción de los síntomas vasomotores (SVM). Ella desea fuertemente continuar en TH, pero ha comenzado a tener el sangrado de supresión molesto. ¿Cuáles son las opciones de manejo para las mujeres con fibromas que tienen sangrado en TH?

### Comentario

No es una situación poco frecuente en la medicina clínica para la cual no hay abundantes pruebas de nivel I que nos guíen, pero permítanme tratar de razonar a través de cómo uno podría acercarse a tal paciente.

En realidad, existen dos preocupaciones principales: 1) la exclusión de cualquier patología orgánica concomitante grave, como la hiperplasia endometrial o el cáncer, y 2) si se excluye la preocupación por la patología, todavía nos queda la molestia y el inconveniente de la hemorragia, especialmente a la luz de la excelente reducción de SVMs.

Hay varias piezas de información que pueden ser extremadamente relevantes. En primer lugar, ¿cuánto tiempo lleva en el régimen improvisado de una forma combinada continua (estradiol transdérmico y progesterona oral)? Además, ¿en qué dosis se emplean estas preparaciones?

Sabemos de varios estudios de TH combinado continuo (ninguno cabeza a cabeza) que la incidencia de sangrado o manchas en los primeros 3 a 4 meses no es insignificante.

De hecho, un brazo de un ensayo reciente de una formulación de dosis baja de 0,45 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC) con 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona diariamente

dio como resultado una tasa aproximadamente de 20 a 25% de sangrado o manchado en cada uno de los cuatro alícuotas de tiempo de una semana.

Por lo tanto, en la práctica, cuando tenemos pacientes en cualquier forma de TH continuo combinado, les digo que si tienen algún sangrado en los primeros 3 meses, lo ignoren, que eso no es inusual; pero si persiste más allá de 3 meses, deben ponerse en contacto conmigo. Esto es para las pacientes si tienen o no fibromas.

Tengo la oportunidad de hacer ultrasonido transvaginal en prácticamente todas mis pacientes que inician TH; especialmente en casos como este estoy curiosa de ver si hay fibromas y la localización de estos, si hay un componente submucoso, si hay un endometrio bien visualizado y si la localización y/o el tamaño de este necesita una evaluación adecuada.

Sin embargo, a falta de factores de riesgo relacionados con la neoplasia endometrial (obesidad, nuliparidad, diabetes, etc.), no haría nada más invasivo (sonohisterografía o histeroscopia). Las mujeres en tratamiento combinado continuo no están protegidas contra el cáncer endometrial. Durante mucho tiempo se ha sabido que la adición de progestágeno simplemente trae el riesgo potencial de cáncer de endometrio hasta el nivel de no usuarias de la terapia con estrógenos, pero no a cero.

Si la hemorragia persiste más allá de 3 a 4 meses de un régimen combinado continuo, evaluaría absolutamente el endometrio para la patología orgánica.<sup>3</sup> Utilizo un acercamiento basado en ultrasonido usando ultrasonido transvaginal y la sonohisterografía por infusión de solución salina cuando sea necesario.

Si la evaluación del endometrio no revela patología y la paciente presenta una hemorragia disruptiva, el cambio de las dosis de estrógeno o de los tipos de progestágeno dependerá del grado de incomodidad de la hemorragia y del



temor de que el nuevo régimen no sea tan satisfactorio en aliviar sus su SVMs

Alternativamente, se podría considerar la nueva categoría de complejos de estrógenos SERM en los que la combinación de CEE 0,45 mg y 20 mg del modulador selectivo de receptores de estrógenos bazedoxifeno redujo el SVM de un promedio de más de diez SVMs por día a menos de tres y había un perfil hemorrágico indistinguible del placebo.<sup>4</sup>

## Referencias

1. Goldstein SR, Kagan R. Incidence of bleeding or spotting with a conjugated estrogen/bazedoxifene compound compared to conjugated estrogen/progestogen to placebo [abstract]. *Menopause*. 2015;22(12):1384. Abstract P-31.
2. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*.1995; 85(2):304-313.
3. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1): 168-176.
4. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):959-968.

Declaraciones: El Dr. Goldstein reporta consultoría y asesoría al panel de revisión para JDS Therapeutics, Pfizer, TherapeuticsMD, Cook OB/GYN, and Cooper surgical and speakers bureau for JDS Therapeutics and Pfizer.

## Acné en la edad mediana

Cuando una paciente de mediana edad se presenta con lo que parece ser el acné vulgar, lo primero que debemos hacer es determinar si se trata realmente de acné vulgaris tardío en oposición al acné persistente. Aproximadamente el 12% de las mujeres continúan teniendo acné vulgar persistente en sus cuarenta años. En cambio, solo el 3% de las mujeres de 35 a 45 años se presentan con el nuevo inicio de acné vulgar.

El verdadero acné -acné vulgar- debe distinguirse de otras condiciones acneiformes de la piel. El acné vulgar se presenta más comúnmente en la cara, luego en la parte superior de la espalda y en el pecho, debido a que se trata de una erupción folicular que involucra a la unidad pilosebácea, y estas áreas anatómicas contienen altas concentraciones de glándulas sebáceas.<sup>1</sup>

Las lesiones individuales de acné comienzan como comedones que pueden romperse, con la formación de pápulas, pústulas y quistes. El acné vulgar se distingue de otros tipos de condiciones acneiformes por la presencia simultánea de todas estas lesiones vistas juntas en la piel de una mujer.

Las mujeres que se presentan con acné de nueva aparición en la mediana edad pueden ser resistentes a las pautas de tratamiento recomendadas.<sup>2</sup> Esto debería alertar a uno para buscar las causas subyacentes de la aparición tardía del acné vulgar.

El órgano diana del acné vulgar, la glándula sebácea, es estimulado por los andrógenos, el factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1), la insulina y la hormona del crecimiento.

La nueva aparición del acné, con o sin acompañamiento de hirsutismo, seborrea y alopecia androgenética, no debe considerarse normal; debe considerarse la búsqueda de causas preexistentes o no diagnosticadas de hiperandrogenismo perimenopáusico o posmenopáusico de mediana edad.

Las causas potenciales del hiperandrogenismo incluyen el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío (CAH) y los tumores secretores de andrógenos<sup>3</sup>. Aunque el SOP tardío y el CAH de inicio tardío probablemente hubieran sido diagnosticados antes en la vida de una mujer, la terapia hormonal supresora podría conducir a un nuevo inicio o reaparición del acné vulgar en la mediana edad. Encontrar aumentos moderados en la testosterona (mayores de 40 ng/dL) en las mujeres de mediana edad más comúnmente es el resultado de descubrir condiciones preexistentes (SOP, CAH).

Además, la secreción de andrógenos ováricos en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas depende de la estimulación de la hormona luteinizante; después de la menopausia, los niveles de gonadotropina sustancialmente aumentados mantienen la secreción ovárica de andrógenos a pesar de la reducción sustancial del estradiol.

El síndrome de ovario poliquístico en mujeres premenopáusicas se asocia con síndrome metabólico y factores de riesgo de enfermedad coronaria (CAD). No está claro si hay una asociación entre el hiperandrogenismo y el riesgo de CAD de las mujeres posmenopáusicas.

No todo el acné ocurre en el ajuste del exceso del andrógeno. A pesar de los niveles relativamente normales de andrógenos, la sensibilidad del órgano final de las glándulas sebáceas de una mujer individual determinará si el cambio relativo en la proporción de andrógenos/estrógenos libres estimula la formación de acné.

La sensibilidad del órgano final es la capacidad genéticamente determinada (enzimas y receptores) de una unidad pilosebácea para responder a los andrógenos circulantes. Los niveles posmenopáusicos de testosterona solo rara vez superan los encontrados en la premenopausia; sin embargo, un exceso relativo de

andrógenos podría conducir a un nuevo acné vulgaris. Este exceso de andrógenos relativo después de la menopausia se amplifica adicionalmente por una disminución en la globulina de unión a hormonas sexuales y posterior aumento de andrógenos libres.

Cuando el acné de nueva aparición es repentino y acompañado de otros signos de virilización (clitoromegalia, profundización de la voz, aumento de la masa muscular, disminución del tamaño del seno), es importante descartar tumores suprarrenales u ováricos que secretan andrógenos, hipertecosis ovárica (HO) y administración exógena de andrógenos.

El rango normal de dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS) y testosterona varía con la edad. Dado que un rango normal de DHEAS es de 500 ng/dL a 2.500 ng/dL (18-244 g/dL para edades de 40-49 y <15-200 g/dL para edades de 50-59 y <15-157 mg/dL para edades 60 o más años) y de testosterona es de 20 ng/dL a 90 ng/dL, los tumores suprarrenales tienen niveles plasmáticos de DHEAS superiores a 8.000 ng/dL y testosterona total de 100 ng/dL a 140 ng/dL a más de 200 ng/dl. Los tumores ováricos secretores de andrógenos tienen niveles plasmáticos de DHEAS superiores a 700 ng/dl y niveles de testosterona totales mayores de 200 ng/dL.<sup>3,4</sup> (Estos niveles son ejemplos de lo que se encuentra en la literatura, pero los niveles pueden variar dependiendo del laboratorio en el que fueron procesados.)

La hipertecosis ovárica es un trastorno no neoplásico diagnosticado principalmente en mujeres posmenopáusicas, imitando las manifestaciones clínicas y la secuela metabólica de SOP. Se cree que está relacionado con niveles elevados de gonadotropina posmenopáusica.

Las mujeres con HO típicamente presentan un largo historial de hiperandrogenismo progresivo lento, que a menudo resulta en virilización. Tienen un nivel de testosterona en suero notablemente aumentado (mayor de 150 ng/dl) en ausencia de otros andrógenos elevados y altos niveles de gonadotropina. La mayoría de las mujeres con HO son resistentes a la insulina, con niveles elevados de insulina, que aumentan la producción de andrógenos ováricos. Tienden a ser obesas y están en mayor riesgo de diabetes

mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La aromatización periférica de la testosterona al estrógeno aumenta su riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer.<sup>5</sup>

La acromegalia causada por un adenoma hipofisario que secreta la hormona del crecimiento es infrecuente: puede presentarse con acné vulgaris de inicio reciente con o sin aumento en el tamaño de las manos y en el engrosamiento de los rasgos faciales.

La hormona del crecimiento estimula al hígado a producir IGF-1, que sensibiliza la glándula suprarrenal a la hormona adrenocorticotrópica y así producir más DHEAS. En el contexto clínico apropiado, los niveles plasmáticos de la hormona del crecimiento deben ser calculados y comparados con los valores normales de la edad de una mujer para diagnosticar la acromegalia. La resonancia magnética de la hipófisis debe hacerse cuando sea apropiado.

El aumento de peso y la dieta podrían inducir el acné vulgar en las mujeres premenopáusicas. Existe una conexión entre la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina y la hiperandrogenemia. Se ha demostrado claramente que la hiperinsulinemia promueve la síntesis de andrógenos ováricos independientemente de las gonadotropinas.

Existe una asociación entre el acné, el aumento del índice de masa corporal, la resistencia a la insulina, la carga glicémica y el consumo de leche desnatada. Se ha demostrado que las dietas con alto contenido glucémico y los alimentos que contienen leche descremada agravan el acné vulgar en las mujeres premenopáusicas.

Del mismo modo, en una mujer con una predisposición genética al síndrome metabólico, el aumento de peso con una elevación en la insulina y el IGF-1 podría desencadenar el acné vulgaris de nuevo inicio. Sin embargo, los estudios han demostrado que los aumentos en IGF-1 potencian la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales, y el IGF-1 directamente regula el crecimiento y la proliferación de las glándulas sebáceas y la producción de sebo. La gravedad del acné vulgar se correlaciona con el nivel de IGF-1.<sup>7</sup>

Varios fármacos como los andrógenos exógenos (testosterona, DHEAS, danazol), inhibidores de la aromatasasa, ciertos fármacos antiepilépticos (fenitoína), progestinas sintéticas (levonorgestrel), litio e isoniazida pueden inducir o exacerbar el acné vulgar.

Ciertos cosméticos, cuando se aplican a la piel, pueden inducir la formación de comedones y el acné vulgar. La mayoría de los cosméticos son ampliamente probados para comedogenicidad. El acné vulgar puede ser inducido por la fricción constante o frotamiento de la piel facial (acné mecánico). Se puede ver en los intérpretes de violín en el lado de la mandíbula o en los que usan las correas de la barbilla que se frota.

Para una mujer de mediana edad que presenta un acné de nueva aparición, es importante excluir varias causas: una anormalidad metabólica subyacente, fármacos, sensibilidad al órgano final, factores dietéticos y cosméticos. Cuando un paciente de mediana edad se presenta con acné de inicio tardío, sería prudente no asumir que el problema es solo la piel profunda.

## Referencias

1. Kaminer MS, Gilchrest BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(5 pt 3):S6-S14.
2. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-973.
3. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. *Med Clin North Am.* 2009;93(6):1161-1181.
4. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2):R79-R91.
5. Nagamani M, Hannigan EV, Dinh TV, Stuart CA. Hyperinsulinemia and stromal luteinization of the ovaries in postmenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(1):144-148.
6. Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(6):644-649.
7. Rahaman SM, De D, Handa S, et al. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):768-773.

Conflicto de intereses: El Dr. Epstein no tiene conflictos de intereses relevantes.

## ¿Se puede usar la terapia hormonal (TH) de manera segura en mujeres con historia de migraña con aura? ¿Cuál sería el régimen TH preferido en las mujeres con esta condición?

La migraña con aura (MA) representa alrededor del 20% al 30% de los ataques de dolor de cabeza pulsátil precedidos por síntomas neurológicos focales transitorios y progresivos (principalmente visuales, pero también sensitivos, afásicos o motores) que duran no más de una hora y se resuelven antes de que la migraña se presente.

Reconocer el aura en la práctica obstétrica-ginecológica es esencial, ya que los hitos reproductivos, especialmente el embarazo, y la manipulación con hormonas exógenas, es decir, los estrógenos, pueden ser factores causales (es decir, la contracepción hormonal agrava la MA en más de la mitad de los usuarios).

La migraña con aura por lo general se presenta antes de la edad de 40 años, debido a que los altos niveles de estrógeno parecen predisponer al aura modulando el umbral de propagación cortical de la depresión, el evento neurobiológico subyacente a la MA. Además, los estrógenos afectan el sistema vascular de muchas maneras, incluyendo la disfunción endotelial, el equilibrio hemostático y los factores neuroendocrinos y metabólicos, y sus fluctuaciones probablemente explican la asombrosa preponderancia de la migraña en las mujeres durante toda la vida.<sup>1</sup>

Con el avance de la edad, la incidencia generalmente disminuye y alrededor de dos tercios de las pacientes ya no tienen ningún tipo de migraña y sus fenómenos asociados a los 65 años. El diagnóstico de novo a los 40 años puede requerir investigación para excluir otras causas (ataques isquémicos transitorios, neoplasia, arteritis temporal, epilepsia, macroadenoma hipofisario). Sin embargo, durante una larga transición de la menopausia, la secreción estrogénica errática y la exposición estrogénica desequilibrada debido al ciclo anovulatorio y/o la deficiencia de progesterona pueden aumentar

la frecuencia y gravedad de la migraña o incluso iniciarla.

Además, la intensidad de los síntomas de la menopausia tales como sofocos, palpitaciones, sudores nocturnos, sueño perturbado y emociones negativas pueden contribuir a la carga de la migraña, explicando por qué la quinta década de la vida es extremadamente crítica para las primeras consultas. Siendo así, el clínico debe afrontar el desafío de la gestión farmacológica al mismo tiempo con síntomas relacionados con el estado hipoestrogénico de la menopausia y la migraña, en particular con el aura, que es sensible al medio estrogénico.

De hecho, la precaución es obligatoria en la prescripción de TH porque la MA es un marcador establecido de aproximadamente un doble riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (IS). El riesgo aumenta aún más en las mujeres menores de 45 años, que fuman y/o que usan anticonceptivos hormonales combinados. Incluso la edad más temprana de la menopausia y la alta frecuencia de los ataques del MA aumentan el riesgo de IS. Se han asociado migrañas con aura y accidente cerebrovascular hemorrágico, así como una mayor prevalencia y progresión de lesiones cerebrales silenciosas en mujeres.

Por el contrario, el estado de migraña no se ha asociado con tasas más rápidas de disminución cognitiva. Vale la pena mencionar que el mayor riesgo de IS en MA es más evidente en las mujeres jóvenes, probablemente porque tienen pocos o ningún factor de riesgo adicional, y la migraña es frecuente en la vida fértil, mientras que el accidente cerebrovascular es una enfermedad de los ancianos. Así, con el aumento de la edad, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales son predominantes en la conducción de la asociación entre MA e IS.

Por último, la hipótesis de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares sigue siendo cuestionable en las pacientes con migraña, y puede estar relacionada con su peculiar vulnerabilidad vascular en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y metabólico.

En el contexto de la medicina de la menopausia, no hay contraindicaciones absolutas para el uso de TH en mujeres sintomáticas con MA. En contra de los Criterios de Elegibilidad Médica de la Organización Mundial de la Salud contra el uso de la anticoncepción hormonal combinada en mujeres fértiles, un enfoque individualizado es la mejor práctica. Los médicos deben tener en cuenta el perfil cardiovascular y metabólico, así como la actividad de la enfermedad de la MA en la menopausia y más allá.

La terapia hormonal en pacientes perimenopáusicas con MA se ha asociado con un aumento de la gravedad del dolor y de las auras visuales. Por otra parte, las usuarias de estrógeno informaron un mayor uso de preparaciones antimigrañosas que las no usuarias, y el uso actual de TH se asoció con mayores tasas de migraña en comparación con ningún uso.

Prescribir la dosis efectiva más baja de estrógeno parece prevenir este efecto indeseado, teniendo en cuenta que si el aura comienza por primera vez en una mujer sin antecedentes de migraña, se necesita una consulta neurológica. Si el aura se vuelve más frecuente o comienza de nuevo después de un largo período de remisión en una paciente con migraña anterior, la indicación es reevaluar los factores de riesgo cardiovascular y metabólico y detener el estrógeno para la reevaluación clínica.

La pérdida de peso y los cambios en el estilo de vida son las indicaciones de primera línea para el manejo de las consecuencias a corto y largo plazo de la menopausia y pueden ser beneficiosas para la migraña. Las estrategias no hormonales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina) y el análogo del ácido gamma-aminobutírico (gabapentina), pueden utilizarse para el trata-

miento de los síntomas vasomotores, dependiendo de la eficacia de la prevención de la migraña.

En las mujeres no hysterectomizadas con MA que necesitan protección endometrial, la mejor opción TH debe tener como objetivos 1) estabilizar las fluctuaciones estrogénicas, 2) evitar la «retirada de estrógenos» y 3) lograr la amenorrea usando regímenes continuos combinados de estrógeno-progestina. Las mujeres hysterectomizadas pueden usar estrógenos solos.

El estrógeno preferido es el estradiol transdérmico bio idéntico (parches, geles), que proporciona niveles de estrógeno más fisiológicos y evita el metabolismo hepático de «primera pasada». Su bajo efecto metabólico y trombótico es relevante no solo para el manejo clínico de MA, sino también para el mayor riesgo cardiovascular y cerebrovascular de estas mujeres posmenopáusicas. Para la seguridad se prefieren progestinas con poco efecto metabólico o progesterona bio idéntica micronizada. El sistema intrauterino de levonorgestrel también puede usarse como un componente progestágeno continuo de TH.

El uso de la terapia hormonal en mujeres con MA es posible y seguro adaptando la mejor combinación de estrógeno-progestina a la dosis más baja para controlar los síntomas de la menopausia de manera eficaz y para contener la discapacidad de la MA y el potencial riesgo asociado.

## Referencias

1. Nappi RE, Berga SL. Migraine and reproductive life. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:303-322.
2. MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas.* 2012;71(1):79-82.
3. Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia.* 2015;35(2):165-181.
4. Ibrahim K, Couturier EG, Maassen VanDenBrink A. Migraine and perimenopause. *Maturitas.* 2014;78(4):277-280.
5. Nappi RE, Sances G, Detaddei S, Ornati A, Chiovato L, Polatti F. Hormonal management of migraine at menopause. *Menopause Int.* 2009;15(2):82-86.

Rossella E Nappi, MD, PhD  
Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología,  
Centro de Investigación de Medicina Reproductiva.  
Jefe, Endocrinología Ginecológica y Menopausia.  
Departamento de Clínica, Quirúrgica, Diagnóstico  
y Ciencias Pediátricas. Fundación IRCCS S. Matteo  
Universidad de Pavia, Italia

### **Conflicto de intereses**

El Dr. Nappi reporta relaciones financieras (conferencias, miembro de consejos asesores y/o consultores de Bayer HealthCare AG, Gedeon Richter, Merck Sharpe and Dohme, Pfizer, Shionogi y TEVA).

## Neoplasia intraepitelial de cérvix

Una mujer de 45 años de edad ha sido tratada hace 5 años por neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 2/3. Ella está cuestionando su riesgo de recurrencia, su riesgo de enfermedad por VPH en otras regiones, y el beneficio de ser vacunada. ¿O es demasiado tarde?

Su pregunta es importante, porque la prevención en este grupo de edad sigue siendo muy relevante. Sabemos que las mujeres maduras seguirán siendo sexualmente activas y que sigue existiendo el riesgo de contraer el virus del papiloma humano (VPH).

De hecho, el riesgo acumulado de infección por VPH en una mujer aumenta con el tiempo, independientemente de la edad. Además, se ha demostrado que la prevalencia del VPH tiene una distribución de edad bimodal, con un segundo pico de prevalencia en mujeres mayores de 50 años.

¿Las mujeres sexualmente activas se beneficiarán de la vacunación contra el VPH? ¿Las mujeres tratadas por una infección previa por VPH y/o una enfermedad cervical o genital relacionada con el VPH se beneficiarán con la vacunación contra el VPH? Estas cuestiones fueron preguntadas y respondidas recientemente por la Sociedad de Ginecología del Grupo de Oncología de Canadá en una revisión publicada a finales de 2015.<sup>1</sup>

Según la Comisión Asesora Nacional de Inmunización (NACI) del Canadá, las mujeres que son sexualmente activas, incluyendo aquellas con cáncer cervical, enfermedad anogenital o infección conocida por VPH, se beneficiarán de la vacunación contra el VPH<sup>2</sup>.

Sabemos que la probabilidad de estar expuestos a más de un tipo de VPH es baja, y las vacunas actuales ofrecen protección hasta para 9 tipos de VPH. Además, los anticuerpos contra el VPH no siempre se desarrollan de manera oportuna después de una infección natural; por lo tanto, incluso con una exposición previa, la infección natural no garantiza la protección.<sup>3</sup> Baste decir que es muy posible que se vuelva a infectar.

En grandes ensayos controlados y aleatorios, tanto las vacunas bivalentes como las tetravalentes demostraron eficacia en la prevención de enfermedades relacionadas con los tipos de VPH a las que las mujeres habían sido previamente expuestas (medida por la seropositividad basal).<sup>3-5</sup>

Las vacunas también fueron eficaces en la prevención de la enfermedad recurrente relacionada con el VPH en mujeres con infección o enfermedad previa del VPH (CIN o verrugas anogenitales)<sup>6</sup>. Por lo tanto, los resultados sugieren que las mujeres con infección y/o tratamiento previos todavía se benefician de la vacunación.

La eficacia de la vacuna se ha demostrado en los siguientes grupos:

- Mujeres hasta los 45 años de edad, sin restricción para los compañeros de por vida (más del 85% de reducción de la enfermedad).<sup>5</sup>
- Mujeres con evidencia de infección previa. En ensayos clínicos cruciales, los receptores de vacunas tuvieron una reducción de hasta el 100% de la enfermedad causada por el mismo tipo de VPH.<sup>3</sup>
- Mujeres con antecedentes de enfermedad previa:
  - Las mujeres que fueron vacunadas y luego sometidas a cirugía cervical tuvieron un 64,9% menos de probabilidades de desarrollar una enfermedad posterior de NIC 2 o peor.<sup>6</sup>
  - Las mujeres que fueron vacunadas después del procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP).

La CIN 2/3 tuvo una reducción de aproximadamente el 66% en la enfermedad recurrente.

Kang y sus colegas investigaron el beneficio de la vacunación después del tratamiento en 737 mujeres de entre 20 y 45 años.<sup>7</sup> Los resultados



indicaron que la inmunización con la vacuna tetravalente post-LEEP redujo la recurrencia de CIN 2/3. Por otra parte, se encontró que el riesgo de recidiva fue mayor para las mujeres que no fueron vacunadas (hazard ratio [HR], 2,840, P <0,01), con compromiso de margen cónico (HR, 4,869; P <0,01), o tenían una afección endocervical positiva (HR, 3,102; P = 0,01).

En ningún estudio se observaron diferencias con respecto a la edad, anormalidades citológicas previas y grado CIN en el momento de la LEEP entre las mujeres que tenían o no tenían enfermedad recurrente.

¿Qué podemos concluir como practicantes de los diversos estudios?

Aunque los estudios y la aprobación de las vacunas se limitan a los 45 años, las directrices canadienses (NACI) no establecen límite de edad superior para la vacunación. Esto puede ser visto como una decisión fuera de la etiqueta para el paciente de más edad y su cuidador. Hay datos para apoyar un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad en una cohorte vacunada. También hay datos que apoyan una disminución del riesgo de enfermedad en otros lugares (por ejemplo, vaginal, vulvar, etc.) en mujeres que han tenido cáncer de cuello uterino y que luego han sido vacunadas.

Aunque aún no tenemos suficientes datos para entender por qué algunas mujeres limpian el virus oncogénico fácilmente y otras están cargadas de persistencia, sabemos que la persistencia puede conducir a la enfermedad. Por lo tanto, se entiende que una paciente con enfermedad en el cuello del útero ha demostrado que está en riesgo de persistencia del VPH y, por lo tanto, puede beneficiarse de la vacunación con el fin de disminuir su riesgo de enfermedad recurrente (en el cuello del útero, así como en una nueva ubicación). Esto garantiza nuestra atención y discusión con la paciente para que ella pueda ser consciente de las opciones y tomar una decisión informada.

## Referencias

1. The Society of Gynecologic Oncology of Canada. *Contemporary Clinical Questions on HPV-Related Diseases and Vaccination*. 2nd ed (abridged). Ottawa, Ontario, Canada: The

Society of Gynecologic Oncology of Canada; 2015. <https://g-o-c.org/publications/contemporary-clinical-questions-in-hpv-related-diseases-and-vaccination>.

2. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine: an Advisory Committee statement. *Can Commun Dis Rep*. 2007;33(ACS-2):1-31.
3. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009;5(10):696-704.
4. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28-37.
5. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al; VIVIANE Study Group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*. 2014;384(9961): 2213-2227.
6. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344:e1401.

Vivien Brown, MDCM, CCFP,  
FCFP, NCMP  
Assistant Professor  
University of Toronto  
Department of Family  
and Community Medicine  
Vice President of Medisys  
Health Group Board Member of Immunize  
Canada  
Toronto, Ontario

## Conflicto de intereses

El Dr. Brown reporta ser consultor de consejos asesores, miembro de paneles revisores o del grupo de conferencistas de Merck, Bayer, Novartis, NovoNordisk, GlaxoSmithKline y Pfizer.

## Nota sobre la vacunación contra el VPH de parte del director ejecutivo del NAMS

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos rechazó la solicitud de Merck de comercializar su vacuna contra el VPH, Gardasil, a mujeres estadounidenses de entre 27 y 45 años.

Los datos del ensayo cuadrivalente de la vacuna contra el VPH indicaron que la eficacia de la vacuna en el análisis por protocolo era alta, indicando que algunas mujeres podrían beneficiarse de la vacunación.<sup>1</sup> Sin embargo, todavía no se han identificado grupos específicos o mujeres adultas individuales que sea posible que pudieran beneficiarse de la vacunación, porque

la mayoría de las mujeres limpian su infección por VPH, y más de la mitad de las mujeres con infección por VPH desarrollaron una respuesta de anticuerpos. La elección individual podría sugerir que es selectivamente apropiado discutirlo con la paciente u ofrecérsela.

### Referencia

1. Grant LA, Dunne EF, Chesson H, Markowitz LE. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccination of mid-adult women in the United States. *Vaccine*. 2011;29(13):2365-2370.

## Nivel de corte sérico de 25-hidroxivitamina D para medidas funcionales de los huesos en la osteoporosis posmenopáusica.

### *Serum 25-hydroxyvitamin D cutoffs for functional bone measures in postmenopausal osteoporosis.*

LEE DY, JEE JH, CHO YY, JANG JY, YU TY, KIM TH, HONG YJ, HONG WJ, JIN SM, HUR KY, KIM JH, ET AL.

*Osteoporos Int.* 2017 Feb 10. doi: 10.1007/s00198-016-3892-0. [Epub ahead of print]

Introducción: No hay consenso sobre la concentración mínima de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] en suero necesaria para mantener la salud ósea. El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre el 25 (OH) D medido a través de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS / MS), que es el patrón de oro actual, y los marcadores bioquímicos de recambio óseo, PTH y densitometría mineral ósea (DMO).

Se investigaron los registros médicos de 750 mujeres posmenopáusicas recién diagnosticadas con osteoporosis u osteopenia en el Centro Médico Samsung entre 2009 y 2014. Los sujetos se dividieron en cuatro grupos según la concentración sérica de 25 (OH) D: <10, 10-20, 20-30 y  $\geq$ 30 ng/mL. Se compararon las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina específica de hueso (BS-ALP), el telopéptido de reticulación carboxi-terminal de colágeno

tipo 1 (CTx), PTH intacta (PTH) y DMO entre los cuatro grupos usando análisis de covarianza. Los umbrales de 25 (OH) D fueron evaluados utilizando gráficos parcelados y localmente gráficos ponderados de regresión (LOESS).

La 25 (OH) D se correlacionó negativamente con el suero BS-ALP, CTx e iPTH. Solo el cuello del fémur y la DMO del fémur total tuvieron relaciones positivas significativas con 25 (OH) D. Se estimaron valores de corte de 11,9 y 9,7 ng/mL a partir de los gráficos del cuello del fémur y la DMO del fémur total, respectivamente. Para iPTH, el gráfico de LOESS mostró una fuerte disminución a una concentración sérica de 25 (OH) D de aproximadamente 20 ng/mL, seguida de una meseta.

Según este estudio, una concentración de 25 (OH) D en suero de 20 ng/mL, en lugar de 30 ng/mL, fue adecuada para la salud ósea.

## Prevalencia de fracturas de la columna vertebral en una muestra nacionalmente representativa de mujeres y hombres estadounidenses mayores de 40 años: resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 2013-2014.

*Spine fracture prevalence in a nationally representative sample of US women and men aged ≥40 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014.*

COSMAN F, KREGG JH, LOOKER AC, SCHOUSBOE JT, FAN B, SARAFRAZI ISFAHANI N, SHEPHERD JA, KROHN KD, ET AL.

*Osteoporos Int.* 2017 Feb 7. doi: 10.1007/s00198-017-3948-9. [Epub ahead of print]

La prevalencia de fractura de columna es similar en hombres y mujeres, aumentando de menos del 5% en aquellos menores de 60 años a 11% en los de 70 a 79 años, y 18% en los de 80 o más años. La prevalencia fue mayor con la edad, menor densidad mineral ósea (DMO), y en aquellos que cumplían los criterios para la imagen de la columna vertebral. La mayoría de los sujetos con fracturas de columna no eran conscientes de ello.

Las fracturas de la columna vertebral tienen un significado médico importante, pero rara vez se reconocen. Este estudio recogió datos nacionales contemporáneos representativos de la fractura de la columna vertebral.

Se trató de un análisis transversal de 3330 adultos estadounidenses mayores de 40 años que participaron en la NHANES 2013-2014 con resultado evaluable de fracturas vertebrales (VFA). El VFA se clasificó mediante medición semicuantitativa, BMD y un cuestionario de osteoporosis.

La prevalencia general de fractura de columna fue del 5,4% y similar en hombres y mujeres. La prevalencia aumentó con la edad de menos del 5% en aquellos menores de 60 años a 11% en los de 70 a 79 y 18% en los de 80 o más años. Las fracturas fueron más comunes en blancos no hispanos y en personas con menor índice de masa corporal y DMO. Entre los sujetos con

fractura de la columna vertebral, el 26% cumplió con los criterios de DMO para la osteoporosis. La prevalencia fue mayor en los sujetos que cumplieron con los criterios de la National Osteoporosis Foundation (NOF) para la imagen de la columna vertebral (14 vs. 4,7%,  $P < 0,001$ ). Solo el 8% de las personas con una fractura de la columna vertebral diagnosticada por VFA tuvo una fractura autoinformada, y entre quienes se autorreportaron una fractura de la columna vertebral, solo el 21% fueron diagnosticados con fractura por VFA.

Se concluye que la prevalencia de fracturas de columna es similar en mujeres y hombres y aumenta con la edad y menor DMO, aunque la mayoría de los sujetos con fractura de columna no cumplen con los criterios de DMO para la osteoporosis. Dado que la mayoría de los individuos (más del 90%) no eran conscientes de sus fracturas de columna vertebral, la imagen de la columna vertebral lateral es necesaria para identificar a estas mujeres y hombres. La prevalencia de fracturas de la columna vertebral fue tres veces mayor en individuos que cumplían con los criterios de NOF para la imagen de la columna vertebral (~ 1 en 7 sometidos a VFA). La identificación de fracturas de la columna vertebral como parte de la evaluación integral del riesgo puede mejorar la toma de decisiones clínicas.

## Función autonómica cardíaca y sofocos entre mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

### *Cardiac autonomic function and hot flashes among perimenopausal and postmenopausal women*

GIBSON CJ, MENDES WB, SCHEMBRI M, GRADY D, HUANG AJ.

*Menopause.* 2017 Feb 6. doi: 10.1097/GME.0000000000000843. [Epub ahead of print]

Las anomalías en la función autonómica se postulan para desempeñar un papel fisiopatológico en los fogajes de la menopausia. Se examinaron las relaciones entre la actividad autonómica cardíaca en reposo y los sofocos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Se evaluó la función autonómica al inicio y 12 semanas entre las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas (n = 121, edad media 53 años) en un ensayo aleatorio de respiración de ritmo lento para sofocos. El período de preyección (PEP), un marcador de activación simpática, se midió con cardiografía de impedancia. La arritmia sinusal respiratoria (RSA), un marcador de activación parasimpática, se midió con electrocardiografía. Las participantes informaron la frecuencia y la gravedad de los fogajes en los diarios de síntomas de 7 días. Se utilizó el análisis de los modelos de covarianza para relacionar la función autonómica y la frecuencia y severidad de los fogajes en la línea de base y relacionar los cambios en la función autonómica con los cambios en la frecuencia y

severidad de los fogajes durante 12 semanas, ajustándose a la edad, índice de masa corporal y asignación de intervención.

La PEP no se asoció con la frecuencia o severidad de los fogajes en la línea de base ni durante más de 12 semanas ( $P > 0,05$  para todos). Por el contrario, hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de fogajes moderados a severos con RSA mayor al inicio ( $\beta = 0,43$ ,  $P = 0,06$ ), y una asociación positiva entre el cambio en RSA y el cambio en la frecuencia de fogajes de moderada a intensa durante 12 semanas ( $\beta = 0,63$ ,  $P = 0,04$ ).

Se plantea que entre las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con fogajes, las variaciones en la frecuencia y severidad de los fogajes no fueron explicadas por las variaciones en la activación simpática en reposo. La mayor activación parasimpática se asoció con más frecuentes fogajes moderados a severos, lo que puede reflejar una mayor sensibilidad a la percepción de sofocos.

## Pérdida intencional de peso y riesgo de cáncer endometrial

### *Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk*

LUO J, CHLEBOWSKI RT, HENDRYX M, ROHAN T, WACTAWSKI-WENDE J, THOMSON CA, FELIX AS, CHEN C, ET AL.

*J Clin Oncol.* 2017 Feb 6;JCO2016705822. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5822. [Epub ahead of print]

Aunque la obesidad es un factor de riesgo de cáncer endometrial establecido, la información sobre la influencia de la pérdida de peso en el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas es limitada. Por lo tanto, evaluamos las asociaciones entre el cambio de peso por intencionalidad con el cáncer de endometrio en el estudio observacional Women Health Initiative (WHI).

Las mujeres posmenopáusicas (N = 36,794) con edades de 50 a 79 años en el reclutamiento del WHI tenían sus pesos corporales medidos e índices de masa corporal calculados al inicio y al año 3. El cambio de peso durante ese período se clasificó de la siguiente manera: pérdida (5%), cambio ( $\geq 5\%$ ) y ganancia ( $\geq 5\%$ ). La intencionalidad de la pérdida de peso se evaluó a través del autoinforme al año 3; el cambio se caracterizó como intencional o no intencional. Durante los siguientes 11,4 años (media) de seguimiento, 566 casos de cáncer endometrial incidente fueron confirmados por revisión de expediente médico. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales multidi-

mensionales de Cox para evaluar las relaciones entre el cambio de peso y la incidencia de cáncer de endometrio (relaciones de riesgo [HRs] e IC del 95%).

En los análisis multivariados, en comparación con las mujeres con peso estable ( $\pm 5\%$ ), las mujeres con pérdida de peso tuvieron un riesgo significativamente menor de cáncer de endometrio (HR, 0,71; IC del 95%: 0,54 a 0,95). La asociación fue más fuerte entre las mujeres obesas con pérdida intencional de peso (HR, 0,44; IC del 95%, 0,25 a 0,78). El aumento de peso ( $\geq 10$  libras) se asoció con un mayor riesgo de cáncer de endometrio que el peso estable, especialmente entre las mujeres que nunca habían usado hormonas.

Por lo tanto, la pérdida de peso intencional en mujeres posmenopáusicas se asocia con un menor riesgo de cáncer de endometrio, especialmente entre las mujeres con obesidad. Estos hallazgos deben motivar programas para la pérdida de peso en las mujeres posmenopáusicas obesas.

## Morbilidad psiquiátrica en mujeres perimenopáusicas

### *Psychiatric morbidity in perimenopausal women.*

JAGTAP BL, PRASAD BS, CHAUDHURY S.

*Ind Psychiatry J.* 2016 Jan-Jun;25(1):86-92. doi: 10.4103/0972-6748.196056.

Se señala que las mujeres en período perimenopáusicas son vulnerables a trastornos psiquiátricos.

Se trata de evaluar la morbilidad psiquiátrica en mujeres perimenopáusicas de 45 a 55 años.

Este estudio transversal, observacional, basado en el hospital, se llevó a cabo en el Departamento de Psiquiatría en un hospital de atención terciaria adjunto a un colegio de medicina. La muestra del estudio consistió en mujeres consecutivas en la perimenopausia diagnosticadas por un ginecólogo y consentimiento informado por escrito para su inclusión en el estudio. Las mujeres con un historial previo de enfermedades psiquiátricas, con una enfermedad médica importante, o que se habían sometido a la menopausia quirúrgica fueron excluidas del estudio. Todas las mujeres fueron evaluadas con un breve cuestionario para la recogida de información demográfica y clínica y la Mini

International Neuropsychiatric Interview para evaluar los trastornos psiquiátricos.

De las 108 mujeres en perimenopausia incluidas en el estudio, el 31% tenía trastorno depresivo, el 7% tenía ansiedad, mientras que el 5% tenía trastorno depresivo con características de ansiedad. La morbilidad psiquiátrica fue significativamente mayor en las mujeres con menor escolaridad, de origen rural, con antecedentes de enfermedad psiquiátrica en la familia, edad posterior de la menarquía y en la etapa tardía de la perimenopausia.

Las mujeres en la perimenopausia afectadas por morbilidad psiquiátrica fueron diagnosticadas con mayor frecuencia de depresión. Como la perimenopausia es un momento de vulnerabilidad en las mujeres, la atención a los signos y síntomas de la depresión puede ser necesaria para que puedan llevar una vida más productiva.

## Asociación entre baja masa magra y baja densidad mineral ósea en 653 mujeres con fractura de cadera: ¿define la masa baja en masa magra?

### *Association between low lean mass and low bone mineral density in 653 women with hip fracture: does the definition of low lean mass matter?*

DI MONACO M, CASTIGLIONI C, DI MONACO R, TAPPERO R.

*Aging Clin Exp Res.* 2017 Feb 3. doi: 10.1007/s40520-017-0724-9. [Epub ahead of print]

La pérdida de músculo y masa ósea produce fracturas de fragilidad con mayor riesgo de discapacidad, mala calidad de vida y muerte. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la masa magra apendicular baja (aLM) definida de acuerdo a diferentes criterios y la baja densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres con fractura de cadera.

Seiscientas cincuenta y tres mujeres ingresadas en el hospital de rehabilitación fueron sometidas a absorciometría de rayos X de energía dual  $19,1 \pm 4,1$  (media  $\pm$  DE) días después de la ocurrencia de fracturas de cadera. Se identificó un aLM baja según la definición de Baumgartner (aLM/altura<sup>2</sup> menos de dos desviaciones estándar por debajo de la media del grupo de referencia joven) o FNIH: aLM <15,02 kg o aLM ajustada para el índice de masa corporal (IMC) <0,512. Se diagnosticó una DMO baja con una puntuación T <-2,5 en el cuello femoral no fracturado.

Utilizando la definición de Baumgartner, la asociación entre baja aLM/altura<sup>2</sup> y baja DMO fue significativa:  $\chi^2$  (1, n = 653) = 8,52 (p = 0,004), pero fue borrada por ajustes de edad y masa grasa. Utilizando la definición de la FNIH, la asociación entre el bajo aLM y la baja DMO fue significativa:  $\chi^2$  (1, n = 653) = 42,5 (p < 0,001), y se confirmó después del ajuste por edad y masa grasa (p < 0,001). Con la definición de la FNIH basada en la relación aLM/IMC, la asociación entre baja relación aLM/IMC y baja DMO no fue significativa:  $\chi^2$  (1, n = 653) = 0,003 (p = 0,957).

Conclusiones: La asociación entre baja aLM y baja DMO en mujeres con fractura de cadera depende dramáticamente de la definición adoptada de baja aLM. El umbral FNIH para aLM (<15,02 kg) surge como una herramienta útil para identificar mujeres con daño de la unidad músculo-hueso.



# CONGRESOS

## CONGRESOS DE OBSTETRICIA Y 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

### **7<sup>TH</sup> 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

### **9<sup>TH</sup> 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

**7TH IVI INTERNATIONAL CONGRESS**

del 11 al 13 de mayo de 2017

Bilbao, España

**6.ª REUNIÓN NACIONAL GRUPOS DE INTERÉS SEF SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE FERTILIDAD**

del 26 al 27 de mayo de 2017

Pamplona, España

**IX CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA.  
VI ENCUENTRO DE ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL**

del 03 al 09 de junio de 2017

Quito, Ecuador

**JORNADA INTERNACIONAL DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

del 08 al 10 de junio de 2017

Lima, Perú

**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

**II CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA LAPAROSCÓPICA**

del 24 al 26 de agosto de 2017

Lima, Perú

**FETAL AND WOMEN\\'S IMAGING 2017:**

**ADVANCED OB-GYN ULTRASOUND**

del 08 al 10 de septiembre de 2017

Seattle, Washington, Estados Unidos

**BREAST ULTRASOUND WITH TOM STAVROS**

del 14 al 17 de septiembre de 2017

Arlington, Virginia (Washington DC), Estados Unidos

**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

## **CONGRESOS DE GERIATRÍA**

### **GERIATRIC MEDICINE LIVE COURSE**

del 04 al 07 de octubre de 2017  
Myrtle Beach, Estados Unidos

### **V CONGRESO SOCIEDAD VALENCIANA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA**

del 10 al 11 de febrero de 2017  
Valencia, España

### **CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

24th European Congress on Obesity - ECO2017  
del 17 al 20 de mayo de 2017  
Porto, Portugal

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

del 18 al 20 de mayo de 2017  
Valladolid, España

### **19TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY**

del 20 al 23 de mayo de 2017  
Lisboa, Portugal

### **ESSO COURSE ON SURGICAL GERIATRIC ONCOLOGY**

del 21 al 23 de septiembre de 2017  
Krakow, Polonia

### **GERIATRIC MEDICINE LIVE COURSE**

del 04 al 07 de octubre de 2017  
Myrtle Beach, Estados Unidos

## CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

### VIII WORKSHOP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS (SEPYP)

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

### XIII REUNIÓN OSTEOPOROSIS

24 de febrero de 2017  
Madrid, España

### 9<sup>TH</sup> 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

### 4<sup>TH</sup> 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

### CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

del 16 al 19 de abril de 2017  
Caracas, Venezuela

### FLEG 2017, 3.<sup>ER</sup> CONGRESO INTERNACIONAL DE LA FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

del 04 al 06 de mayo de 2017  
Santiago de Chile, Chile

### 24<sup>TH</sup> EUROPEAN CONGRESS ON OBESITY - ECO2017

del 17 al 20 de mayo de 2017  
Porto, Portugal

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

del 18 al 20 de mayo de 2017  
Valladolid, España

**19TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY**

del 20 al 23 de mayo de 2017

Lisboa, Portugal

**IUNS 21<sup>ST</sup> ICN INTERNATIONAL CONGRESS OF NUTRITION**

del 15 al 20 de octubre de 2017

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**IV CONGRESO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA,**

**Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA SLAGHNP-ECU 2017**

del 31 de mayo al 03 de junio de 2017

Quito, Ecuador

**II JORNADAS DE TERAPIA ISCI AVANZADA (BOMBAS DE INSULINA)**

del 02 al 03 de junio de 2017

Madrid, España

**9.<sup>AS</sup> JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN DIABETES**

del 29 al 30 de junio de 2017

Córdoba, Argentina

**CÓMO MEJORAR LA SALUD MENTAL Y FÍSICA**

**DESDE LA PSICOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN**

del 19 al 21 de julio de 2017

Águilas. Murcia, España

**XVII CONGRESO COLOMBIANO DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

**1.º INTERNACIONAL E INTERDISCIPLINARIO**

del 09 al 12 de agosto de 2017

Bogotá, Colombia

**39TH ESPEN CONGRESS 2017**

del 09 al 12 de septiembre de 2017

THE HAGUE, Países Bajos

**53RD EASD ANNUAL MEETING 2017**

del 11 al 15 de septiembre de 2017

Lisboa, Portugal 12

**IUNS 21<sup>ST</sup> ICN INTERNATIONAL CONGRESS OF NUTRITION**

del 15 al 20 de octubre de 2017

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

# SUSCRÍBASE AHORA



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

---

## REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA ORDEN DE SUSCRIPCIÓN

Año 2017 (incluye último número del 2016)

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



Nombre : \_\_\_\_\_

Dirección : \_\_\_\_\_

Ciudad : \_\_\_\_\_

País : \_\_\_\_\_

Teléfono : \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

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

Suscripción on-line: [www.encolombia.com/comite.htm](http://www.encolombia.com/comite.htm)

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