



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 23 No. 3

JULIO - SEPTIEMBRE 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. 3 - 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 NACIONAL**  
**Asociación Colombiana de Menopausia (2017-2019)**

Frank José Ospina Morales, MD - Presidente  
Samuel Cantillo Villar, MD - Secretario  
Camilo Rueda Beltz, MD - Fiscal  
Beatriz Sierra Londoño, MD - Vocal

Rodrigo Henao Flórez, MD - Vicepresidente  
Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Tesorera  
María Cecilia Arturo Rojas, MD - Vocal Martha  
Lucía Marrugo Flórez, MD - Vocal

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo Bogotá**

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

**Capítulo de Antioquia**

Frank José Ospina Morales, MD - Presidente  
María Cristina Betancur Hernández, MD - Vicepresidente  
Gloria Stella Penagos Velásquez, MD - Secretaria  
Néstor Oswaldo Villota Cadena - Tesorero  
Beatriz Sierra Londoño, MD - Vocal  
Gildardo Gallego Noreña - Vocal  
Jorge Alberto Tirado Mejía - Vocal  
Carlos Eduardo Moncada Aristizabal - Fiscal

**Periodo 2016 - 2018**

**Capítulo de Bolívar**

Janire Buevas Caparoso, MD - Presidente  
Julio Faciolince Camargo, MD - Vicepresidente  
Mónica De la Osa, MD - Secretaria  
Samuel Cantillo Villar, MD - Tesorero  
Jaime Barrios Amaya, MD - Fiscal  
Irina Sequeda Lujan, MD - Vocal  
Sandra Mogollon Saker, MD - Vocal  
Orlando Junior Bustillo, MD - Vocal

**Capítulo Valle del Cauca**

Hoover Orlando Canaval Erazo, MD - Presidente  
María Cecilia Arturo Rojas, MD - Vicepresidente  
Támara Stella Cantillo Hernández, MD - Secretaria  
Sandra Patricia Alfaro Barragán, MD - Tesorera  
Ruby Cecilia Casas, MD - Fiscal  
Oscar José Arana Navarro, MD - Vocal  
Farid Amashta Hissami, MD - Vocal

**Capítulo Eje Cafetero**

Franklin José Espitia De La Hoz, MD - Presidente  
Eduardo Rodrigo Henao Florez, MD - Vicepresidente  
Leonardo Gonzales, MD - Secretario  
Cesar Grajales, MD - Tesorero  
María del Pilar Arango Arango, MD - Vocal  
Luis Miguel Jimenez, MD - Vocal  
Héctor Jaime Hurtado Bedoya, MD - Fiscal

**Capítulo del Atlántico**

Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - Presidente  
Ricardo Torrens González, MD - Vice Presidente  
Paola Royo Peña, MD - Secretaria  
Álvaro González Rubio, MD - Fiscal  
Mario Martínez Velez, MD - Vocal  
Alfredo Gómez Méndez, MD - Vocal

**Capítulo de Nariño**

Andrés Ricaurte Sossa, MD - Presidente  
José Mauricio Caicedo Portilla, MD - Vicepresidente  
Martha Andrea Paredes Delgado, MD - Secretaria  
Ana Lucía Guevara Martínez, MD - Tesorera  
Victor Evelio Suárez, MD - Fiscal  
Eduardo Julián Benavides Arcos, MD - Vocal

**Capítulo de Norte de Santander**

Carlos Eduardo Gómez Franco, MD - Presidente  
Orlando Villamizar, MD - Vicepresidente  
Zully Espinel, MD - Secretaria  
Carlos Saieh, MD - Tesorero  
María Amparo Martínez, MD - Fiscal  
Álvaro Granados, MD - Vocal  
José Manuel Pinzón, MD - Vocal

**Capítulo de Santander**

Sergio Augusto Alvernia González, MD - Presidente  
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Vicepresidente  
Irma Moreno Hernández, MD - Secretaria  
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera  
Oscar Gómez León, MD - Fiscal  
Martín Bernardo Mejía Carreño, MD - Vocal  
Rocío Guarín Serrano, MD - Vocal

---

**Armada digital, impresión y acabados**

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

Correo electrónico:

grafwebgerencia@gmail.com

Bogotá, D. C., Colombia

# Revista Colombiana de Menopausia

## Indicaciones a los autores

1. La **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.  
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.  
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827, Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.  
Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.  
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.  
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
  - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Jones HR, Siekert RG, Geraci JE.** Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
  - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Fenichel O.** Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
  - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Drayer**
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.  
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se numeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.  
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.  
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.  
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, estas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo «Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas».

---

# CONTENIDO

---

## EDITORIAL INVITADO

### Día Mundial de la Menopausia

Frank José Ospina Morales, MD

---

## ARTICULO DE REVISIÓN

### Hiperplasia suprarrenal congénita: Deficiencia de 21a-hidroxilasa. A propósito de un caso

Gustavo Gómez Tabares, Alejandra Vélez

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Posición NAMS 2017. Parte I

### La declaración de posición de terapia hormonal de 2017 de The North American Society de la Menopausia

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

### Declaración de posición de la terapia hormonal NAMS 2017

### La terapia hormonal tiene muchos efectos favorables en las mujeres recientemente menopáusicas

### Hallazgos iniciales del estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

### USPSTF busca comentarios sobre el proyecto de recomendación con respecto a la terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones crónicas

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

Migraña y estrogénos

Insuficiencia ovárica prematura (IOP)

Uso de testosterona

Citología. Virus del papiloma

Síndrome genitourinario menopáusico

Densidad Mamaria. Imágenes diagnósticas

---

---

## PERLAS

Nueva guía sobre el manejo de los síntomas de la menopausia en sobrevivientes de cáncer de mama

---

## CONGRESOS

---

### Foto de portada:

En diferentes grados, muchos de nosotros somos híbridos biológicos en un continuo masculino-femenino. Los investigadores encontraron células XY en una mujer de 94 años y los cirujanos descubrieron un útero en un hombre de 70 años, padre de cuatro hijos. La nueva evidencia sugiere que el cerebro consiste en un «mosaico» de tipos celulares, algunos más yin, otros más yang a lo largo de la escala.

*BSIP Getty Images*

## Día Mundial de la Menopausia

El 18 de octubre fue consagrado por un acuerdo entre la IMS, (International Menopause Society) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), como día Mundial de la Menopausia. Este año estamos cumpliendo 17 años de dicho acuerdo, que tiene como objeto primordial crear conciencia sobre la importancia de la evaluación de la salud de las mujeres así como la prevención de enfermedades durante este periodo de su vida.

La pretensión de activar adecuados programas de educación no solo para la comunidad en general, sino para la comunidad médica en particular, en relación a este importante tópico, se vio eclipsada por el importante y mediático impacto que el estudio WHI (Women's Health Initiative), tuvo sobre el manejo de los síntomas vasomotores y el adecuado manejo de nuestras pacientes en todos los aspectos biológicos que se veían comprometidos en su organismo al restringir el manejo hormonal.

Debemos recordar que Colombia fue el segundo país en el mundo, en la disminución de la formulación de la terapia hormonal.

El incremento en la expectativa de vida hace que nuestras pacientes pasen más de una tercera parte de su vida en un estado de deficiencia estrogénica con todas las repercusiones que conlleva sobre el riesgo cardiovascular, salud ósea, y salud genitourinaria principalmente.

En el día mundial de la Menopausia, debemos recordar nuestro papel como médicos y educadores de diferentes áreas de la medicina con miras a mostrar lo que para nosotros ya es claro. El compromiso con la calidad en la atención, pasa por mostrar como el péndulo definitivamente regresó y a pesar de la resistencia a la *terapia hormonal de la menopausia* por diferentes especialidades y aún por muchos ginecólogos, es nuestra obligación y compromiso demostrar como es de importante el manejo individualizado de las pacientes, sin negar los enormes beneficios que el manejo hormonal, utilizando la ventana de oportunidad, que representan esos primeros diez años desde la menopausia para lograr mejorar la calidad de vida y disminuir enormes riesgos asociados a la deficiencia estrogénica.

Los médicos que manejamos la mujer en esta etapa de su vida, nos hemos hecho más integrales y ahora con una visión holística estamos en capacidad de ofrecer lo mejor de nosotros y lo mejor de la ciencia médica para lograr el más adecuado e individualizado manejo de las pacientes.

Quiero rendir homenaje a la mujer mayor en este día y felicitar a cada uno de los médicos de nuestra asociación, que luchando contra todas las dificultades que surgieron de la mala interpretación de los resultados y sesgos del WHI, permanecieron firmes defendiendo las convicciones para ofrecer lo mejor de nosotros y de la ciencia a las pacientes.

El paso del tiempo nos ha dado la razón. En todas las diferentes Asociaciones y Sociedades Internacionales se ha posicionado el manejo integral e individualizado de la menopausia, donde la *terapia hormonal* juega un papel primordial.

Nuestro compromiso como Asociación Colombiana de Menopausia y como asociados, es lograr que aquellos profesionales que no han tenido la oportunidad de seguir de cerca el paso de los acontecimientos que tanto han cambiado en estos últimos quince años, sean capaces de manejar y entender los beneficios que le han estado negando a la mujer colombiana.

El reto de la educación médica en menopausia es parte sustancial de los objetivos de nuestra asociación, es por ello que la Asociación Colombiana de Menopausia tiene ya un importante reconocimiento, no solo en Latinoamérica sino a nivel mundial, **¡Sigamos en esa dirección!** para lograr la mejor atención para la mujer colombiana en esta etapa de su vida.

**Frank José Ospina Morales**  
Presidente  
Asociación Colombiana de Menopausia



## Hiperplasia suprarrenal congénita: Deficiencia de 21 $\alpha$ -hidroxilasa. A propósito de un caso

GUSTAVO GÓMEZ TABARES\*, ALEJANDRA VÉLEZ\*\*

La hiperplasia suprarrenal congénita se define, como todas aquellas enfermedades de origen genético en las que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal debido a la deficiencia en la actividad de algunas de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol 1. El primer caso fue reconocido desde 1895, cuando el cirujano-anatomista Luigi de Crecchio, en Italia, encontró en la autopsia de un hombre de 40 años un pene de 6cm de longitud con hipospadias Grado I. No halló testículos, pero sí órganos genitales femeninos y glándulas adrenales de gran tamaño lo que después se pudo correlacionar con una deficiencia de la enzima 21 $\alpha$ -hidroxilasa 1.

Una serie de directrices sobre la hiperplasia suprarrenal congénita ha sido publicada; la mayoría se han centrado la hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HAC). Sin embargo, en muchos sentidos la hiperplasia suprarrenal no clásica (HACN) difiere significativamente de la HAC no solo por su presentación clínica posterior y disímil, sino también por la necesidad de consideraciones distintas con respecto a la terapia.

### Caso clínico (Fig. 1)

Se tiene una mujer joven de 19 años afrodescendiente, que se presenta al servicio de ginecología desde el 2014 con un cuadro clínico caracterizado por amenorrea secundaria, asociado a hipodesarrollo de caracteres sexuales secundarios y genitales externos ambiguos, con antecedente de clitoroplastia en 1988. Al examen físico se encontró una llamativa hiperpig-

mentación en cara y mucosas; desarrollo mamario Tanner I; genitales externos con: clitoromegalia más hipoplasia vaginal. Se solicitan paraclínicos. Trae: una ecografía pélvica transabdominal: 28/08/2014 donde se evidencia un útero en AVF que mide 6.1x1.3x2.3 cm de aspecto prepuber sin evidencia de eco endometrial. Ovario derecho de 36x17x18 mm con múltiples folículos periféricos. Ovario izquierdo de 25x14 mm; resonancia magnética nuclear de pelvis: útero disminuido de tamaño para la edad, con endometrio lineal, hallazgos compatibles con hipoplasia uterina, ambos ovarios visibles de tamaño normal con múltiples folículos. En la secuencia sagital T2 con saturación grasa, se identifica vagina en relación con el cuello uterino. Se decide por lo anterior realizar un cariotipo dando como resultado 46XX. Se toman pruebas hormonales: 17 OH hidroxiprogesterona: 248 ng/ml (<200ng/ml) testosterona total 17.7ng/dl,(2-47ng/dl), DHEA: 1,4mg/dl(2,0-535  $\mu$ g/dl) y aldosterona 32.59 ng/ml, (4-31 ng/dL), se hace el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita y se inicia manejo con Prednisolona 15mg/día, Fluorocortisona 0.15mg/día, Estrógenos conjugados 0.625mg/día y Medroxiprogesterona 5mg/día 10 días al mes, con lo cual la paciente ha logrado mejor desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

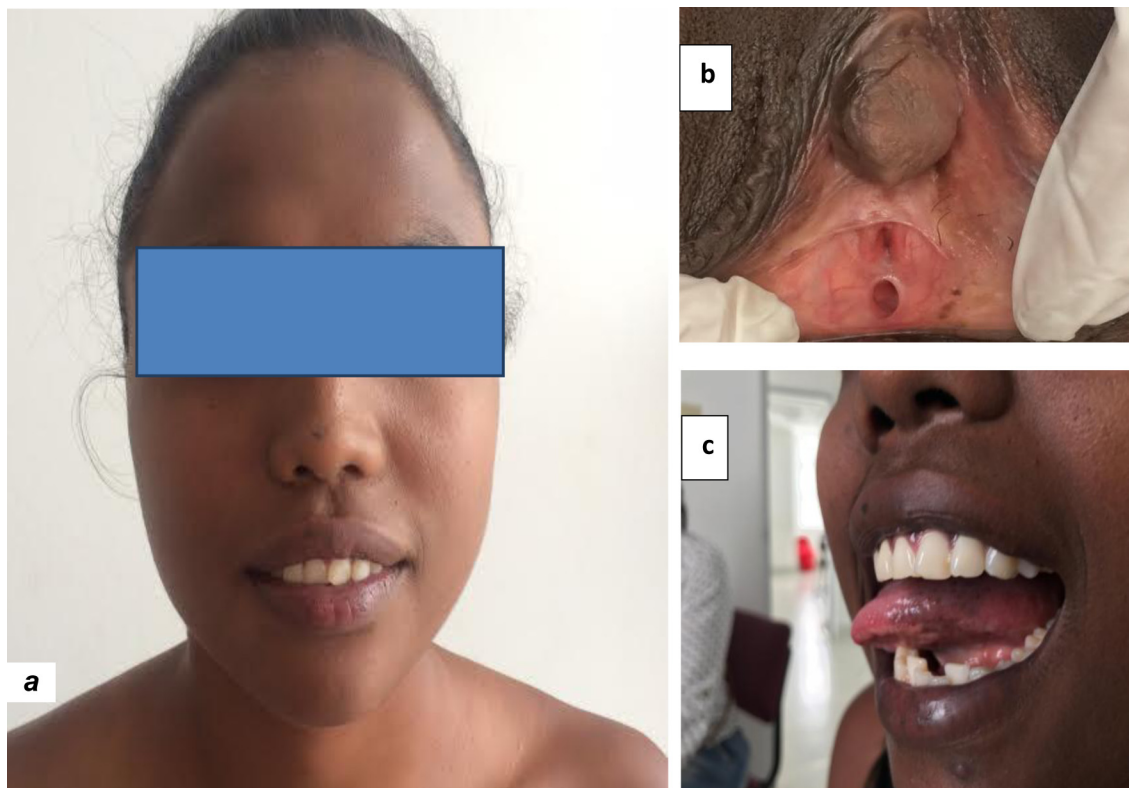
### Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita constituye la enfermedad metabólica hereditaria más frecuente.

La hiperplasia suprarrenal congénita no-clásica hiperandrogénica (HACN) puede estar

\* Endocrinología Ginecológica. Departamento de OB-GIN. Profesor titular y distinguido. Universidad del Valle.

\*\* Residente rotante por Endocrinología Ginecológica. Departamento de OB-GIN. Universidad del Valle.



**Figura 1.** A. Caso. B. Residuo de clitoromegalia, introito dismorfico. C. hiperpigmentacion lengua y orificio bucal.

asociada con tres defectos enzimáticos distintos: (a) defectos de 21-hidroxilasa (21-OH), catalizada por el citocromo P450c21A2, codificado por CYP21A2; (b) defectos de actividad 11 $\beta$ -hidroxilasa (11-OH), catalizado por el citocromo P450c11, codificado por CYP11B1; y C) defectos de la actividad 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD), catalizada por el tipo II $\beta$ -HSD, codificado por HSD3B2 y de estas el déficit de la enzima 21 $\alpha$ -hidroxilasa es la causa más frecuente lo que corresponde aproximadamente entre el 90% al 95% de los casos. Se estima que la prevalencia en los afectados es de 1/15.000-1/20.0000, pero si tenemos en cuenta todos los portadores de la mutación la prevalencia podría ser tan alta como 1:50-1:60, especialmente en algunos grupos étnico como en las regiones remotas de Alaska donde encontramos la población más afectada<sup>1</sup>. En un metaanálisis reciente ha promediado de múltiples estudios, una prevalencia del 4.2%<sup>4</sup>.

La prevalencia estimada para HACN en judíos Ashkenazi de 3.7% m hispanos 1.9% y 0.1% en la población caucásica.

Genéticamente la deficiencia de 21 $\alpha$ -Hidroxilasa es una enfermedad autosómica recesiva, por lo cual para expresar su manifestación clínica debe tener siempre los dos alelos (el materno y el paterno) afectados, de lo contrario será simplemente portador de la enfermedad. Así mismo esto significa que el tener un hijo con hiperplasia suprarrenal congénita da un riesgo de hasta un 25% de tener un nuevo hijo afectado.

La HACN es un desorden autosómico recesivo debido a la mutación del gen 21-hydroxylase (CYP21A2) resultando en una reducción del 30% al 50% de la actividad de la enzima.

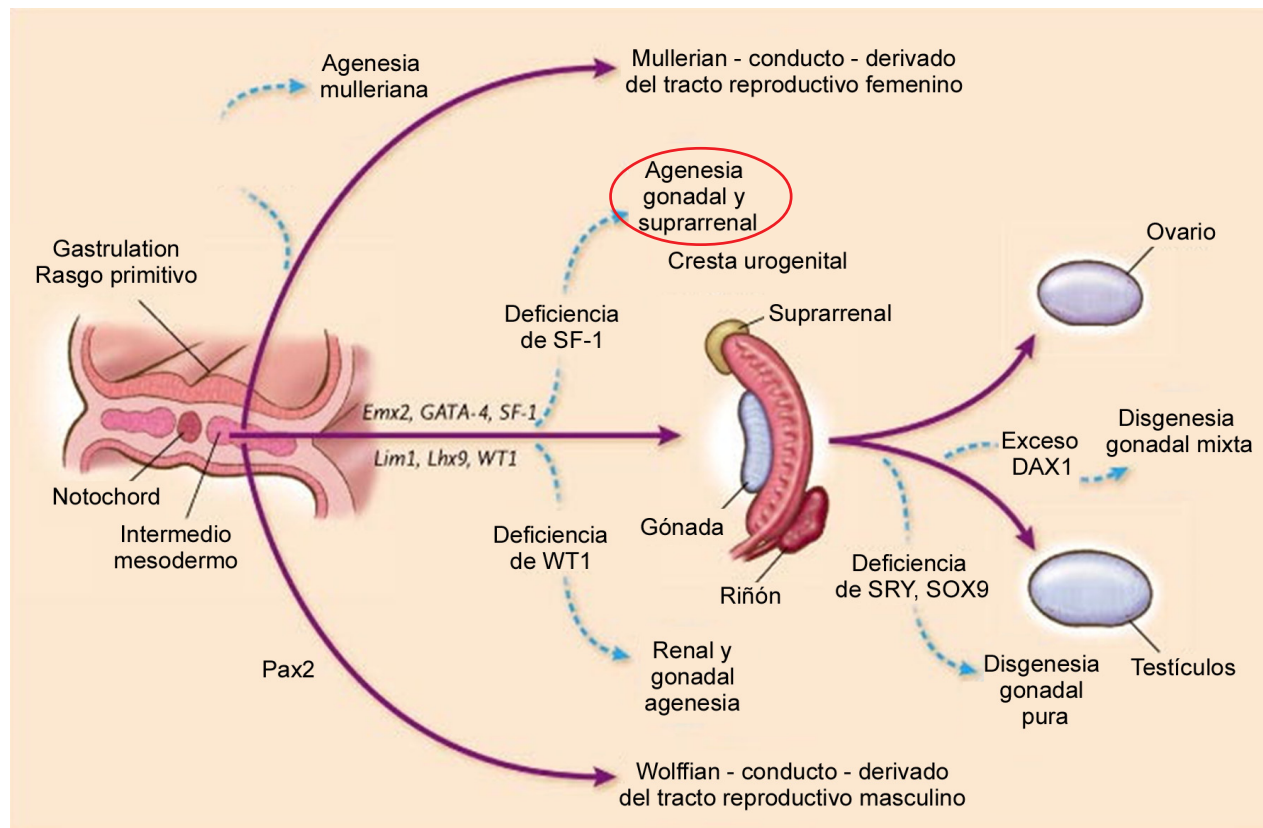
Estudios a nivel del genoma humano han encontrado que mutaciones en el gen CYP21 (también llamado CYP21A2), localizadas en la región altamente polimórfica del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en el cromosoma 6p21.3 serían las causantes de la enfermedad. La genotipificación de individuos con hiperplasia suprarrenal congénita está llena de errores debido a la complejidad de las duplicaciones, deleciones y reordenamientos dentro del cromosoma 6. Se conocen más de

100 mutaciones del gen CYP21A2; de importancia clínica se ha visto en aproximadamente 50% de las formas clásicas de la enfermedad grandes deleciones y mutaciones de empalme, como las del extremo del intrón 2, donde hay una sustitución de una citocina por una guanina, lo que provoca el empalme prematuro del intrón y un cambio en el marco de lectura translacional. Podemos tener otros errores genéticos como la sustitución no conservativa de aminoácidos, como la presentada en aproximadamente 1% a 2% de la forma clásica virilizante simple en el exón 4 (sustitución de una Isoleucina 172 por una Asparagina) o las del exón 7 (Valina 281 Leucina) presentada en la forma no clásica y que permite conservar del 20% al 50% de la función enzimática<sup>1</sup>. Figura 2.

*Hablando específicamente de la la deficiencia de 21 $\alpha$ -Hidroxilasa ¿qué es lo que tenemos?*

Recordemos que la síntesis de esteroides por la glándula suprarrenal se da a partir del colesterol, el cual, por una serie de reacciones enzimáticas, da origen a los mineralocorticoides,

glucocorticoides y los esteroides sexuales. Todo este proceso se genera específicamente en cada una de sus tres zonas, donde la zona glomerulosa se encarga de la síntesis de mineralocorticoides: aldosterona y deoxicorticosterona, la zona fasciculada de los glucocorticoides: cortisol y corticosterona, y la zona reticular de los esteroides sexuales: dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato y androstendiona. Para que cada zona sea definida, se requiere de enzimas específicas, y en el caso de la 21 $\alpha$ -hidroxilasa se encuentra tanto en la zona glomerulosa donde cataliza la conversión de progesterona a deoxicorticosterona que será el precursor de la aldosterona y en la zona fasciculada donde cataliza la conversión de 17OH-hidroxiprogesterona a 11-deoxicortisol que posteriormente por la 11 $\beta$ -hidroxilasa se convertirá en cortisol. No se encuentra en la zona reticular por lo cual no tiene impacto sobre la síntesis de esteroides sexuales, de ahí que su deficiencia afecta básicamente la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides y no la de los esteroides sexuales. De hecho estos



**Figura 2.** Genes involucrados en diferentes trastornos urogenitales y adrenales en el desarrollo.

últimos sufren un aumento en su producción ya que se origina un aumento de todos los productos previos a dicho bloqueo, sustratos que se canalizan hacia la producción de esteroides sexuales. (Fig. 3)

*¿Y qué es lo que pasa entonces con el déficit de cortisol a nivel hormonal?*

Se debe tener muy en claro cómo es el funcionamiento neuroendocrino del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Recordemos que el hipotálamo secreta la hormona liberadora de Corticotropina (CRH), esta a su vez va de la hipófisis anterior a las células corticotropicas y estimula la síntesis de la Hormona Adrenocorticotrofina (ACTH) que será finalmente la que regula la producción de esteroides suprarrenal, pero antes de pasar a la suprarrenal, es importante tener en cuenta que la ACTH se sintetiza a partir de una molécula precursora: la Pro-opiomelanocorticotropina (POMC) que a su vez también es precursora de otras hormonas como: las b-endorfinas, la lipotropina, la metencefalina y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) los cuales también se verán involucrados en esta enfermedad.

Una vez en la glándula suprarrenal la ACTH va a promover la función de la proteína StAR en

el transporte de colesterol libre a la membrana mitocondrial interna, sitio donde se produce una escisión de la cadena lateral dando lugar al primer paso en la esteroidogénesis.

La ACHT y el eje Hipotálamo – Hipófisis es básicamente modulador de la síntesis de cortisol, ya que los mineralocorticoides son modulados principalmente por el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona, y es así como el sistema de retroalimentación hipotálamo-pituitario-adrenal es mediado esencialmente por el cortisol plasmático. Por lo tanto, y ya centrándonos en la deficiencia enzimática puntual, la ausencia de cortisol dado por la carencia de 21 $\alpha$ -hidroxilasa, bloquea la regulación negativa ejercida por el cortisol, lo que conduce a un aumento de la producción CRH, con acentuación en la síntesis de ACTH, y así mismo todas las sustancias derivadas de su precursor, que a su vez trae como consecuencia un acrecentamiento del estímulo suprarrenal, lo cual genera la hiperplasia de la glándula. A su vez, estimula la síntesis excesiva de productos suprarrenales en las vías no deterioradas por la deficiencia de la enzima y la acumulación de moléculas precursoras, principalmente 17 hidroxiprogesterona, que desvía a la producción de andrógenos, D4 androstenediona, que se convierte en testosterona. (Fig. 4)

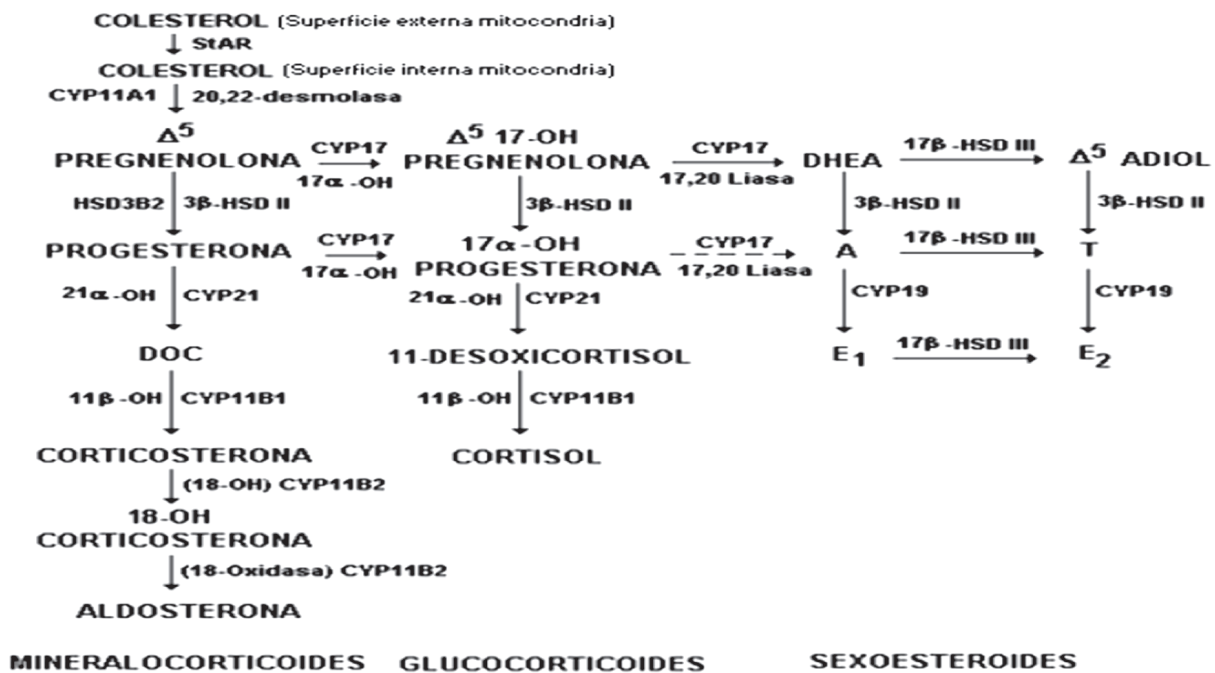


Figura 3. Biosíntesis esteroidea de las 3 capas de la suprarrenal.

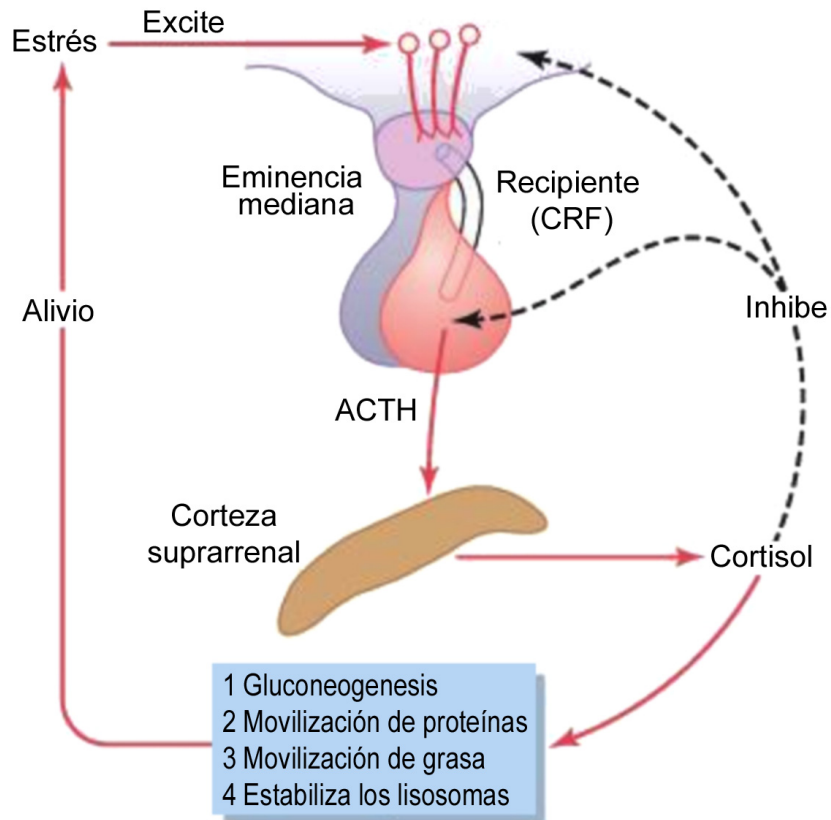


Figura 4. Eje suprarrenal.

En resumen el hiperandrogenismo en la HACN resulta de:

1. La hiperplasia adrenal depende de la cinética enzimática alterada sin aumento de los niveles de ACTH -raramente no comprometida-.
2. Aumento de la conversión periférica a andrógenos de los niveles excesivos de metabolitos esteroideos.
3. Aumento de la secreción de andrógenos ováricos determinado por la aparición secundaria de una mPCO en pacientes con HACN. (Fig. 5)

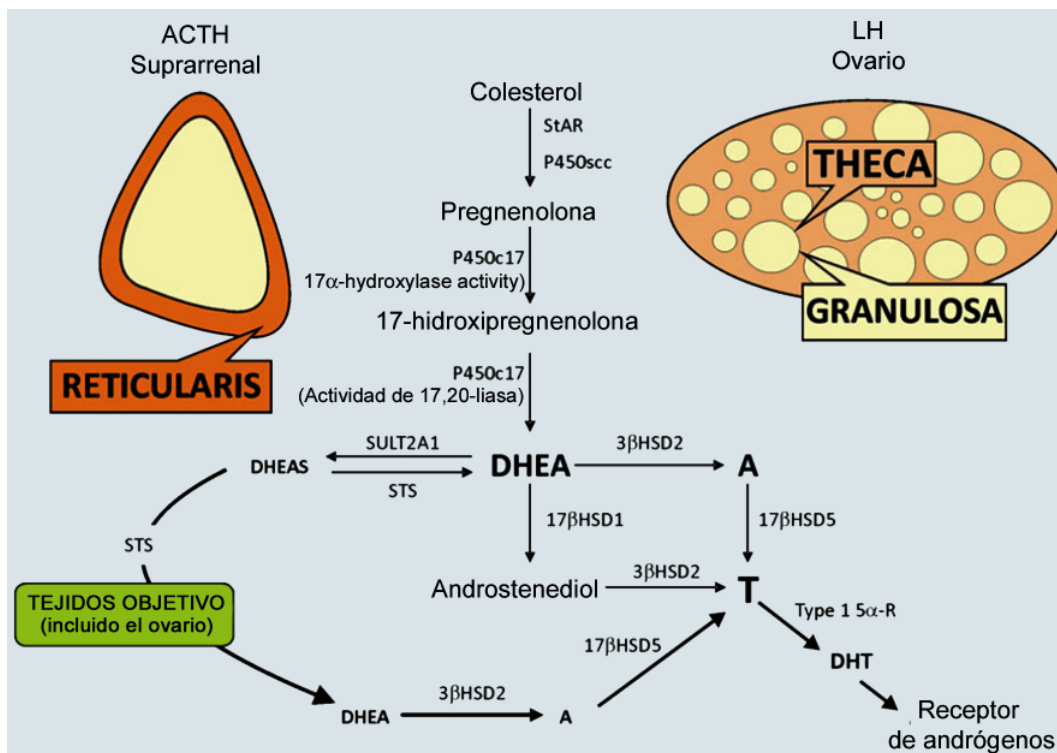
El cortisol, es una hormona muy importante, principalmente en la homeostasis de la glucosa, aumenta los niveles disponibles de glucosa para el organismo al estimular la gluconeogénesis hepática, estimula la lipólisis y proteólisis para generar fuente de energía, inhibe acción de la insulina, además de tener otras acciones importantes tal como: ser

inmunomodulador, antiinflamatorio, vasoconstrictor, disminución de la permeabilidad de las membranas. Todas estas acciones van encaminadas a mejorar la resistencia del organismo a los cambios nocivos.

Por su parte la *aldosterona* es la hormona fundamental para regular el volumen del líquido extracelular y mantener las concentraciones plasmáticas de sodio y potasio.

La gravedad de la enfermedad se correlaciona con la variación alélica CYP21A2 y esto clínicamente se manifiesta según el porcentaje de pérdida funcional enzimática de la 21a-hidroxilasa. Es así como se tiene un espectro de manifestaciones clínicas que van desde formas tan graves como la clásica con pérdida salina hasta formas más sutiles como la no clásica tardía.

En la hiperplasia adrenal clásica (HAC) con pérdida salina, se tiene que no hay o hay menos del 1% de actividad enzimática. Por lo tanto es la



**Figura 5.** Mecanismos que posiblemente producen aumento de andrógenos en HACN.  $3\beta$ HSD2,  $3\beta$ -hidroxisteroide dehydrogenasa tipo 2;  $5\alpha$ -R,  $5\alpha$ -reductasa tipo 1;  $17\beta$ HSD5,  $17\beta$ -hidroxisteroide dehydrogenasa tipo V; A, androstenediona; ACTH, adrenocorticotropina; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHEAS, dehidroepiandrosterona-sulfato; DHT, dihidrotestosterona; HPA, hipotálamo–pituitaria–adrenal; HPO, hipotálamo–pituitaria–ovario; P450c17,  $17\alpha$ -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa; P450ssc, colesterol enzima de clivaje de cadena lateral; StAR, steroidogenic acute regulatory protein; STS, steroid sulfatasa; SULT2A1, sulfotransferasa; T testosterona.<sup>4</sup>

forma más grave, se presenta hasta en el 75% de los casos, se caracteriza por un cuadro clínico de inicio temprano en los primeros días-semanas de vida, progresivo, con un impacto severo en la homeostasis del sodio y agua corporal, manifestándose clínicamente con: anorexia, ausencia de ganancia ponderal, astenia, poliuria y vómitos, que puede incluso evolucionar en poco tiempo a un cuadro severo de deshidratación hipotónica, acidosis metabólica hiponatrémica, hiperkalemia y shock hipovolémico con consecuencias letales. Además el exceso de secreción suprarrenal de andrógenos en las niñas en su etapa prenatal, produce una virilización de los genitales externos que lleva a la aparición de genitales ambiguos con: hipertrofia de clítoris, fusión de los labios mayores y migración rostral del orificio uretral-vaginal 3. El máximo grado de virilización dará lugar a un fenotipo masculino

con hipertrofia del clítoris, hipospadias perineal y labios mayores escrotalizados, con ausencia de testículos ocasionando estadios de V según la escala de Prader. De hecho niñas muy virilizadas pueden ser erróneamente identificadas como varones con criptorquidia, la diferencia radica en que las estructuras derivadas del conducto de Wolf: útero, trompas y 1/3 superior de la vagina y sus gónadas (ovarios) se desarrollan con normalidad.

Otra forma de presentación se denomina clásica sin pérdida salina, presentándose en el 25% de los casos, en la cual puede haber una actividad enzimática hasta del 2% y donde la síntesis de aldosterona no se encuentra tan gravemente alterada y es suficiente para mantener el balance hídrico, la afección aquí radica principalmente en el exceso de andrógenos. Por lo tanto se encuentran pacientes con grados de

virilización variable al nacimiento, y posteriormente en la etapa posnatal, el exceso de andrógenos continúa virilizando los genitales y determina la aparición de una pseudopubertad precoz, con signos de hiperandrogenismo como: pubarquia, axilarquia temprana, aumento del olor corporal, acné severo, crecimiento exagerado del pene, alopecia de distribución masculina, hipertrofia de clítoris, aceleración de la velocidad de crecimiento y, más aún, de la maduración ósea, con resultado de talla adulta baja en los hombres y en las mujeres trastornos menstruales, ovarios micropoliquisticos, disfunción ovárica con anovulación con repercusión sobre la fertilidad.

En hombres también se ha encontrado su subfertilidad por grados variables de oligospermia, además de alteraciones metabólicas por el hiperinsulinismo con variación en el metabolismo de los hidratos de carbono<sup>3</sup>.

Por último está la forma no clásica o tardía, donde puede existir una actividad enzimática hasta del 50%, la deficiencia parcial de la enzima es suficiente para la síntesis de mineralocorticoides y cortisol, con hiperproducción de andrógenos, y dado que su presentación es tardía, no afecta el desarrollo genital prenatal de los genitales externos, el cuadro de hiperandrogenismo puede hacerse evidente durante la infancia o la adolescencia<sup>2</sup>. Una característica compartida por todos los pacientes de las diferentes formas es la hiperpigmentación en piel y mucosas, y esta se da por el aumento de los productos derivados de la Proopiomelanocortina (precursor de la ACTH), específicamente por la hormona estimulante de los melanocitos.

Finalmente hay portadores sanos, que son aquellos pacientes con mutación en un solo alelo, tratándose de personas asintomáticas que son detectados generalmente en el estudio de familiares afectos, en programas de detección neonatal.

El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita parte desde la base clínica donde según la enzima y grado de deficiencia de esta, se tendrán cuadros clínicos específicos de cada una. Es de enfatizar que el diagnóstico neonatal, es más difícil en los varones con hiperplasia

suprarrenal. En los primeros días de vida es indistinguible de un niño sano, de hecho, será considerado como un varón “bien dotado” y muchas veces las crisis de pérdida salina serán atribuidas a cuadros virales, estenosis hipertrófica de píloro o sepsis clínica, a diferencia de las niñas donde la ambigüedad sexual obligará siempre a la búsqueda de un diagnóstico.

Inicialmente se valora la función o el estado hormonal de la glándula suprarrenal, donde lo primero que se tendrá como base son unos niveles de cortisol abolidos, unos niveles de aldosterona disminuidos según la forma de presentación con una actividad de renina plasmática aumentada, una relación aldosterona/renina disminuida y niveles de andrógenos suprarrenales aumentados.

Posteriormente, en el caso de que la hiperplasia suprarrenal sea causada por déficit de 21 $\alpha$ -Hidroxilasa lo que se debería medir son los productos previos al bloqueo que genera esta enzima de la vía de la síntesis de los glucocorticoides. Por lo tanto, se medirán niveles de 17OH-progesterona, los cuales estarán aumentados, no obstante, en la interpretación de estos resultados depende de la edad. En recién nacidos niveles >35ng/dl se consideran anormales, sin embargo en neonatos al interpretar estas pruebas, debe recordarse que los niveles de 17-OH-progesterona son normalmente altos al nacer, aun mas en prematuros o bebés enfermos, y que estos niveles disminuyen rápidamente durante los primeros días posnatales. Por ello se puede llegar a interpretar erróneamente niveles altos de 17OH-progesterona como déficit de 21 $\alpha$ -hidroxilasa, lo importante es el seguimiento, ya que en los neonatos afectados los niveles de 17-OH-progesterona persisten aumentados con el tiempo, contrario en neonatos sanos donde los niveles tienden a normalizarse. Se recomienda evaluar entre las 48 a 72 horas de su nacimiento y a los 28 días, En algunos países utilizan puntos de corte diferente según el peso y edad gestacional del recién nacido. En el adulto generalmente los niveles de 17-OH-progesterona varían entre 200-400ng/dl

Para el diagnóstico también se podrá realizar un test de estimulación, de hecho el *Gold*

estándar del diagnóstico es, donde se administran 125-250mg de ACHT y se miden posteriormente los niveles de 17-OHprogesterona y D4-androstenediona al inicio del estudio y 60 minutos, encontrándose una respuesta exagerada, 17-OH-progesterona >1000ng/dl. Finalmente, lo último que nos queda para confirmar el diagnóstico de esta patología es la evaluación molecular donde se buscará la alteración del gen implicado. También es importante durante el abordaje, diagnóstico de la enfermedad, valorar el estado hidroelectrolítico y acido-base del paciente.

En los últimos años, se ha abogado a que el diagnóstico de esta enfermedad se pueda realizar antes de su presentación clínica, y es así como las guías de la Sociedad de Endocrinología Americana y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Europea recomiendan que la detección de la deficiencia de 21 $\alpha$ -hidroxilasa se incorpore a todos los programas de tamizaje neonatal, a través de la evaluación de los niveles sanguíneos de 17-OH-Progesterona, argumentando que es una enfermedad común, potencialmente fatal, y que su reconocimiento y tratamiento temprano pueden prevenir la morbilidad y la mortalidad. Se ha visto, por ejemplo, tasas tan altas de mortalidad del 4% al 10% en los países donde no se realiza tamizado. Además impacto mórbido severo reflejado principalmente en discapacidades de aprendizaje, talla adulta alcanzada, problemas de asignación sexual e incluso en la fertilidad futura de las mujeres afectadas, que con un manejo temprano podrían evitarse. Es así como a partir del 2009, 50 estados de Estados Unidos y otros 12 países más, tienen incorporada la búsqueda de déficit de 21 $\alpha$ -Hidroxilasa en sus programas de tamizaje<sup>1</sup>. No obstante, quienes están en contra de esta medida refieren que el valor predictivo positivo del tamizaje neonatal puede llegar a ser tan malo como <1%, lo que significa que por cada 100 muestras que son positivas, solo una podría representar un verdadero caso de Hiperplasia Suprarrenal Congénita 2.

El tratamiento dependerá del grado de afectación enzimática. Los objetivos son: reemplazar la secreción fisiológica de glucocorticoides y mineralocorticoides, evitar los síntomas de virilización y en algunos casos, la corrección

quirúrgica de los genitales externos. El pilar del manejo es la restitución de los glucocorticoides. La hidrocortisona es el fármaco de elección en los niños, debido a su potencia biológica, otros glucocorticoides, como la prednisolona, prednisona o la dexametasona son más potentes, pero tienen una mayor repercusión sobre el crecimiento óseo y otros sistemas, por lo cual se recomiendan en el manejo de adultos o cuando haya parado el crecimiento óseo. La meta del tratamiento con esteroides es bloquear la hiperestimulación hipofisiaria, y suplir las necesidades de las hormonas deficientes. En cuanto a la dosis, es preciso individualizarla según la necesidad de cada paciente, ya que esta, está influenciada por múltiples factores, en general en los casos de la forma clásica se requieren dosis entre 15-20 mg/m<sup>2</sup>/día de y aquellos con la forma virilizante simple solo necesitan entre 8-10 mg/m<sup>2</sup>/día. El objetivo es tratar con la mínima dosis eficaz que permita un equilibrio entre el crecimiento y desarrollo puberal normal, con una supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales. La infra dosificación podría dar lugar a crisis de pérdida salina y aumento de la síntesis de hormonas sexuales de origen adrenal, con virilización y cierre prematuro de epífisis resultando en talla baja en el adulto. Además, puede asociarse a una pubertad precoz dependiente de gonadotropinas. El tratamiento excesivo, por su parte puede dar lugar al síndrome de Cushing<sup>1</sup>. El tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizado. La variable clínica más importante es mantener una adecuada velocidad de crecimiento con un peso y tensión arterial normal, asimismo se pueden usar parámetros bioquímicos como la 17OHP, androstendiona y testosterona como indicadores de un adecuado tratamiento.

El tratamiento prenatal con esteroides plantea un nuevo panorama en el manejo, donde su principal objetivo es prevenir la virilización de los genitales externos de los fetos femeninos, reduciendo la necesidad de cirugía reconstructiva genital y el impacto psicológico de la virilización. Como se mencionó previamente dado que es una enfermedad autosómica recesiva, se plantea realizar diagnóstico genético en útero en fetos con riesgo, como aquellos con historia familiar de hiperplasia suprarrenal congénita.



De hecho en estos fetos se empieza manejo tan pronto se confirma el embarazo y se mantiene hasta las 10 a 11 semanas de gestación donde por medio de una biopsia de las vellosidades coriales se puede realizar el análisis molecular y diagnóstico del sexo. En caso de confirmarse la deficiencia enzimática y de ser sexo femenino el tratamiento se continúa si es homocigota para el gen. Si es masculino, se suspende el tratamiento, se reinicia en su época neonatal inmediata. El esteroide a usar en las pacientes embarazadas es la dexametaxona, ya que esta atraviesa la placenta, no es inactivada por 11 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 2 placentaria, se debe iniciar antes de las 6 a 8 semanas, tiempo en el que inicia la diferenciación sexual, a una dosis de 0.02 mg/kg/día, dos veces al día. La evidencia previa ha demostrado que hasta del 70% al 80% de los fetos que reciben tratamiento prenatal nacen con genitales normales o con leve virilización.

No obstante, el tratamiento con esteroide prenatal también ha planteado problemas en cuanto al impacto negativo que puede generar en el embarazo, donde se ve mayor ganancia de peso, estrías y edema, e incluso aumento de diabetes gestacional y trastornos hipertensivos.

Estudios sobre la eficacia y en impacto del manejo con esteroides tanto en el feto como en la madre hay muy pocos, la mayor serie es la publicada por Maria New et al<sup>3</sup>, donde tomaron 532 embarazos diagnosticados previamente mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas entre 1978 y 2001 en el New York Presbyterian Hospital-Weill Medical College de Cornell University, de estos, 281 fueron tratados prenatalmente para HAC debido al riesgo de deficiencia de 21 $\alpha$ -Hidroxiilasa. De los embarazos evaluados, 116 bebés fueron afectados con la forma clásica de deficiencia de 21- $\alpha$  Hidroxiilasa, de estos, 61 eran mujeres, 49 de las cuales fueron tratadas prenatalmente con dexametasona, y se demostró que esta fue eficaz para reducir la virilización hasta en un 85%. No hubo diferencias estadísticas en los síntomas durante el embarazo entre las madres tratadas con dexametasona y las no tratadas con dexametasona, excepto el aumento de peso, el edema y las estrías, que fueron significativamente mayores en el grupo tratado. No se ob-

servaron efectos secundarios significativos o duraderos en los fetos, lo que indica que el tratamiento con dexametasona es seguro.

Algo importante para tener en cuenta durante la terapia con glucocorticoides, es la necesidad de aumento de su dosis ante situaciones de estrés, los pacientes con las formas graves de deficiencia de 21 $\alpha$ -Hidroxiilasa no pueden producir suficiente cortisol en respuesta a estas situaciones (cirugías, infecciones, intolerancia a la vía oral, trauma, etc.) por lo que se deberá aumentar la dosis de mantenimiento de glucocorticoides entre 2 y 3 veces en función del grado de estrés, y de hecho, si no tolera la vía oral se tendrá que proceder a infusiones endovenosas. De no hacerlo, se puede desencadenar una crisis de insuficiencia suprarrenal. Además, en estos casos las concentraciones de glucosa deben ser cuidadosamente monitoreadas, y se puede requerir reemplazo de sodio y glucosa<sup>4</sup>.

Otro pilar del manejo es la reposición de mineralocorticoides es que el mineralcorticoide a emplear es la 9 $\alpha$ -fluorhidrocortisona oral y en los recién nacidos para favorecer el efecto mineralcorticoide, se administran además suplementos de cloruro sódico oral (4 meq/kg/día) hasta que inicien la alimentación complementaria. El control de la idoneidad del tratamiento mineralcorticoide lo da la ausencia de síntomas, tensión arterial y frecuencia cardiaca normales, normalidad electrolítica y del nivel de actividad de renina plasmática. El mantenimiento del balance de sodio ayuda a reducir los niveles de vasopresina y ACTH, contribuyendo a disminuir la dosis de glucocorticoides necesarias.

Ya como terapia adyuvante en las pacientes que continúan teniendo signos de hiperandrogenismo a pesar de una buena supresión adrenal se puede usar anti andrógenos: Flutamida, Nilutamida, Bicalutamida, Testolactona, que además sirven para disminuir la dosis de glucocorticoides necesaria. En un ensayo clínico realizado por Debora Merke et al<sup>4</sup>, se aleatorizó a 28 niños con hiperplasia suprarrenal a dos regímenes de manejo: Régimen 1: flutamida + testolactona + dosis reducidas de hidrocortisona y fludrocortisona, o un Régimen 2:

hidrocortisona y fludrocortisona a dosis normales, y lo que se encontró fue que las dosis de hidrocortisona fueron mucho menores en el régimen 1:  $8,6 + 0,6 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  que en el régimen 2:  $13,3 + 0,6 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ , siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.001$ ).

Otra opción de manejo es la encaminada a una de las principales complicaciones, la talla baja. A estos pacientes se les ofrece la hormona del crecimiento o bien análogos de GnRH. Recordemos que la mayoría de los pacientes con déficit de  $21\alpha$ -Hidroxilasa alcanzan una talla adulta menor que la esperada, generalmente 1-1.5 DS por debajo de la talla de sus padres. Un metanálisis hecho en 18 centros alrededor del mundo, muestra que los pacientes con la hiperplasia suprarrenal congénita clásica tuvieron 1.3 DS estándar (10 cm) menos que el promedio<sup>5</sup>. Varios factores contribuyen a ello: ya sea la propia enfermedad donde el hiperandrogenismo durante la infancia conduce a un rápido crecimiento lineal acompañado por la maduración y cierre epifisario prematuro además de generar patrones alterados de secreción de hormona de crecimiento, o bien por la pubertad precoz de origen central desencadenada, o por el mismo tratamiento de la enfermedad que también tiene un impacto negativo<sup>7-9</sup>. La dosis y tiempo de empleo de glucocorticoides puede afectar adversamente la talla. Si esta baja es ocasionada por una pubertad precoz central, se ha visto que adicionar al manejo un análogo de la GnRH, que se usa para suprimir la pubertad central para evitar el cierre prematuro de las epífisis, mejora la talla en estos niños. En su estudio Lin-su Karen et al.<sup>5</sup>, realizado en New York durante 8 años, se demostró que la terapia con hormona de crecimiento sola o con análogos de GnRH mejora la estatura adulta final en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, logrando que hasta un 73% al 100% de los pacientes logran metas de talla esperadas.

Las mujeres afectadas, pueden presentar disminución de fertilidad. De hecho, a pesar de una tasa aparente de embarazo normal de alrededor del 90%, las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita clásica tienen fecundidad baja (0,25 nacidos vivos por mujer frente a

1,8 en la población general)<sup>6</sup>, esto debido especialmente a las alteraciones hormonales que derivan de un control inadecuado de la enfermedad, principalmente dado por el exceso de andrógenos, que ocasionan un estado estro persistente, lo cual bloquea el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, presentándose clínicamente como síndrome de ovario poliquístico, irregularidades menstruales (oligo/amenorreas), anovulación. Además también por las alteraciones anatómicas secundarias a la virilización: estenosis del introito vaginal y alteraciones anatómicas derivadas de la cirugía. Por lo cual estas pacientes se benefician en su manejo de una terapia adicional con anticonceptivos orales anti-androgénicos de segunda o tercera generación.

Otro punto a tratar y tener en cuenta es el aumento del riesgo metabólico que tienen estos pacientes. Los niños con hiperplasia suprarrenal congénita tienen un índice de masa corporal mayor que los controles debido al aumento de la masa grasa, por lo tanto aproximadamente la mitad tienen sobrepeso y del 16% al 25% son obesos. Se ha encontrado también en estos que las concentraciones séricas de *leptina* y de *insulina* son significativamente más altas que las de sus homólogos sanos. Por lo cual en paciente con la forma clásica sin manejo presentan mayor resistencia a la insulina. En vista del aumento de la grasa corporal y de las posibles consecuencias metabólicas, se sugiere educación nutricional y cambios en el estilo de vida.<sup>10,11</sup>

Finalmente, en mujeres que presentan virilización marcada, la cirugía reconstructiva se ofrece como una opción al manejo, con el fin de lograr una apariencia genital compatible con el género, desobstruir las vías urinarias, evitar incontinencia e infecciones y lograr una buena función sexual y reproductiva en la vida adulta. Se discute el momento de la vaginoplastia/criptoroplastia. Sin embargo, la mayoría de guías sugieren que se realice a una edad temprana, para lograr mejores resultados, no obstante, hay quienes abogan que solo deberá realizarse cuando se tenga una edad mental adulta en la que la persona reconozca su género y siempre acompañada de un equipo multidisciplinario que brinde ayuda a padres y paciente sobre la asignación de su identidad sexual.

## Referencias

1. Speiser PW, Asís R, Bassin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP et. al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4133-4160.
2. Latorre S., et al. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, Elsevier, España. 2016;25 (2):79-88.
3. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC 2001 Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5651-5657.
4. Enrico Carmina, Didier Dewailly, Héctor F. Escobar-Morreale, Fahrettin Kelestimur, Carlos Moran, Sharon Oberfield, Selma F. Witchel, and Ricardo Azziz. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update*, 2017;23(5):580-59.
5. Rodríguez A., Sanz M., Echeverría A. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integral* 2015; 19(7):488-497.
6. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5651-5657.
7. JOINT LWPES/ESPE CAH WORKING GROUP, Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. September 2002;87(9):4048-4053.
8. Merke D., Keil M., Jones J., Fields J., Hill S., Cutler G., Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Indiana. USA 2000; 85: 1114-1120.
9. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:26-32.
10. Lin-Su K., et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2011, 96(6):1710-1717.
11. Casteras A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:833-837.

## La declaración de posición de terapia hormonal de 2017 de The North American Menopause Society. Parte I

---

### *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*

#### **Abstract**

The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS) updates the 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society and identifies future research needs. An Advisory Panel of clinicians and researchers expert in the field of women's health and menopause was recruited by NAMS to review the 2012 Position Statement, evaluate new literature, assess the evidence, and reach consensus on recommendations, using the level of evidence to identify the strength of recommendations and the quality of the evidence. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

Hormone therapy (HT) remains the most effective treatment for vasomotor symptoms (VMS) and the genitourinary syndrome of menopause (GSM) and has been shown to prevent bone loss and fracture. The risks of HT differ depending on type, dose, duration of use, route of administration, timing of initiation, and whether a progestogen is used. Treatment should be individualized to identify the most appropriate HT type, dose, formulation, route of administration, and duration of use, using the best available evidence to maximize benefits and minimize risks, with periodic reevaluation of the benefits and risks of continuing or discontinuing HT.

For women aged younger than 60 years or who are within 10 years of menopause onset and have no contraindications, the benefit-risk ratio is most favorable for treatment of both some VMS and for those at elevated risk for bone loss or fracture.

For women who initiate HT more than 10 or 20 years from menopause onset or are aged 60 years or older, the benefit-risk ratio appears less favorable because of the greater absolute risks of coronary heart disease, stroke, venous thromboembolism, and dementia. Longer durations of therapy should be for documented indications such as persistent VMS or bone loss, with shared decision making and periodic reevaluation. For bothersome GSM symptoms not relieved with over-the-counter therapies and without indications for use of systemic HT, low-dose vaginal estrogen therapy or other therapies are recommended.

**Key words:** Breast cancer - Cardiovascular disease - Cognition - Estrogen - Hormone therapy - Menopause - Position Statement - Vaginal atrophy - Vasomotor symptoms

#### **Resumen**

La Declaración de Posición de Terapia Hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) actualiza a la de 2012, Terapia hormonal Declaración de posición de la Sociedad Norteamericana de Menopausia e identifica la investigación futura necesaria.

Un grupo consultivo de médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer y la menopausia, fueron incorporados por NAMS para revisar la Declaración de Posición de 2012, evaluar nueva literatura, pruebas y consenso sobre las recomendaciones, utilizando el nivel de evidencia para identificar la fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia.

Las recomendaciones del Panel fueron revisadas y aprobadas por la Junta de Síndicos del NAMS.

La terapia hormonal (TH) sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores (SVM) y síndromes genitourinarios de la menopausia (SGM), y se ha demostrado que previene la pérdida ósea y fracturas. Los riesgos de TH difieren dependiendo del tipo, la dosis, la duración del uso, la vía de administración, el momento de la iniciación, y si un progestógeno es usado. El tratamiento debe individualizarse para identificar el tipo, la dosis, la formulación, la ruta de administración y duración del uso, utilizando la mejor evidencia disponible para maximizar los beneficios y minimizar la reevaluación periódica de los beneficios y riesgos en caso de continuar o discontinuar la TH.

Las mujeres menores de 60 años o que están en los primeros 10 años de inicio de la menopausia el beneficio-riesgo es el más favorable para el tratamiento de lo molestos SVM y para aquellos con un elevado riesgo de pérdida o fractura ósea.

Para las mujeres que inician TH más de 10 o 20 años desde la aparición de la menopausia o tienen 60 años o más, el riesgo-beneficio parece menos favorable debido a los mayores riesgos absolutos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, y demencia. La duración más larga de la terapia debe ser para indicaciones documentadas tales como la pérdida ósea persistente con toma de decisiones compartida y reevaluación periódica. Para molestos síntomas del SGM no aliviados con medicaciones de venta sin prescripción médica y sin indicaciones para el uso de la TH sistémica, se recomienda la terapia de estrógenos con dosis bajas u otras terapias.

Palabras clave: cáncer de mama - enfermedad cardiovascular - cognición - estrógeno - terapia hormonal - menopausia - declaración de posición - atrofia vaginal - síntomas vasomotores.

Esta declaración de posición de NAMS ha sido avalada por Academy of Women's Health, American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Nurse Practitioners, American Medical Women's Association, American Society of Reproductive Medicine, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, Association of Reproductive Health Professionals, Australasian Menopause Society, Chinese Menopause Society, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, Czech Menopause and Andropause Society, Dominican Menopause Society, European Menopause and Andropause Society, German Menopause Society, Groupe d'études de la menopause et du vieillissement Hormonal, HealthyWomen, Indian Menopause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation, International Society for the Study of Women's Sexual Health, Israeli Menopause Society, Japan Society of Menopause and Women's Health, Korean Society of Menopause, Menopause Research Society of Singapore, National Association of Nurse

Practitioners in Women's Health, SOBRAC and FEBRASGO, SIGMA Canadian Menopause Society, Societa Italiana della Menopausa, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, South African Menopause Society, Taiwanese Menopause Society, and the Thai Menopause Society. The American College of Obstetricians and Gynecologists supports the value of this clinical document as an educational tool, June 2017. The British Menopause Society supports this Position Statement.

La posición de la terapia hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), da recomendaciones basada en la evidencia y la mejor práctica clínica actual para el uso de la terapia hormonal (TH), el tratamiento de los síntomas y revisiones relacionados con la menopausia.

Los efectos de la TH en diversas condiciones de salud en etapas de la vida de una mujer.

La disponibilidad de nuevos datos de ensayos clínicos alentó a la Junta de Síndicos de NAMS para actualizar la Declaración de posi-

ción de la terapia Hormonal NAMS 2012. Estos incluyen hallazgos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) a largo plazo y estudios observacionales relacionados con: 1) Efectos de TH durante y después de su uso, y 2) análisis detallado estratificado por edad y tiempo desde inicio de la menopausia. NAMS convocó a un grupo consultivo de clínicos e investigadores expertos en el campo de la salud y la menopausia para proporcionar recomendaciones para esta Declaración de posición actualizada. El término terapia hormonal se utiliza para abarcar los estrógenos (TE) y la terapia con estrógenos y progestágenos (TEP) cuando los resultados no son específicos de uno u otro tratamiento, aunque siempre que sea posible los diferentes efectos de TE, TEP y agonistas o antagonistas de receptores de estrógenos (RE) están incluidos. La clave para iniciar o continuar TH en una mujer es una comprensión de los beneficios y riesgos de edad en la iniciación o el tiempo desde la menopausia, formulaciones específicas o tipos de TH, la duración de la terapia, la necesidad de monitorización durante la terapia, riesgos potenciales de continuación, y la necesidad de una toma de decisiones compartida.

El uso de TH se considera para diferentes poblaciones minoritarias de mujeres, incluidas las que tienen menopausia, menopausia temprana o insuficiencia ovárica primaria (IPO) y para las mujeres mayores de 65 años.

Estas declaraciones no representan normas de práctica codificadas según lo definido por los organismos reguladores o las agencias de seguros.

## **Materiales y métodos**

Un grupo asesor de clínicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer y la menopausia revisaron la Declaración de Posición de la Terapia Hormonal del NAMS 2012 ([www.menopause.org/PSHT12.pdf](http://www.menopause.org/PSHT12.pdf)), evaluaron la literatura publicada posteriormente, y llevaron a cabo una búsqueda basada en la evidencia con el objetivo de llegar a un consenso sobre la recomendaciones.

La NAMS reconoce que las conclusiones en ningún caso pueden ser extrapoladas a todas las mujeres. El estudio Women's Health Initiative (WHI), por sus siglas en inglés, es el único ECA

a largo plazo de TH en mujeres de 50 a 79 años, y sus conclusiones fueron destacadas considerablemente. Sin embargo, el WHI empleó solo una ruta de administración (oral), una formulación de estrógeno (estrógenos equinos conjugados [EEC], 0,625 mg), y únicamente un progestágeno (acetato de medroxiprogesterona [AMP], 2,5 mg), con un número limitado de mujeres con síntomas vasomotores (SVM, sofocos, sudores nocturnos), que fueron menores de 60 años o llevaban menos de 10 años desde el inicio de la menopausia -el grupo de mujeres para quienes la TH es indicada principalmente. En general, el Panel le dio mayor consideración a los hallazgos de ECA o metaanálisis de ensayos controlados aleatorios más amplios y revisó análisis adicionales de los hallazgos de WHI; resultados más recientes de ECA más pequeños; estudios observacionales longitudinales; y metaanálisis adicionales.

***La posición de la terapia hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia se basa en material relacionado con la metodología, una revisión de estudios clave en la literatura y presentación y síntesis de evidencia. Fue escrito después de esta extensa revisión de la bibliografía pertinente e incluye los Puntos clave identificados en el proceso de revisión. El manuscrito resultante fue sometido a aprobación por la Junta de Síndicos de NAMS.***

Un informe de antecedentes científicos que respalda la Posición de Terapia Hormonal de la North American Menopause Society se puede encontrar en línea en [www.menopause.org/docs/2017-scientific-background](http://www.menopause.org/docs/2017-scientific-background).

## **Explicación del riesgo de terapia hormonal**

Los clínicos que cuidan mujeres menopáusicas deben entender los conceptos básicos de riesgo relativo (RR) y riesgo absoluto para comunicar los beneficios y riesgos potenciales de TH y otras terapias. El riesgo relativo (relación de riesgo) es la proporción de las tasas de eventos en dos grupos, mientras que el riesgo absoluto (riesgo diferencia) es la diferencia en las tasas de eventos entre dos grupos.<sup>1</sup> Odds ratios (RUP, medida de asociación entre expo-

sición y resultado) o coeficientes de riesgo de dos y menos en ensayos observacionales, estos carecen de credibilidad y son difíciles de interpretar.<sup>2</sup>

Por lo tanto, estas relaciones de riesgo más pequeñas pueden tener importancia en la salud pública, especialmente si los resultados son raros.

En los ECAs debidamente realizados, pequeñas relaciones de riesgo pueden ser interpretadas como de mayor credibilidad y relevancia, pero bajo riesgo proporcionan menos seguridad que los sesgos, la variables de confusión, y otros factores por no explicar los hallazgos (Tabla 1).<sup>3</sup>

### **Puntos clave**

- Los “odds ratios” o coeficientes de riesgo inferiores a 2, proporcionan menos seguridad sobre los hallazgos.
- Las pequeña RR en ECAs tienen más credibilidad que en estudios observacionales.

## **Formulación, dosis, ruta de administración y seguridad**

### **Formulación estrógenos**

Los estrógenos más comúnmente prescritos son los EEC. Estrógenos conjugados sintéticos, 17b Estradiol micronizado y etinilestradiol. El estrógeno equino conjugado, utilizado en el WHI, se aísla de la orina de las yeguas preñadas y está compuesto por sulfato de estrona (más débil que el estradiol) y mezclas de más de diez componentes menores de diferentes formas activas de estrógenos (agonistas de estrógeno débiles). Los estrógenos equinos conjugados y el estradiol se metabolizan rápidamente en estrógenos más débiles como la estrona. Así,

puede haber diferencias en los tipos de concentraciones de estrógenos o interacciones con el RE en otros tejidos diana.

El metanálisis de los ensayos de estrógenos aprobados por la FDA evidencia una diferencia significativa en la eficacia entre estradiol y EEC en el tratamiento de los SVM. Las conclusiones con respecto a los eventos adversos (EA) fueron inconsistentes,<sup>4</sup> a pesar de los efectos hepáticos con producción de proteínas con CEE.<sup>5</sup> Sin embargo, hubo diferencias en los resultados cognitivos entre los tipos de estrógenos y el sistema serotoninérgico del cerebro, con estradiol proporcionando robustos efectos ansiolíticos y antidepresivos.<sup>6,7</sup>

**Indicación de progestágeno:** la necesidad de protección endometrial ante la exposición crónica del endometrio al estrógeno sin oposición aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer.<sup>8,9</sup>

La indicación primaria relacionada con la menopausia para el uso de progestágeno es prevenir el crecimiento excesivo del endometrio y riesgo de cáncer de endometrio durante el uso de TE. Las progestinas comúnmente incluyen AMP, acetato de noretindrona y progesterona micronizada. Mujeres con un útero intacto usando TE sistémica deben recibir progestágenos adecuados a menos que estén tomando EEC/combinado con bazedoxifeno.<sup>10-12</sup>

La dosis de progestágeno y la duración de su uso son importantes asegurando la protección endometrial. Cuando el progestágeno adecuado se combina con estrógeno, el riesgo de neoplasia endometrial es no más alto que en mujeres no tratadas. En el WHI, el uso de la administración oral continua de CEE/AMP diariamente se asoció con un riesgo de cáncer de endometrio

**Tabla 1.** Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos.

Muy común	≥ 1/10
Común (frecuente)	≥ 1/100 y < 1/10
Poco común (infrecuente)	≥ 1/1,000 y < 1/100
Raro	≥ 1/10,000 y < 1/1,000 (≤10/10,000 por año)
Muy raro	< 1/10,000

Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS)<sup>3</sup>

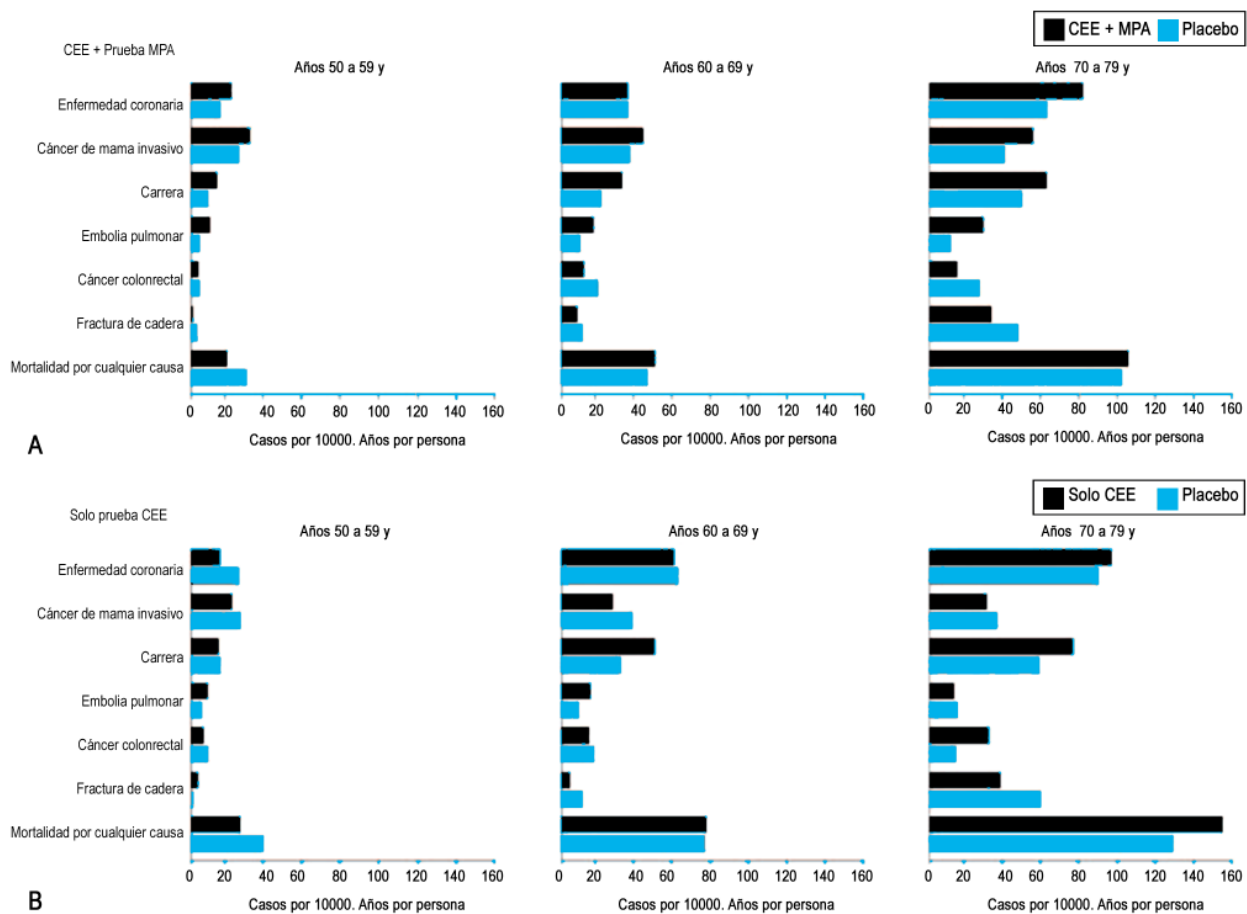
similar al placebo (*hazard ratio* [HR], 0,81; Intervalo de confianza del 95% [IC], 0,48-1,36),<sup>13</sup> con reducción del riesgo después de una acumulación de 13 años de seguimiento.<sup>14</sup> Se observó una mayor incidencia de cáncer de mama en el CEE/AMP en comparación con el placebo, pero una incidencia reducida con solo EEC (Figura 1).<sup>14</sup>

Los estudios observacionales sugieren que el riesgo de cáncer de mama puede ser menor con el uso de progesterona micronizada (PM) en comparación con progestágenos sintéticos<sup>15,16</sup>, pero la biodisponibilidad de la progesterona oral y transdérmica es pobre. La progesterona micronizada necesita ser dosificada adecuadamente para la protección endometrial.<sup>17-19</sup> La progesterona micronizada

necesita tener la dosis adecuada para protección endometrial.<sup>17-19</sup>

La prescripción inadecuada o problemas de entrega con las combinaciones de estrógeno más MP, tiene consecuencias potencialmente graves para la salud, y aumento del riesgo de neoplasia endometrial.<sup>20</sup> En mujeres con TEP, el sangrado no programado ocurrido por más de seis meses después de su iniciación debe ser investigado.

El Complejo de Estrógenos Selectivo de Tejidos Bazedoxifeno, un modulador selectivo de RE (SERM, estrógeno agonista o antagonista), se ha combinado con EEC para formar un complejo de estrógenos selectivo de tejidos. La combinación proporciona protección endometrial sin la necesidad de un progestágeno.<sup>21</sup>



**Figura.** Riesgos absolutos de los resultados de salud por grupos de edad de 10 años en el Women's Health initiative Hormone Therapy Trials, durante la fase de intervención. CEE, estrógenos equinos conjugados; AMP, acetato de medroxiprogesterona. De Manson et al.<sup>14</sup> Reproducido con permiso de la Asociación Médica Americana. Todos los derechos reservados.



### **Dosificación. Terapia de estrógeno**

El objetivo terapéutico debe ser utilizar el tratamiento más apropiado, la frecuencia más baja, la dosis efectiva de TE sistémico. Se añade la dosis apropiada de progestágeno para proporcionar protección endometrial si una mujer tiene útero, a menos que EEC se combine con bazedoxifeno.

### **Terapia de progesterona**

Opciones de dosificación de progestágeno que proveen la seguridad del endometrio dependen de la potencia del progestágeno y varían con la dosis de estrógeno.

Distintos tipos y dosis de progestágenos, vías de administración y tipos de (secuencial o combinado continuo) pueden tener resultados de salud diferentes.<sup>22</sup>

### **Rutas de administración**

Los estrógenos sistémicos se pueden prescribir como fármacos orales; transdérmico parches, aerosoles y geles; o como anillos vaginales. Dosis baja de estrógeno vaginal están disponibles, como crema, tableta, anillo y en algunos países, un pesario. Los progestágenos están disponibles como medicamentos orales, parches de combinación con estrógeno, sistémicos, inyectables y geles o tabletas vaginales.

Las vías de administración no orales (transdérmica, vaginal, y los sistemas intrauterinos) pueden ofrecer ventajas potenciales porque las rutas no orales evitan el efecto hepático de primer paso. Sin embargo, no hay ningún ECA para validar esta suposición.

### **Consideraciones de seguridad**

Las contraindicaciones para TH incluyen hemorragia vaginal inexplicada, enfermedad hepática activa grave, antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, estrógenos sensibles, enfermedad coronaria (ECC), accidente cerebrovascular, demencia, antecedentes personales o alto riesgo hereditario de enfermedad tromboembólica, porfiria cutánea tardía o hipertrigliceridemia, con preocupación de que la endometriosis podría reactivarse, las migrañas

pueden empeorar, o leiomiomas pueden crecer. Los más comunes efectos adversos (EA) incluyen náuseas, hinchazón, aumento de peso, retención de líquidos, cambios de humor (relacionados con el progestágeno), sangrado por privación, dolores de cabeza y sensibilidad en los senos.

«Los potenciales riesgos de TH iniciada en mujeres menores de 60 años o quienes están desde 10 años de iniciada la menopausia, incluyen el posible riesgo de cáncer de mama con TEP combinado, hiperplasia endometrial y cáncer si el estrógeno es usado sin oposición o insuficientemente, tromboembolismo venoso (TEV), y problemas biliares. Los riesgos adicionales a través de las edades incluyen infarto (IM), accidente cerebrovascular y demencia.

### **Puntos clave**

- Diferentes THs, incluso dentro de la misma clase TH, pueden tener otros efectos sobre los órganos diana, permitiendo potencialmente opciones para minimizar el riesgo?
- La dosis eficaz apropiada, a menudo más baja, de TE compatible con los objetivos del tratamiento que proporciona beneficios y minimiza los riesgos para la mujer individual debe ser el objetivo terapéutico?
- La formulación, la dosis y la vía de administración apropiadas de progestágeno es necesario para contrarrestar la efectos del estrógeno sistémico en el endometrio?
- Formulación, dosis y vía de administración para TH debe determinarse individualmente y reevaluarse periódicamente?
- Posibles riesgos de TH para mujeres menores de 60 años o que están dentro de los 10 años de la aparición de la menopausia incluye riesgo de cáncer de mama con el TEP combinado, hiperplasia y cáncer de endometrio con estrógenos inadecuadamente opuestos, TEV y problemas biliares.
- Los riesgos adicionales a través de las edades incluyen IM, derrame cerebral y demencia.

## Indicaciones aprobadas por la FDA

### *Síntomas vasomotores*

La terapia hormonal se ha demostrado en ECAs doble ciego, efectivo para aliviar los sofocos<sup>23</sup> y está aprobada como terapia de primera línea para el alivio de los síntomas de la menopausia en candidatas apropiadas.

### *Prevención de la pérdida ósea*

La terapia hormonal se ha demostrado en ECAs doble ciego, prevenir la pérdida ósea y, en el WHI, reducir las fracturas en mujeres posmenopáusicas.<sup>24,25</sup>

### *Hipoestrogenismo prematuro*

La terapia hormonal está aprobada para mujeres con hipogonadismo, IOP, o menopausia quirúrgica prematura sin contraindicaciones, con beneficios de salud para los síntomas de la menopausia, prevención de la pérdida ósea, problemas cognitivos y de humor, y en estudios observacionales, enfermedades del corazón.<sup>26-31</sup>

### *Síntomas genitourinarios*

La terapia hormonal ha demostrado en ECAs restaurar la anatomía del tracto genitourinario, aumentar las células superficiales vaginales, reducir el pH vaginal y tratar los síntomas de la atrofia vulvovaginal (AVV)<sup>32</sup>

### **Punto clave**

- La terapia hormonal está aprobada por la FDA para cuatro indicaciones: SVM molestos; prevención de la pérdida ósea; hipoestrogenismo causada por hipogonadismo, castración o POI; y síntomas genitourinarios.

## **Hormonas compuestas**

Está aprobado por el gobierno la TH bioidentical (similar a endógeno), incluyendo estradiol, estrona y (progesterona micronizada) PM. Son regulados y se controló en cuanto a su pureza y eficacia; se vendió con insertos en el envase con amplia información de productos (basada en ECAs), y puede incluir advertencias de caja negra para EA.

*Terapias hormonales compuestas* son preparadas por un farmacéutico de compuestos de prescripción de un proveedor y puede combinar múltiples hormonas (estradiol, estrona, estriol, dehidroepiandrosterona [DHEA], testosterona, progesterona), uso no probado, combinaciones o formulaciones no aprobadas, o ser administrados en rutas no estándar (no probadas) tales como implantes subdérmicos, pellets o trociscos.<sup>33-36</sup> La TH compuesta se ha prescrito o se ha dosificado sobre la base de prueba de la hormona salivar; sin embargo, estas se consideran poco fiables debido a las diferencias en la farmacocinética y absorción, variación diurna e interindividual y la variabilidad intraindividual.<sup>37-39</sup> Los prescriptores solo deben considerar TH compuesta si las mujeres no pueden tolerar una terapia aprobada por razones tales como alergias a los ingredientes o una formulación actualmente no disponible en las terapias. Con directrices provisionales sobre la composición de control de calidad de la FDA, el control de calidad de compuestos TH puede mejorar.<sup>40</sup>

### **Puntos clave**

- El compuesto bioidentico de TH presenta preocupaciones de seguridad tales como la regulación gubernamental mínima y el monitoreo, sobredosis o subdosificación, presencia de impurezas o falta de esterilidad, falta de datos científicos sobre la eficacia y seguridad, y falta de una etiqueta que describa los riesgos”.
- La prueba de la hormona salivar para determinar la dosificación no es confiable”.
- Los prescriptores de compuestos bio-identicos de TH deberían documentar la indicación médica para terapias de TH combinada aprobadas por el gobierno, como alergias o la necesidad de dosificación o una formulación no disponible en productos aprobados por la FDA”.

## **Síntomas de menopausia: Beneficios y riesgos**

### *Síntomas vasomotores*

Los síntomas vasomotores se asocian con una disminución en la calidad del sueño, irrita-

bilidad, dificultad para concentrarse, baja calidad de la vida (CDV),<sup>41</sup> y peor estado de salud<sup>42</sup>. La persistencia de síntomas vasomotores de un promedio de 7.4 años en el Estudio Women's Health Across the Nation SWAN<sup>43</sup>, parecen estar vinculados a riesgos cardiovasculares (CV), óseos y cognitivos.<sup>44-48</sup> Comparado con placebo, el estrógeno solo o combinado con un progestágeno, se encontró que reduce la frecuencia semanal de los síntomas en un 75% (IC del 95%, 64,3-82,3) y reduce significativamente la severidad de los síntomas (OR, 0,13; IC del 95%, 0,07-0,23),<sup>23</sup> sin otro tratamiento farmacológico o alternativo que proporciona más alivio. Aunque la dosis más baja de estradiol aprobado semanalmente de parche (0.014mg / d) parece eficaz en el tratamiento de los SVM,<sup>49</sup> está aprobado para la prevención de la osteoporosis pero no alivio vasomotor. Las dosis más bajas pueden tener menor riesgo de TEV<sup>50</sup> y logra reducir los efectos adversos tales como sensibilidad en los senos o sangrado vaginal no programado.<sup>51,52</sup> Dosis más bajas de TH (oral CEE 0,3 mg; 17b-estradiol oral. 0,5 mg; o parche de estradiol 0.025mg) puede tomar de 6 a 8 semanas para proporcionar alivio de los síntomas. Se ha comprobado que las formulaciones de progestágeno son eficaces en el tratamiento de SVM,<sup>53,54</sup> estudiados con AMP 10 mg por día,<sup>55</sup> oral acetato de megestrol 20 mg,<sup>56</sup> y PM 300 mg,<sup>54</sup> pero estudios a largo plazo no han abordado la seguridad del tratamiento con progestágeno solo para los síntomas de la menopausia. Los síntomas vasomotores regresan aproximadamente en un 50% de los casos en mujeres, cuando se suspende la TH.<sup>57,58</sup>

### **Trastornos del sueño**

Una revisión de la literatura de 2015 encontró que TH en forma de dosis bajas de estrógeno o progesterona podría mejorar el insomnio crónico en mujeres menopáusicas. En 14 de los 23 estudios revisados los resultados fueron positivos<sup>59,60</sup>, pero los datos son contradictorios en la relación entre VMS en la menopausia y polisomnográfico como objetivo. La progesterona oral tiene leves efectos sedantes, reduciendo la vigilia sin afectar las funciones cognitivas en el día, posiblemente a través de un efecto GABA-agonista.<sup>61</sup>

### **Síndrome genitourinario de la menopausia (síntomas vaginales)**

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) incluye los signos y síntomas asociados con la deficiencia de estrógenos en la posmenopausia que implica cambios en los labios, vagina, uretra y vejiga e incluye AVV.<sup>62</sup>

Los síntomas pueden incluir sequedad genital, ardor e irritación; síntomas sexuales de lubricación disminuida y dolor; y síntomas urinarios de urgencia, disuria e infecciones tracto urinario recurrentes (ITUs). La terapia de estrógeno es el tratamiento más eficaz para la SGM.<sup>32,63,64</sup> Las preparaciones de estrógenos vaginales de dosis baja son efectivas y generalmente son tratamientos seguros para AVV<sup>32,65</sup> e incluyen cremas, comprimidos y anillos que contienen estradiol o EEC, disponibles en dosis que resultan en una absorción sistémica mínima.<sup>64-66</sup> Debido al riesgo potencial de pequeños incrementos en los estrógenos<sup>67</sup>, la decisión de usar dosis bajas de TE vaginal en las mujeres con cáncer de mama deben hacerse en conjunto con su oncólogo<sup>68</sup> Esto es particularmente importante para las mujeres con los inhibidores de la aromataasa (IAs) con niveles de estradiol en plasma suprimido<sup>69</sup>, aunque no se observó un aumento del riesgo en un ensayo observacional de sobrevivientes de cáncer de mama sobre tamoxifeno o la terapia de IA con baja dosis de TE vaginal durante 3,5 años de seguimiento promedio.<sup>70</sup> Un progestágeno generalmente no está indicado cuando TE es administrado por vía vaginal para SGM en el nivel bajo de dosis recomendado, aunque faltan datos de los ensayos clínicos de más de un año de garantía.<sup>66</sup> Las terapias no estrogénicas que mejoran la AVV vaginal y están aprobados para el alivio de la dispareunia en mujeres posmenopáusicas incluyen ospemifene<sup>71</sup> y DHEA intravaginal.<sup>72</sup> Síntomas del tracto urinario (incluyendo trastornos del suelo pélvico)

La TE vaginal puede mejorar la incontinencia aumentando el número de vasos alrededor periuretral y del cuello de vejiga<sup>73</sup> y se ha demostrado que reduce la frecuencia y amplitud de las contracciones del detrusor para mejorar la relajación del detrusor.<sup>74,75</sup> La terapia con estrógenos, junto con entrenamiento en el piso pélvico, pesarios o cirugía, síntesis de colágeno, ayuda y mejorar el epitelio vaginal, pero la evidencia de

eficacia para el prolapso de órganos pélvicos aún falta.<sup>76</sup> Dos grandes ensayos encontraron que las usuarias de TH sistémico (EEC 0,625 mg \ AMP 2,5 mg) tuvieron una incidencia aumentada de incontinencia de estrés<sup>77,78</sup>. El aumento de la incontinencia en mujeres que usaban estrógeno oral solo (RR, 1,32; IC del 95%, 1,17-1,48) y en aquellos que usan estrógenos y progestágenos combinados (RR, 1,11; IC del 95%, 1,04-1,18).<sup>79</sup> El uso de estrógeno vaginal mostró una menor incidencia de incontinencia (RR, 0,74; IC del 95%, 0,64-0,86) y vejiga hiperactiva, con uno o dos evacuaciones en menos de 24 horas y reducción de la frecuencia y urgencia. Un menor riesgo de IUT recurrente con estrógeno vaginal pero no oral ha sido mostrado en ECAs.<sup>80</sup>

### ***Función sexual***

La TH sistémica y la TE vaginal de dosis baja proporcionan tratamiento de la AVV, mejorando los problemas sexuales, aumentando la lubricación, flujo sanguíneo y sensación en los tejidos vaginales.<sup>81</sup> Los estudios no han encontrado ningún efecto significativo de la TE de interés, excitación y la respuesta orgásmica independiente de su papel en el tratamiento de los síntomas de la menopausia.<sup>82-84</sup> Si la TH sistémica es necesaria y las mujeres tienen una libido baja, las formulaciones de TE transdérmicas pueden ser preferidas a las orales debido al aumento de la globulina transportadora de las hormonas sexuales y reducción de la biodisponibilidad de testosterona oral con TE.<sup>81,85,86</sup>

Estrógenos equinos conjugados combinados con bazedoxifeno alivian la dispareunia y mejoran la AVV, y algunos aspectos sexuales en mujeres posmenopáusicas.<sup>87-90</sup>

### ***Puntos clave***

#### ***Síntomas vasomotores***

- Los síntomas vasomotores pueden ser causados por la disfunción de la termorregulación. Comienzan durante la perimenopausia y pueden persistir en promedio 7,4 años o más, con diferencias étnicas. Afectan a la ECV y parecen estar vinculados al sistema CV, hueso y salud del cerebro.
- La terapia hormonal sigue siendo el estándar de oro para el alivio de SVM.

La terapia con estrógeno solo puede usarse para mujeres después de una histerectomía.

- Para mujeres sintomáticas con un útero que solicita TH, la terapia de combinación protege contra la neoplasia endometrial, con un progestágeno o como una combinación de CEE y bazedoxifeno.
- Para el control de los síntomas de la menopausia, la dosis ofrece alivio y debe ser utilizada.

La dosificación y necesidad de tratamiento para aliviar los síntomas de la menopausia deben ser evaluados periódicamente.

- Progesterona micronizada 300 mg cada noche significativamente disminuye SVM (sofocos y sudores nocturnos) en comparación con placebo y mejora el sueño.
- Progestinas sintéticas también han mostrado beneficios en los estudios. Ningún estudio a largo plazo tiene resultados disponibles.

### ***Trastornos del sueño***

- Durante la transición de la menopausia, las mujeres con SVM tienen mayor probabilidad de reportar un sueño reducido.
- La terapia hormonal mejora el sueño al reducir los despertares nocturnos.

### ***Síndrome genitourinario de la menopausia***

#### ***Síntomas vaginales***

- Las preparaciones de estrógenos vaginales de dosis baja son efectivas y generalmente seguras para el tratamiento de AVV, con mínima absorción sistémica y preferidas sobre las terapias sistémicas cuando la TE se considera solo para SGM.
- Para las mujeres con cáncer de mama, las dosis bajas de estrógeno vaginal deben ser consideradas y prescritas de acuerdo con sus oncólogos.
- La terapia con progesterona no es necesaria con dosis vaginales bajas de TE, pero los datos de los ensayos aleatorios carecen de más de un año de seguimiento.

- La hemorragia posmenopáusica en mujeres con dosis bajas vaginales de TE debe ser evaluada a fondo.

Las terapias sin receta que mejoran AVV en las mujeres posmenopáusicas incluyen ospemifeno y DHEA intravaginal.

### **Síntomas del tracto urinario (incluyendo trastornos del suelo pélvico)**

- La TH sistémica no mejora la incontinencia urinaria y puede aumentar la incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo.
- La dosis baja de TE vaginal puede proporcionar beneficios para la síntomas, incluyendo la prevención de IUT recurrente, hiperactividad de vejiga e incontinencia de urgencia.
- La terapia hormonal no tiene aprobación de la FDA para indicación de la salud urinaria.

### **Función sexual**

- Tanto la TH sistémica como la dosis baja de estrógeno vaginal aumentan la lubricación, flujo sanguíneo y sensación de los tejidos vaginales
- La TH sistémica generalmente no mejora la función sexual, interés sexual, excitación o respuesta orgásmica en las mujeres sin síntomas de la menopausia
- Si la función sexual o la libido son preocupaciones en mujeres con síntomas de la menopausia, la TE transdérmica puede ser preferible sobre TE oral debido a un menor efecto en la unión de globulinas transportadoras de hormonas sexuales y niveles de testosterona libre
- La dosis baja de TE vaginal mejora la función sexual en mujeres en la posmenopausia con SGM (AVV sintomática)
- Las alternativas no estrogénicas aprobadas para la dispareunia incluyen ospemifeno y DHEA intravaginal.

### **Menopausia natural anterior e insuficiencia ovárica prematura**

Mujeres con menopausia natural temprana y IOP experimentan un período prolongado de

tiempo con pérdida de la hormona ovárica en comparación con las mujeres que experimentan menopausia normal, con EA potenciales de deficiencia de estradiol en todos los tejidos. Para las mujeres cuyos ovarios son retirados en el momento de la histerectomía, hay un doble aumento del riesgo de insuficiencia ovárica,<sup>91</sup> y el 20% o más de estas mujeres pueden desarrollar síntomas de disminución de la reserva ovárica dentro de un año, con hormona Antimulleriana reducida.<sup>92</sup> Riesgos para la salud de la menopausia natural temprana e IOP puede incluir SVM persistentes, aumento de riesgo de ECV, demencia, ACV, enfermedad de Parkinson, desórdenes oftalmológicos y mortalidad global.<sup>26,28,93-95</sup>

Las mujeres con IOP tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedades isquémicas del corazón, así como de todas las causas en comparación con las mujeres que tienen una edad normal de menopausia natural,<sup>27</sup> que puede ser reflejo del envejecimiento prematuro. También tienen un mayor riesgo de cáncer del tracto digestivo, pero un menor riesgo de cáncer de mama, útero y endometrio.<sup>94,96,97</sup> El manejo efectivo puede incluir dosis apropiadas de TH junto con calcio, vitamina D, ejercicio y exámenes para detectar cuestiones médicas. Aunque las dosis más altas de TH parecen proporcionar el mejor hueso,<sup>29,98,99</sup> anticonceptivos orales con un parche de estrógeno se puede usar durante la semana placebo si es necesario para beneficio psicológico en las mujeres más jóvenes.

### **Puntos clave**

- Las mujeres con menopausia temprana y IOP tienen riesgos para la salud que pueden incluir SVM persistente, pérdida ósea, AVV, cambios en el estado de ánimo y un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, demencia, enfermedad de Parkinson, trastornos oftálmicos y mortalidad general.
- Los resultados de los estudios de WHI en mujeres mayores no aplican a mujeres con menopausia temprana, y evidencia observacional sugiere un beneficio con TH tomada a la edad promedio de la menopausia.
- La terapia hormonal, como el estradiol transdérmico en dosis altas con adecuadas

protección endometrial es superior a la terapia anticonceptiva oral para restaurar o mantener la densidad mineral ósea (DMO).

## Ooforectomía en mujeres premenopáusicas

La extirpación quirúrgica de ambos ovarios conduce a una pérdida abrupta de esteroides ováricos al contrario de la menopausia natural e incluye la pérdida de estrógeno, progesterona y testosterona. Los síntomas vasomotores, así como una variedad de síntomas y las enfermedades relacionadas con la deficiencia de estrógenos son frecuentes y más graves después de la ooforectomía y pueden tener efecto importante en CDV<sup>100-102</sup> y +EA potenciales en el sistema CV, hueso, estado de ánimo, salud sexual y cognición; se ha demostrado en los estudios observacionales que debe ser disminuido por TE.<sup>103</sup> A menos que estén presentes contraindicaciones, la TE está indicado para mujeres que han tenido una ooforectomía bilateral hipoestrogénismo para reducir el riesgo de AVV y dispareunia<sup>104</sup> y osteoporosis,<sup>105</sup> con datos observacionales que sugieren sobre la aterosclerosis y las ECV,<sup>106</sup> el deterioro cognitivo y demencia.<sup>107</sup>

### Puntos clave

- En mujeres con menopausia natural o quirúrgica temprana o IOP el inicio temprano de ET, con protección endometrial si el útero se conserva, reduce el riesgo de osteoporosis y fracturas relacionadas, AVV y dispareunia, con beneficio visto en estudios observacionales para la aterosclerosis y ECV, cognición y demencia.
- Las mujeres más jóvenes pueden requerir dosis más altas para el alivio o protección de los síntomas contra la pérdida ósea? Se recomienda la conservación de los ovarios, si es posible en las histerectomía para las indicaciones benignas que se realizan en mujeres premenopáusicas en riesgo promedio de cáncer de ovario.

## Piel, pelo y sentidos especiales

La terapia con estrógenos puede beneficiar la cicatrización de heridas mediante la modificación de la inflamación, estimulación de la

formación de tejido de granulación, y la aceleración de la re-epitelización. En los estudios, la TE aumentó el espesor epidérmico y dérmico, acentuación del contenido de colágeno y elastina y mejor hidratación de la piel, con menos arrugas.<sup>108</sup> La terapia hormonal parece ampliar el riesgo de síntomas de ojo seco<sup>109</sup>, pero puede disminuir el riesgo de cataratas<sup>110</sup> y glaucoma primario de ángulo abierto.<sup>111</sup> La terapia hormonal puede jugar un papel en la pérdida de audición<sup>112</sup> y cambios olfatorios.<sup>113</sup> En pequeños estudios la TH, parece disminuir el mareo o el vértigo<sup>114</sup> y mejorar el equilibrio postural.<sup>115</sup>

### Puntos clave

- La terapia de estrógeno parece tener efectos beneficiosos sobre el espesor y elasticidad y colágeno de la piel cuando se administra en la menopausia.
- Cambios en la densidad del cabello y la pérdida de cabello femenino empeoran después de la menopausia, pero no se ha identificado ningún papel positivo para la TH.
- La terapia hormonal parece aumentar el riesgo de ojo seco pero puede disminuir el riesgo de cataratas y glaucoma primario de ángulo abierto.
- La terapia hormonal puede desempeñar un papel importante en la pérdida auditiva y cambios olfatorios.
- En ensayos pequeños, la TH parece disminuir el mareo o el vértigo y mejorar el equilibrio postural.

## Terapia hormonal y calidad de vida

Las mujeres que presentan síntomas graves en los ensayos clínicos muestran una mejora significativa en CDV y la CDV específica de la menopausia con TH cuando se utilizan instrumentos de medición de la calidad de vida. No se observa una mejoría significativa en las mujeres sin síntomas en la línea de base.<sup>116</sup>

### Puntos clave

- El efecto de los síntomas severos de la menopausia sobre la CDV puede ser sustancial.

- El deseo de mejorar la calidad de vida puede hacer que las mujeres y los proveedores acepten un mayor grado de riesgo para obtener mejora.

## Osteoporosis

Las dosis estándar de TE y TH previenen la pérdida ósea en mujeres en la posmenopausia por la inhibición de la resorción ósea impulsada por osteoclastos y una tasa reducida de remodelación ósea.<sup>117-120</sup> Los ensayos aleatorios, controlados y observacionales muestran que la dosis estándar de TH reduce fracturas osteoporóticas en la posmenopausia, incluyendo cadera, columna vertebral, y todas las fracturas no-vertebrales, incluso en mujeres sin osteoporosis.<sup>24,25,121-124</sup> En la fase de intervención del WHI, los EEC-solos y los grupos EEC/AMP combinados tuvieron significativa reducción estadística de la incidencia de fractura de cadera del 33% (P = 0,03), con menos de 6 fracturas por cada 10.000 años-persona en general (Figura 1).<sup>14,25,124</sup>

La respuesta de la densidad mineral ósea al estrógeno está relacionada con la dosis, con menor protección contra la pérdida ósea a dosis más bajas, particularmente mujeres menores de 40 años. Las dosis bajas (dosis EEC 0,3 mg; 17b-estradiol oral 0,5 mg; o parche de estradiol 0,025 mg) en tratamiento con dosis ultralarga (parche de estradiol 0,014 mg) ha demostrado reducir el riesgo de fracturas, aunque no han sido adecuadamente empoderados para este punto final. La protección ósea se disipa rápidamente después de suspender el tratamiento.<sup>14,125-128</sup> Aunque se encontró un beneficio persistente con EEC/AMP para reducir las fracturas en los datos acumulativos del WHI (intervención más 13 años de seguimiento), 14 de ellos, posintervención mostraron que después de 5 años de discontinuación, el beneficio residual fue visto en fracturas totales en el brazo de CEE-solo, pero no fracturas totales o de cadera con EEC/AMP, y no se encontró riesgo de fractura de rebote para cualquiera de los dos.<sup>129</sup> No hay estudios de fracturas comparando la eficacia de TH en la prevención de fracturas con otras terapias farmacológicas aprobadas.

## Puntos clave

- La terapia hormonal previene la pérdida ósea en pacientes posmenopáusicas sanas, con efectos relacionados con la dosis.
- A menos que estén contraindicadas, las mujeres con menopausia prematura que requieren la prevención de la pérdida ósea con TH o anticonceptivos orales (que son menos efectivos que TH) en lugar de otros tratamientos específicos de hueso hasta la edad media de la menopausia, cuando el tratamiento puede ser reevaluado.
- La terapia hormonal evita eficazmente la osteoporosis y fracturas posmenopáusicas, y algunas formulaciones de TE, TEP y EEC combinados con bazedoxifeno son aprobados para esta indicación.
- Mujeres en las cohortes de TE y TEP en la intervención WHI en el ensayo en general tuvieron reducción de fractura de cadera.
- La protección ósea se disipa rápidamente después de la suspensión de TH, pero no se ha encontrado un rebote en el riesgo de fractura.
- Para mujeres con SVM menores de 60 años o en los 10 años posteriores a la aparición de la menopausia, TH (TE, TEP o EEC combinado con bazedoxifeno) es probablemente la terapia apropiada con hueso activo en ausencia de contraindicaciones.
- Cuando las terapias alternativas de osteoporosis no son apropiadas o causan EAs, el uso extendido de TH es una opción para mujeres que están en alto riesgo de fractura osteoporótica.
- La decisión de detener la TH debe hacerse sobre los beneficios y riesgos extraesqueléticos.

## Dolor en las articulaciones

La unión directa del estrógeno a los RE actúa sobre los tejidos de las articulaciones, protegiendo su estructura y función biomecánica, y mantener la salud general de las articulaciones, pero el efecto del estrógeno en la osteoartritis

sigue siendo controvertido.<sup>130-132</sup> Los estudios preclínicos y los ensayos clínicos de TE han informado resultados inconsistentes de los efectos del estrógeno sobre la osteoartritis y artralgia, con evidencia sugestiva de que el estrógeno y los SERM pueden tener beneficios.<sup>133</sup> En el WHI, las mujeres en el EEC dolor en las articulaciones o rigidez en comparación con los que recibieron placebo (47,1% vs 38,4%; OR, 1,43; IC del 95%, 1,24-1,64) y más molestias cuando se detiene.<sup>134</sup> En el brazo de EEC-solo, las mujeres asignadas al azar a EEC tuvieron una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia del dolor articular después de un año en comparación con el grupo placebo (76,3% vs 79,2%,  $P = 0,001$ ).<sup>135</sup>

### **Puntos clave**

- Las mujeres del WHI y otros estudios han demostrado dolor o rigidez en comparación con los que recibieron placebo.

### **Sarcopenia**

La fragilidad se asocia con EAs tales como caídas, hospitalización, discapacidad y muerte.<sup>136</sup> Se ha demostrado que el músculo esquelético tiene RE pero hay una escasez de estudios que evalúan la interacción entre el estrógeno y el músculo. La regulación de la ingesta energética y el gasto de los estrógenos en mujeres no ha sido bien estudiado con evidencia limitada básica y preclínica que apoya el concepto de que la pérdida de estrógeno a causa de la menopausia u ooforectomía perturba el equilibrio energético a través del gasto energético en reposo y la actividad física.<sup>137</sup> Reseñas de estudios preclínicos y estudios clínicos limitados de TH en mujeres posmenopáusicas sugieren un beneficio en mantener el aumento de la masa muscular y tejido conectivo relacionado, mejorar la fuerza y mejorar la recuperación muscular postraumática o pos atrofia cuando se combina con el ejercicio.

### **Puntos clave**

- El desarrollo de la fragilidad con el envejecimiento es un riesgo para la salud.
- La sarcopenia y la osteoporosis están relacionadas con el envejecimiento, la

depleción de estrógeno y la transición de la menopausia.

- Se necesita Intervención para mejorar la bioenergética y prevenir la pérdida de masa muscular, fuerza y rendimiento.
- Los estudios preclínicos sugieren un posible beneficio de TE combinado con ejercicio para prevenir la pérdida de masa muscular, fuerza y rendimiento.

### **Vesícula e hígado**

Colelitiasis, colecistitis y colecistectomía ocurre más frecuentemente en mujeres que toman estrógeno oral, presumiblemente debido al efecto hepático de primer paso después de la ingestión oral. Los estrógenos aumentan la secreción y saturación de colesterol biliar, promueven la precipitación del colesterol en la bilis y reducen la motilidad de la vesícula biliar, con aumento de la cristalización de la bilis.<sup>141,142</sup> La administración por vía transdérmica evita la participación del hígado, con menor riesgo de enfermedad de la vesícula biliar. El riesgo de enfermedad atribuible a la vesícula biliar autoinformada en el WHI fue un adicional de 47 casos por 10.000 mujeres por año para EEC/AMP y 58 casos por 10.000 mujeres por año para EEC solos, ambos estadísticamente significantes ( $P < 0,001$ ).<sup>14</sup> Los estudios preclínicos y observacionales sugieren beneficios de TH sobre la fibrosis hepática y el hígado graso<sup>144</sup>, pero es necesario la investigación antes de que se puedan hacer recomendaciones definitivas.

### **Puntos clave**

- El riesgo de cálculos biliares, colecistitis y colecistectomía es aumentado con el estrógeno oral solo y la TH combinada.
- Los estudios observacionales reportan un menor riesgo con TH transdérmica que con el oral y con estradiol oral en comparación con EEC, pero no se confirma ninguna observación en ECAs.
- Una asociación de TH con disminución de la progresión de la fibrosis más lenta en la hepatitis C y con hígado graso, pero se necesitan ensayos aleatorios para estable-



cer cualquier potencial beneficio y riesgo de TH en mujeres posmenopáusicas con enfermedad del hígado.

### **Diabetes mellitus, síndrome metabólico y composición corporal**

En el WHI, las mujeres que reciben EEC/ MAP tuvieron una reducción estadísticamente significativa del 19% (HR, 0,81, IC del 95%, 0,70-0,94, P 0,005) en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM), traducándose a 16 casos menos por 10.000 años-persona de terapia.<sup>14</sup> En la cohorte EEC-solo, hubo una reducción del 14% en nuevos diagnósticos de DM tipo 2 (HR, 0,86; IC del 95%, 0,76 - 0,98), traduciendo a 21 casos menos por 10.000 años-persona. Meta-análisis de estudios publicados encontraron que la combinación de TH (TEP) redujo la incidencia de DM tipo 2 casi en el 40%, con glucosa en ayunas y niveles de hemoglobina A1C más baja.<sup>145,146</sup> El beneficio se invierte cuando se suspende la TH.

### **Síndrome metabólico y peso**

En general, ERa protege contra la acumulación de grasa, mientras que ERb promueve la ganancia de grasa. Hay evidencia de trabajos preclínicos que la interrupción de la señalización del estradiol, con delección de ER (manipulación genética) o ooforectomía quirúrgica, aceleran la acumulación de grasa, lo que parece se acumulan desproporcionadamente en el área abdominal, con aumento de la resistencia a la insulina y dislipidemia.<sup>137</sup> La terapia con estrógeno-progestágeno no tiene ningún efecto en el peso o se asocia con menos aumento de peso en las mujeres que lo están usando que en las mujeres que no.<sup>147-151</sup> En el WHI, las mujeres en el brazo EEC/AMP mostraron disminuciones significativas en el índice de masa corporal y circunferencia de la cintura durante el primer año.<sup>152</sup>

### **Puntos clave**

La terapia hormonal reduce significativamente la aparición de nueva DM tipo 2, pero no es aprobado por el gobierno de EE.UU para este fin.

La terapia hormonal puede ayudar a atenuar la adiposidad abdominal, la acumulación y la ga-

nancia de peso que a menudo se asocia con la transición de la menopausia.

### **Humor, depresión y cognición**

Para las mujeres posmenopáusicas sin depresión clínica, los efectos de TH sobre el estado de ánimo, con pequeños ensayos a corto plazo que sugieren que la TH mejora el estado de ánimo, mientras que otros no mostraron ningún cambio.<sup>153</sup> Mujeres posmenopáusicas con antecedentes de depresión relacionada con la perimenopausia con TH pueden experimentar una recurrencia de síntomas depresivos después de la suspensión del estradiol.<sup>154</sup> Pequeños ensayos clínicos apoyan el uso de TE para cuando se inicia inmediatamente después de la cirugía.

Tres grandes ECAs muestran una relación neutra en los efectos de TH sobre la función cognitiva cuando se usan en posmenopausia versus inicio del tratamiento en mujeres mayores de 65 años<sup>7,157,158</sup>. Dos hipótesis: la hipótesis de la ventana crítica<sup>159,160</sup> y la hipótesis del sesgo celular sano<sup>161</sup>-proporcionan un marco para la comprensión de la literatura científica sobre TH y cognición, pero ninguno de ellos ha sido definitivamente apoyado en ECAs de mujeres posmenopáusicas.

### **Iniciación tardía de la terapia hormonal**

Varios grandes ensayos clínicos indican que la TH no mejorar la memoria u otras capacidades cognitivas y que EEC/AMP puede dañar la memoria cuando se inicia en mujeres mayores de 65 años.<sup>162-164</sup>

### **Enfermedad de Alzheimer**

Cuatro estudios observacionales apoyan la visión que el momento de iniciación de la TH es un determinante significativo de riesgo de enfermedad de Alzheimer, con la iniciación temprana disminuyendo el riesgo e iniciación posterior asociada con mayor riesgo.<sup>165-168</sup>

### **Demencia**

En el estudio de la memoria WHI, EEC/AMP, este duplicó el riesgo de demencia de todas las causas (23 casos por cada 10.000 iniciado en mujeres mayores de 65 años,<sup>164</sup>

mientras que la EEC solos no aumentó significativamente el riesgo de demencia.<sup>169</sup> El efecto de la TH puede ser modificado por la función cognitiva de base, con efectos más favorables en las mujeres con función cognitiva normal antes de la iniciación de la TH.<sup>170,171</sup>

### **Puntos clave**

- En ausencia de hallazgos más definitivos, la TH no puede ser recomendado a cualquier edad para prevenir o tratar una función cognitiva o demencia.
- Sobre la base del Estudio de la Memoria del WHI, debe ser tomado con cautela el inicio continuo-combinado diario de CEE/MPA en mujeres mayores de 65 años, dado el aumento relativamente pequeño o riesgo poco frecuente de demencia de 23 casos adicionales por cada 10.000 años-persona visto en el WHI, es efectivo.
- ¿La terapia de estrógeno puede tener beneficios cognitivos positivos cuando se inició inmediatamente después de la menopausia quirúrgica temprana, pero TH en el período posmenopáusico natural temprano tiene efectos neutros sobre la función cognitiva actual.
- Solo un apoyo limitado (estudios observacionales) está disponible para una hipótesis de la ventana crítica de TH en la prevención de enfermedad de Alzheimer.
- El efecto de TH puede ser modificado por la función basal cognitiva, con efectos más favorables en mujeres con función cognitiva normal antes de la iniciación de TH.
- La evidencia es insuficiente para apoyar el uso de TH en el tratamiento de la depresión clínica. En ECA pequeños, TE fue eficaz en mejorar la depresión clínica en la perimenopausia pero no en mujeres posmenopáusicas.
- Las progestinas pueden contribuir al trastorno del estado de ánimo.
- Las mujeres cuya depresión mejora con TH son susceptibles a experimentar un empeoramiento del estado de ánimo después de retirar de estrógeno.

### **AGRADECIMIENTOS**

The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel: Chair, JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP, NAMS Executive Director; Professor of Obstetrics and Gynecology; Division Director, Midlife Health Center; University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia. Dr. Fernando Sánchez Aguirre, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio A.C.; Mexico City, Mexico. Jennifer Blake, MD, MSc, FRCS, Chief Executive Officer, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Ottawa, Ontario, Canada. Felicia Cosman, MD, Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Medical Director, Clinical Research Center; Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York. Howard N. Hodis, MD, Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Preventive Medicine; Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology; Director of the Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine; Kent School of Medicine; University of Southern California, Los Angeles, California. Susan Hoffstetter, PhD, WHNP-BC, FAANP, Associate Professor, St. Louis University School of Medicine; Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health; Division of Uro-Gynecology; St. Louis, Missouri. Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP, University of Florida Research Foundation Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Medical Director and Director, Menopause and Gynecologic Ultrasound Services, UF Southside Women's Health, Jacksonville, Florida. Sheryl A. Kingsberg, PhD, Chief, Division of Behavioral Medicine; University Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonald Women's Hospital; Professor, Departments of Reproductive Biology and Psychiatry; Case Western Reserve University School of Medicine; Cleveland, Ohio. Pauline M. Maki, PhD, Associate Professor of Psychiatry and Psychology; Director, Women's Mental Health Research; University of Illinois at Chicago College of Medicine; Chicago, Illinois. JoAnn E. Manson, MD, Dr.PH, NCMP, Chief,

Division of Preventive Medicine; Brigham and Women's Hospital; Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health; Harvard Medical School; Boston, Massachusetts. Polly Marchbanks, PhD, MSN, Captain, USPHS (Retired); Epidemiologist; Atlanta, Georgia. Michael R. McClung, MD, Founding Director, Oregon Osteoporosis Center, Portland, Oregon. Lila E. Nachtigall, MD, NCMP, Professor of Obstetrics and Gynecology; New York University School of Medicine; New York. Lawrence M. Nelson, MD, MBA, Director, Strategic Alliances, Mary Elizabeth Conover Foundation, Inc, McLean, Virginia. Diane Todd Pace, PhD, APRN, FNP-BC, NCMP, FAANP, Associate Professor, Department of Advanced Practice and Doctoral Studies; Director, DNP Program; Family Nurse Practitioner and Methodist Teaching Practice; University of Tennessee Health Science Center; College of Nursing; Memphis, Tennessee. Robert L. Reid, MD. Professor of Obstetrics and Gynaecology; Chair, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility; Queen's University; Kingston, Ontario, Canada. Philip M. Sarrel, MD, Emeritus Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Services and of Psychiatry; Yale University; New Haven, Connecticut. Jan L. Shifren, MD, NCMP, Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology; Harvard Medical School; Director, Midlife Women's Health Center; Massachusetts General Hospital; Boston, Massachusetts. Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP, Clinical Professor of Medicine; University of California, San Diego, School of Medicine; La Jolla, California. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med), NCMP, NAMS Honorary Trustee and Executive Director Emeritus; Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine; Scientific Director, Rapid Medical Research; Cleveland, Ohio. NAMS recognizes the contributions of Ms. Carolyn Develen, NAMS Chief Operating Officer, and Ms. Kathy Method, MA, NAMS Communications Manager. The position statement was reviewed and approved by the 2016-2017 NAMS Board of Trustees: President, Marla Shapiro, C.M., MDCM, CCFP, MHSC, FRCPC, FCFP, NCMP, Professor, Department of Family and Community Medicine; University

of Toronto; Ontario, Canada. President-Elect, Sheryl A. Kingsberg, PhD, Chief, Division of Behavioral Medicine; University Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonal Women's Hospital; Professor, Departments of Reproductive Biology and Psychiatry; Case Western Reserve University School of Medicine; Cleveland, Ohio. Immediate Past President, Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP, Associate Chairman and Residency Program Director; Department of Obstetrics and Gynecology; The Reading Hospital and Medical Center; Reading, Pennsylvania. Treasurer, James H. Liu, MD, NCMP, Arthur H. Bill Professor of Obstetrics and Gynecology; University Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonal Women's Hospital; Department of Reproductive Biology; Case Western Reserve University School of Medicine; Cleveland, Ohio. Secretary, Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP, University of Florida Research Foundation Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Medical Director and Director, Menopause and Gynecologic Ultrasound Services, UF Southside Women's Health, Jacksonville, Florida. JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP, NAMS Executive Director; Professor of Obstetrics and Gynecology; Division Director of Midlife Health; University of Virginia Health System; Charlottesville, Virginia. Lisa Astalos Chism, DNP, APRN, NCMP, FAANP, Clinical Director, Women's Wellness Clinic; Sexual Health Counselor and Educator, Karmanos Cancer Institute; Adjunct Assistant Professor, Wayne State University School of Medicine; Detroit, Michigan. Howard N. Hodis, MD, Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Preventive Medicine; Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology; Director, Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine; Krek School of Medicine; University of Southern California; Los Angeles, California. Michael R. McClung, MD, Founding Director, Oregon Osteoporosis Center, Portland, Oregon. Katherine M. Newton, Senior Investigator, Group Health Research Institute; Metropolitan Park East; Seattle, Washington. Gloria A. Richard-Davis,

MD, FACOG, NCMP, Division Director, Reproductive Endocrinology and Infertility; University of Arkansas Medical Sciences; Department of Obstetrics and Gynecology; Little Rock, Arkansas. Nanette F. Santoro, MD, Professor and E. Stewart Taylor Chair of Obstetrics and Gynecology; University of Colorado School of Medicine; Aurora, Colorado. Rebecca C. Thurston, PhD, Director, Women's Biobehavioral Health Laboratory; Professor of Psychiatry, Psychology, Epidemiology, and Clinical and Translational Science; University of Pittsburgh; Pittsburgh, Pennsylvania. Isaac Schiff, CM, MD, Editor-in-Chief, Menopause; Joe Vincent Meigs Distinguished Professor of Gynecology; Harvard Medical School; Chief, Department of Obstetrics and Gynecology Emeritus, The Women's Care Division, Massachusetts General Hospital; Boston, Massachusetts. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med), NAMS Honorary Trustee and Executive Director Emeritus; Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine; Scientific Director, Rapid Medical Research; Cleveland, Ohio.

## Referencias

1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004;171:353-358.
2. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol* 2012;120: 920-927.
3. Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS). Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS Working Group IV. Geneva, Switzerland: CIOMS; 1998. Available at: [www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf](http://www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf). Accessed March 29, 2017.
4. Gaudard AM, Silva de Souza S, Puga ME, Marjoribanks J, da Silva EM, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD010407.
5. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8:3-63.
6. Hiroi R, Weyrich G, Koebele SV, et al. Benefits of hormone therapy estrogens depend on estrogen type: 17 $\beta$ -estradiol and conjugated equine estrogens have differential effects on cognitive, anxiety-like, and depressive-like behaviors and increase tryptophan hydroxylase-2 mRNA levels in dorsal raphe nucleus subregions. *Front Neurosci* 2016;10:517.
7. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833.
8. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8): CD000402.
9. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas* 2016;91:25-35.
10. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:18-28.
11. Mirkin S, Ryan KA, Chandran AB, Komma BS. Bazedoxifene/ conjugated estrogens for managing the burden of estrogen deficiency symptoms. *Maturitas* 2014;77:24-31.
12. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E189-E198.
13. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
14. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and exten-

- ded poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368.
15. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:535-543.
  16. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among postmenopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016.
  17. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508-517.
  18. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 2016;19:316-328.
  19. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. Replenish trial: 17 $\beta$ -estradiol and progesterone combined in a single capsule (TX-001HR) significantly improved moderate-to-severe hot flashes in postmenopausal women. Presented at: 99th Annual Meeting of the Endocrine Society; April 1-4, 2017; Orlando, Florida. Abstract LB OR16.
  20. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013;34:171-208.
  21. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018-1024.
  22. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;114:1197-1204.
  23. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002978.
  24. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-2897.
  25. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738.
  26. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric* 2015;18:483-491.
  27. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27-36.
  28. Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42:153-161.
  29. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 3418-3426.
  30. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016;106:1588-1599.
  31. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2016;106:1580-1587.
  32. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8: CD001500.
  33. Cirigliano M. Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. *J Womens Health* 2007;16:600-631.
  34. Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86: 673-680.
  35. Sites CK. Bioidentical hormones for menopausal therapy. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:163-171.

36. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Misconception and concerns about bioidentical hormones used for custom-compounded hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:756-759.
37. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356-367.
38. Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion No. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2012;120: 411-415.
39. FDA Consumer Health Information. US Food and Drug Administration. Bio-Identicals: Sorting Myth From Fact. [www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm049311.htm](http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm049311.htm). April 8, 2008. Accessed March 29, 2017.
40. US Food and Drug Administration. Interim Policy on Compounding Using Bulk Drug Substances Under Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services; 2016. [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM469120.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM469120.pdf). Accessed March 28, 2017.
41. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371: 760-770.
42. Whiteley J, Wagner JS, Bushmakina A, Kopenhaver L, Dibonaventura M, Rackett J. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause* 2013;20:518-524.
43. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175: 531-539.
44. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118: 1234-1240.
45. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, Matthews KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:256-261.
46. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011;18: 352-358.
47. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:524-534.
48. Maki PM. Verbal memory and menopause. *Maturitas* 2015;82: 288-290.
49. Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110: 771-779.
50. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231.
51. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080-1087.
52. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57:81-84.
53. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980;244: 1443-1445.
54. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms—a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012;19: 886-893.
55. Prior JC, Nielsen JD, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Dean CB. Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flashes: a 1-year randomized double-blind trial following premenopausal ovariectomy. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:517-525.
56. Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with

- breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol* 2008;26:1650-1656.
57. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005;294:183-193.
  58. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010;17:946-954.
  59. Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause* 2015;22:674-684.
  60. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med* 2010;28:404-421.
  61. Schu"ssler P, Kluge M, Yassouridis A, et al. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:1124-1131.
  62. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014;21:1063-1068.
  63. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124:1147-1156.
  64. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15: 267-274.
  65. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18:121-134.
  66. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
  67. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584-587.
  68. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659 summary: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:618-619.
  69. Dixon JM, Renshaw L, Young O, et al. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1671-1676.
  70. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormonotreated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603-609.
  71. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015;18:226-232.
  72. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243-256.
  73. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Chen YH, Wu CH, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal women. *Fertil Steril* 2006;85:155-160.
  74. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014;33:1086-1091.
  75. Matsubara S, Okada H, Shirakawa T, Gotoh A, Kuno T, Kamidono S. Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. *Urology* 2002;59:621-625.
  76. Ismail SI, Bain C, Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ

- prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD007063.
77. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-120.
  78. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293: 935-948.
  79. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD001405.
  80. Duen˜as-Garcia OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. A systematic review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2016;22:63-69.
  81. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:737-743.
  82. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112:970-978.
  83. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. *J Sex Med* 2016;13:305-316.
  84. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* 2010;7:561-585.
  85. Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007;14:985-994.
  86. Taylor HS, Harman SM, Pal L, et al. Effects of oral vs transdermal estrogen vs placebo on sexual function over time in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause* 2012;19:1373. Abstract S-9.
  87. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/ bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids* 2014;90:71-81.
  88. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281-289.
  89. Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:132-140.
  90. Abraham L, Pinkerton JV, Messig M, Ryan KA, Komm BS, Mirkin S. Menopause-specific quality of life across varying menopausal populations with conjugated estrogens/ bazedoxifene. *Maturitas* 2014;78: 212-218. Erratum in: *Maturitas* 2014;79:488.
  91. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol* 2011;118: 1271-1279.
  92. Trabuco EC, Moorman PG, Algeciras-Schimnich A, Weaver AL, Cliby WA. Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve. *Obstet Gynecol* 2016;127:819-827.
  93. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw Y. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-279.
  94. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 2005;162: 1089-1097.
  95. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-776.



96. Hong JS, Yi SW, Kang HC, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas* 2007;56:411-419.
97. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, et al. Age at menopause, causespecific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16: 556-562.
98. Biazon TP, Goldberg TB, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. *BMC Endocr Disord* 2015;15:15.
99. Cibula D, Skrenkova J, HillM, Stepan JJ. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol* 2012;166:1003-1011.
100. Castelo-Branco C, Martinez de Osaba MJ, Vanrezc JA, Fortuny A, González-Merlo J. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary-gonadal function. *Maturitas* 1993;17:101-111.
101. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr* 2010;140:1380S-1385S.
102. Gallicchio L, Whiteman MK, Tomic D, Miller KP, Langenberg P, Flaws JA. Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes. *Fertil Steril* 2006;85:1432-1440.
103. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJ, Green H, Cohen PA. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas* 2016;85:42-48.
104. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766-777.
105. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30: 847-859.
106. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al; ELITE Research Group. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-1231.
107. Rocca WA, Grosshardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol* 2014;389:7-12.
108. Emmerson E, Hardman MJ. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. *Biogerontology* 2012;13:3-20.
109. Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, et al. The effects of transdermal testosterone and oestrogen therapy on dry eye in postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled, pilot study [published online ahead of print November 3, 2016]. *Br J Ophthalmol*.
110. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas* 2016;83:19-26.
111. Dewundara SS, Wiggs JL, Sullivan DA, Pasquale LR. Is estrogen a therapeutic target for glaucoma? *Semin Ophthalmol* 2016;31: 140-146.
112. Svedbrant J, Bark R, Hultcrantz M, Heders-tierna C. Hearing decline in menopausal women-a 10-year follow-up. *Acta Otolaryngol* 2015;135: 807-813.
113. Doty RL, Tourbier I, Ng V, et al. Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. *Neurobiol Aging* 2015;36:2053-2059.
114. Coksuer H, Koplay M, Oghan F, Coksuer C, Keskin N, Ozveren O. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1045-1051.
115. Naessen T, Lindmark B, Lagerström C, Larsen HC, Persson I. Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance. *Menopause* 2007;14:14-19.
116. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause* 2013;20:1098-1105.
117. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996;276:1389-1396.
118. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen/progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:935-942.

119. Christiansen C, Riis BJ. 17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:836-841.
120. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005;12: 741-748.
121. Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, Naessen T, Persson I. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. *Epidemiology* 1999;10:476-480.
122. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317: 1169-1174.
123. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
124. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
125. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, et al; Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11:622-630.
126. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.
127. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.
128. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172-1177.
129. Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al; Women's Health Initiative Investigators. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the women's health initiative. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102: 302-308.
130. Xiao YP, Tian FM, Dai MW, Wang WY, Shao LT, Zhang L. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? *Arthritis Res Ther* 2016;18:151.
131. de Klerk BM, Schiphof D, Groeneveld FP, et al. Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48: 104-112.
132. Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016;83:13-18.
133. Tanamas SK, Wijethilake P, Wluka AE, et al. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. *Maturitas* 2011;69:141-156.
134. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al; Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-1073.
135. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause* 2013;20:600-608.
136. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 2007;120:748-753.
137. Van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM. Regulation of body composition and bioenergetics by estrogens. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:663-676.
138. Nedergaard A, Henriksen K, Karsdal MA, Christiansen C. Menopause, estrogens and frailty. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:418-423.
139. Lightfoot AP, Cooper RG. The role of myokines in muscle health and disease. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:661-666.
140. Tiidus PM, Lowe DA, Brown M. Estrogen replacement and skeletal muscle: mechanisms

- and population health. *J Appl Physiol* (1985) 2013;115:569-578.
141. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991;87:237-246.
  142. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330-339.
  143. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004143.
  144. Brady CW. Liver disease in menopause. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7613-7620.
  145. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greybar E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554.
  146. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Soc* 2014;30:350-361.
  147. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and postmenopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001018.
  148. Jensen LB, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2003;18:333-342.
  149. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205-211.
  150. Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition—a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women’s Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005;82:651-656.
  151. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Investigations Study Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1549-1556.
  152. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al; Women’s Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-1187.
  153. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety* 2015;32:539-549.
  154. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:714-726.
  155. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17: 485-495.
  156. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:345-357.
  157. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al; WHIMSY Study Group. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013;1429-1436.
  158. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology* 2016;87:699-708.
  159. Marder K, Sano M. Estrogen to treat Alzheimer’s disease: too little, too late? So what’s a woman to do? *Neurology* 2000;54: 2035-2037.
  160. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288:2170-2172.
  161. Brinton LA, Richesson D, Leitzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and breast

- cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3150-3160.
162. Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002;113: 543-548.
  163. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al; Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802-1810.
  164. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289: 2651-2662.
  165. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163-169.
  166. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al; Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012;79:1846-1852.
  167. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA; MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-105.
  168. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2017;88:1062-1068.
  169. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291: 2947-2958.
  170. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72:135-142.
  171. Coker LH, Espeland MA, Hogan PE, et al; WHIMS-MRI Study Group. Change in brain and lesion volumes after CEE therapies: the WHIMS MRI studies. *Neurology* 2014;82: 427-434.

## Declaración de posición de la terapia hormonal NAMS 2017

### Resumen

Un panel de 23 expertos (médicos, investigadores y epidemiólogos) de NAMS completaron una revisión de 18 meses de la literatura pertinente sobre TH, incluidos ensayos aleatorios, literatura observacional y ensayos aleatorios más pequeños, y encontraron pruebas claras del beneficio del uso de TH para mujeres sintomáticas y aquellas con riesgo elevado de pérdida ósea, si tienen menos de 60 años o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia.

La declaración de posición de la terapia hormonal 2017 apoya:

1. El beneficio del uso de TH para las mujeres sintomáticas o que tienen un riesgo elevado de pérdida ósea para las personas menores de 60 años o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia.
2. Inicio temprano de la TH y uso continuo al menos hasta la edad mediana de la menopausia (52 años) en mujeres con insuficiencia ovárica primaria o menopausia natural o inducida temprana o que han tenido menopausia quirúrgica en menores de 45 años, y particularmente menores de 40 años, y que son candidatos apropiados para TH.
3. El uso de TH para prevenir la osteoporosis. La FDA aprueba la terapia hormonal para prevenir la osteoporosis, y numerosos ECAs han documentado la eficacia de la TH para prevenirla y disminuir la incidencia de fracturas osteoporóticas y de cadera, reconociendo que la eficacia se pierde una vez que se suspende la TH.
4. El reconocimiento de que el WHI, el RCT más grande hasta la fecha, usó solo una formulación (estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona sintético) de TH a una dosis relativamente alta en mujeres con una mediana de 63 años y más de 10 años desde el inicio de la menopausia.
5. Determinar el tipo, la dosis, la formulación, la vía de administración y la duración de la terapia más apropiados para una mujer en particular, reconociendo que el riesgo puede minimizarse disminuyendo las dosis, cambiando el tipo de progestágeno o cambiando a terapias transdérmicas. Se necesita una evaluación periódica de los cambios en la salud de la mujer y los beneficios, riesgos y objetivos de tratamiento anticipados a lo largo del tiempo.
6. Las discusiones entre proveedores de atención médica y mujeres sobre la duración prolongada del uso de TH para SVM persistentes, prevención de la pérdida ósea o para mejorar la enfermedad cardiovascular (ECV) deben incluir una determinación compartida, basada en la mejor evidencia disponible, de que los beneficios de TH superan los riesgos potenciales de la mujer, en particular después de una evaluación de las comorbilidades, las opciones para minimizar el riesgo con dosis transdérmicas o menores, y los riesgos de suspender la TH, como la pérdida ósea y la fractura.
7. Para las mujeres que inician la TH más de 10 o 20 años desde el comienzo de la menopausia o mayores de 60 años, la relación beneficio-riesgo parece menos favorable que para las mujeres más jóvenes debido a mayores riesgos absolutos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso y demencia.
8. Estrógeno vaginal en dosis bajas para síntomas de SGM que no se alivia con medicamentos de venta libre u otras terapias.

La NAMS recomienda que el USPSTF incluya áreas en las que se haya demostrado que la TH es segura y efectiva, y podría considerarse de mayor duración, con recomendaciones específicas para incluir:

1. Una declaración de beneficio para el alivio de los sofocos y la prevención de la pérdida ósea y la fractura en mujeres menores de 60 años y dentro de los 10 años del inicio de la menopausia.
2. Una declaración del posible beneficio para las mujeres con menopausia temprana que toman TH a la edad promedio de la menopausia.
3. Una declaración de los posibles beneficios de salud para las mujeres sin contraindicaciones que, después de la evaluación y discusión, eligen continuar TH para SVM persistentes, prevención de la pérdida ósea o para la calidad de vida.
4. Una declaración de que los hallazgos de «daño mayor que beneficio» para TH para enfermedades crónicas se basaron principalmente en un estudio de mujeres que iniciaron TH envejecida a mediados de los 60 años (mediana de edad), usando una dosis más alta que la utilizada actualmente de un tipo de estrógeno combinado con una progestina sintética potente, y que estos hallazgos podrían no ser ciertos para usuarios más jóvenes, diferentes formulaciones, dosis más bajas o distintas vías de administración.
5. Una afirmación de que el estrógeno solo en mujeres con histerectomía y edades menores de 60 años o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia tuvo menos cánceres de seno, menos enfermedades cardiovasculares y menos mortalidad.

res de seno, menos enfermedades cardiovasculares y menos mortalidad.

6. Una declaración de que el estrógeno vaginal en dosis bajas ha demostrado que alivia el SGM a cualquier edad.

Alentamos encarecidamente un llamado a la acción para comentar este borrador de recomendación y hacer que sus voces sean escuchadas antes de que las mujeres pierdan su derecho a tomar decisiones compartidas sobre el uso de TH para aliviar los síntomas de la menopausia, prevención de la pérdida ósea o ECV a medida que envejecen.

El Comité Ejecutivo de NAMS 2017

JoAnn V Pinkerton, MD, NCMP,  
Director ejecutivo

Marla Shapiro, CM, MDCM, CCFP, MHSC,  
FRCPC, FCFP, NCMP,  
presidente

Sheryl A Kingsberg, PhD,  
presidente electo

Peter F Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP,  
presidente inmediato

James H Liu, MD, NCMP,  
Tesorero

Andrew M Kaunitz, MD, NCMP,  
secretario

Gloria A Richard-Davis, MD, NCMP,  
miembro de la Junta NAMS Past-President

Pauline M Maki, PhD

## La terapia hormonal tiene muchos efectos favorables en las mujeres recientemente menopáusicas. Hallazgos iniciales del estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

PHOENIX, (3 de octubre de 2012). El tratamiento con estrógeno / progesterona comenzó poco después de la menopausia. Parece seguro y alivia muchos de los síntomas de las mujeres menopáusicas que los enfrentan, así como ofrece mejorar el humor y marcadores de riesgo cardiovascular, según un estudio multicéntrico aleatorizado presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) en Orlando, Florida.

«El KEEPS proporciona información invaluable para las mujeres cerca de la menopausia y sus médicos», dijo S. Mitchell Harman, MD PhD, director del Instituto de Investigación de Longevidad Kronos, Organización que patrocinó el estudio.

«Los datos mostraron mejoras en la cognición, el estado de ánimo, los síntomas menopáusicos y la función sexual en mujeres más jóvenes. Además, algunas medidas mostraron una leve evidencia de que la terapia hormonal podría ser cardio-protectora en este grupo de edad, aunque los resultados no eran definitivos y requerirían estudios adicionales».

The kronos early estrogen prevention study (KEEPS) fue un estudio aleatorizado de cuatro años, doble ciego, controlado con placebo de dosis bajas orales o transdérmicas (y progesterona mensual cíclica en mujeres sanas de 42 a 58 años de edad (mediana edad, 52 años) que estaban dentro de los tres años después de la menopausia en la aleatorización.

Fueron asignadas al azar 727 mujeres en los siguientes tres esquemas, junto con progesterona cíclica micronizada (Prometrium®):

- Estrógenos equinos conjugados orales (o-EEC) dados como Premarin®, 0,45 mg / día (a dosis más baja que la dosis de 0,625 mg / que la utilizada en el women's health initiative [WHI])

- Estradiol transdérmico (t-E2) administrado por el parche Climara®, 50 µg/día.
- Placebo.

Las mediciones mostraron que:

- Ni la o-EEC ni la t-E2 afectaron significativamente la presión arterial sistólica o diastólica, en contraste a la dosis más alta de EEC en el women's health initiative [WHI], que aumentó niveles de presión arterial.
- La EEC oral, pero no la t-E2, se asoció con un aumento del colesterol HDL («bueno»). El grupo de o-EEC tuvo una disminución en el colesterol LDL («mal»), pero también un aumento en los triglicéridos (una fracción lipídica que tiene una importancia incierta como factor de riesgo independiente). T-E2 tenían efectos neutros sobre estos biomarcadores.
- El E2 transdérmico parece mejorar la sensibilidad a la insulina (menor resistencia a la insulina) calculada de los niveles de glucosa e insulina como «HOMA-IR».
- Durante 48 meses de tratamiento con cualquiera de los tipos de terapia hormonal (TH) versus placebo, no hubo efectos aparentes, benéficos o nocivos, sobre la progresión de la aterosclerosis determinada en la ecografía carotídea y una tendencia no significativa hacia una menor acumulación de calcio de la arteria coronaria (CAC).

Concluimos que el tratamiento hormonal a las dosis empleadas y en esta población sana, recientemente menopáusica, ni redujo significativamente ni acelera la progresión de la aterosclerosis medida por la imagen arterial.

- Mejoras en los sofocos, sudores nocturnos, estado de ánimo, función sexual y

densidad ósea fue observado con TH vs placebo.

- No hay diferencias significativas en los eventos adversos (cáncer de mama, cáncer endometrial, infarto miocárdico, TIA, accidente cerebrovascular o enfermedad tromboembólica venosa) entre los grupos.

Sin embargo, el número absoluto de estos eventos fue extremadamente pequeño en los tres grupos de tratamientos, lo que hace imposible las conclusiones definitivas.

## Conclusiones

El estudio KEEPS encontró muchos efectos favorables de TH en mujeres recién menopáusicas.

Los resultados proporcionan tranquilidad para las mujeres que han estado recientemente en la menopausia y que toman TH para el tratamiento a corto plazo de los síntomas de la menopausia.

El estudio KEEPS también destaca la necesidad de toma de decisiones individualizadas sobre la terapia hormonal, dado que o-CEE y t-E2 tienen diferentes perfiles de efectos y distintas mujeres tienen perfiles de síntomas y prioridades para el tratamiento. La investigación adicional sobre TH en mujeres nuevamente menopáusicas, incluyendo las diferencias en los efectos según la vía de administración, dosis y formulación de terapia hormonal.

## Acerca de la financiación

El núcleo KEEPS fue financiado por el Phoenix-basado Kronos Longevity Research Institute que cuenta con el apoyo de la Fundación Aurora sin fines de lucro y que se llevó a cabo en nueve centros médicos académicos (Estados Unidos) (véase el apéndice). El Estudio Cognitivo y Afectivo es del Instituto Nacional de Salud quien financió el estudio complementario de KEEPS, coordinado por investigadores de la Universidad de Wisconsin en Madison, WI.

## Acerca de KLRI

KLRI es una organización sin ánimo de lucro 501 (c) (3) que lleva a cabo el estado de la técnica de traducción clínica, investigación sobre la prevención de enfermedades relacionadas con la edad y formas de aumentar la longevidad.

La investigación traslacional es el vínculo crítico entre los hallazgos del laboratorio de investigación básica y las correspondientes mejoras en la atención clínica.

Los nueve centros de estudio KEEPS son:

- Kronos Longevity Research Institute (el Patrocinador) (Dr. Mitch Harman, PI)
- Facultad de Medicina Albert Einstein / Centro Médico Montefiore (Ciudad de Nueva York, Doctora Nanette Santoro and Genevieve Neal-Perry, PIs).
- Columbia University College of Physicians and Surgeons (New York City, Dr. Rogerio Lobo, PI).
- Harvard Medical School/Brigham and Women's Hospital (Boston, Dr. JoAnn Manson, PI).
- Mayo Clinic College of Medicine (Rochester, MN, Dr. Virginia, Miller, PI).
- University of California, San Francisco/ Center for Reproductive Health (Dr. Marcelle Cedars, PI).
- University of Utah School of Medicine (Salt Lake City, Drs. Eliot Brinton and Paul Hopkins, PIs).
- University of Washington School of Medicine (Seattle, Dr. George Merriam, PI).
- Yale University School of Medicine (New Haven, CT, Dr. Hugh Taylor, P).



## USPSTF busca comentarios sobre el proyecto de recomendación con respecto a la terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones crónicas

**La declaración concluye que no hay un beneficio neto para el uso de la terapia hormonal para la prevención de condiciones crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas**

Gartlebner G, Patel SV, Viswanatha M, et al. *Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: an evidence review for the us preventive services task force. AHRQ Publication No. 15-05227-EF-1. May 2017.*

**Resumen.** El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (USPSTF) está buscando comentarios sobre un borrador de declaración de recomendación y uno de revisión de evidencia sobre la terapia hormonal (TH) para la prevención primaria de afecciones crónicas.

Sobre la base de revisión de la evidencia, el grupo de trabajo recomienda evitar el uso de estrógeno y progestina combinados para la prevención de afecciones crónicas en mujeres posmenopáusicas. Esta es una recomendación D

La Task Force también recomienda que no se usen estrógenos para la prevención de afecciones crónicas en mujeres posmenopáusicas a las que se les haya extirpado el útero. Esta es una recomendación D.

El borrador de la declaración de recomendación y el borrador de la revisión de evidencia estuvo disponibles para revisión y comentario público desde el 16 de mayo de 2017 hasta el 12 de junio de 2017 en [www.uspreventiveservices-taskforce.org/Page/Documentdraft-recommendation-statement/menopausal-hormone-therapy-medicación\\_preventiva](http://www.uspreventiveservices-taskforce.org/Page/Documentdraft-recommendation-statement/menopausal-hormone-therapy-medicación_preventiva)<sup>1</sup>.

La recomendación se aplica a las mujeres posmenopáusicas que están considerando la TH para la prevención primaria de afecciones médicas crónicas. No se aplica a las mujeres que están considerando la TH para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, como los sofocos o la sequedad vaginal. Tampoco se aplica a mujeres menores de 50 años que hayan tenido menopausia prematura o menopausia quirúrgica.

## Comentario

El panel de USPSTF sugiere no usar TH para la prevención de enfermedades crónicas, dando a la TH una recomendación D porque «los daños superan con creces los beneficios». El panel utilizó solo datos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), principalmente el Women's Health Initiative (WHI) y el seguimiento de trece años de datos acumulados en los que se basan sus recomendaciones. Este también encontró «evidencia convincente» de que «la terapia combinada estaba vinculada con el 'beneficio moderado' reduciendo el riesgo de fracturas y «evidencia adecuada» de que se asoció con un «pequeño beneficio» para reducir el riesgo de diabetes. «El panel encontró» evidencia convincente «de que el uso combinado de estrógeno y progestina estaba relacionado con» daños moderados» incluyendo un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo y tromboembolismo venoso, con «daño leve a moderado» de mayor riesgo de enfermedad coronaria.

## Síntomas vasomotores persistentes

A los 65 años, las mujeres tienen una esperanza de vida de más de 20 años, y muchas continúan en la fuerza de trabajo. Las consideraciones más frecuentes para los usos más prolongados de la TH sistémica son los síntomas vasomotores persistentes (SVMS), la prevención de pérdida ósea y fracturas, el mantenimiento de la calidad de vida (CDV) y el estrógeno vaginal en dosis bajas para prevenir o tratar el síndrome genitourinario de menopausia (SGM). Los síntomas vasomotores persisten en un pro-

medio de 7.4 años, pueden durar más de 10 o 20 años y pueden estar asociados con riesgos cardiovasculares o cognitivos.

En un estudio de mujeres suecas mayores de 85 años, el 16% informó bochornos al menos varias veces por semana. El WHI excluyó selectivamente a las mujeres con SVM y, por lo tanto, la toma de decisiones sobre cómo tratar a las mujeres con SVM persistente no puede realizarse exclusivamente a partir de ensayos en los que este grupo no está representado.

### **Mujeres con menopausia temprana**

Los datos del WHI no se aplican a las mujeres con menopausia temprana, porque había pocas inscritas. El borrador de la recomenda-

ción del USPSTF menciona de manera limitada el aumento de los riesgos para la salud que se observan con la menopausia temprana, ya sea natural, inducida o quirúrgica. El beneficio de la TH para la mediana de la edad de la menopausia se basa en la evidencia observacional de la posible prevención de riesgos relacionados con la pérdida temprana de estrógenos en la enfermedad coronaria, la osteoporosis, los trastornos afectivos, la disfunción sexual, el SGM y la función cognitiva reducida. Debido a la exclusión de los datos de observación por parte del panel, no se incluyen los posibles beneficios de salud para las mujeres con menopausia temprana que toman TH a la edad mediana de la menopausia.

## Migraña y estrógenos

Una mujer de 41 años de edad tiene migraña relacionada con la menstruación que está afectando significativamente su calidad de vida. Ella ha probado medicamentos antiinflamatorios no esteroideos sin alivio significativo. También ha oído que los anticonceptivos orales pueden ser útiles para el manejo de la migraña y pide su opinión ¿Cómo la aconsejarías?

La migraña relacionada con la menstruación (MRM) es indiscutible la condición incapacitante más común encontrada en la salud de las mujeres. Estas son más severas, más duraderas y más resistentes al tratamiento que aquellas que ocurren en otras partes del ciclo.<sup>1,2</sup> Y aunque los especialistas en medicina de dolor de cabeza son expertos en el diagnóstico de la migraña y prescriben una serie de fármacos antiepilépticos y otros preventivos contra la migraña, no se sienten cómodos con la manipulación a base de hormonas de estas «súper migrañas».

El desencadenante parece ser la deprivación de estrógenos en las mujeres susceptibles, ya sea en el ciclo menstrual natural o como resultado de ciclismo en las píldoras placebo en un anticonceptivo hormonal combinado (AHC).

Un estudio poblacional encontró que el 39% de las mujeres experimentan dolores de cabeza con la menstruación y casi un tercio de estos dolores cumplen con los criterios establecidos para MRM.<sup>2</sup>

### Diagnóstico

La migraña se diagnostica formalmente reuniendo por lo menos dos de cuatro características de la entidad: 1) dolor moderado a severo, 2) palpitaciones, 3) localización unilateral, y 4) intensificación del dolor de cabeza con la actividad. Dos serán suficientes para el asombro de los pacientes que creen erróneamente que la migraña debe ser severa o debe ser unilateral.

Además, los ataques deben tener por lo menos uno de los dos síntomas asociados: náuseas o fotofobia y fonofobia, la última generalmente

diagnosticada por la preferencia simple para evitar la luz brillante o ruidos fuertes durante un ataque.

Sin tratamiento, las migrañas suelen durar de 4 a 72 horas. Un enfoque práctico y clínico para el diagnóstico es simplemente «dolores de cabeza incapacitantes episódicos».

Una historia estable de ataques con asociación menstrual predecibles confirmatorio. Tenga en cuenta que los síntomas de la tensión del cuello no descartan la migraña. Más bien, el dolor de cuello está mucho más comúnmente presente en el momento del tratamiento de migraña que las náuseas.

La eliminación de estos dolores de cabeza es relativamente fácil para el proveedor de cuidado de la salud de la mujer con experiencia, pero bastante difícil para la mayoría de los neurólogos cuya formación es generalmente completamente inadecuada en el manejo de las hormonas. El objetivo es eliminar la caída cíclica del estrógeno o minimizarla al equivalente de 10 µg de estrógeno o menos.

### Estrategias preventivas específicas para MRM

1. Los regímenes de AHC de ciclo extendido pueden permitir largas suspensiones de la MRM. El sangrado de ruptura es el efecto adverso más común, pero tiende a disminuir con el tiempo. Es preferible dosificar los agentes Contraceptivos Hormonales Combinados (AHC) a la hora de acostarse para evitar náuseas del estrógeno durante las etapas del sueño de rápido movimiento ocular, que se pueden asociar con la generación de la jaqueca. También es prudente evitar fármacos concomitantes que lleguen a aumentar la tasa de metabolismo hepático de los estrógenos (por ejemplo, altas dosis de topiramato), lo que resulta en una disminución más rápida de la concentración de estrógenos.

2. Cuando se usan regímenes de ciclo extendido que permiten hemorragias periódicas de privación, se necesita suplementación con estrógenos durante la semana de retiro para limitar la caída a 10 µg de etinilestradiol (EE) o menos. Por ejemplo, un producto de ciclo extendido de EE de 20 µg con 10 µg de EE en la decimotercera semana sería adecuado cuando se presenta.
3. Los anticonceptivos hormonales tradicionales de 21/7 o 24/4 pueden usarse con suplementos de estrógeno durante la semana del placebo. En un pequeño estudio abierto, las mujeres tomaron un CHC que contenía 20 µg EE en los días 1 a 21, seguido de 0,9 mg de estrógenos equinos conjugados en los días 22 a 28. Todas registraron al menos una reducción del 50% en la frecuencia de la migraña, con una reducción media del 78%.
4. Pueden crearse opciones parenterales utilizando un parche transdérmico EE / norelgestromina 20 µg o un anillo vaginal EE / etonogestrel de 15 µg. Con el enfoque anterior, recomendando la adición de un parche de 0,1 mg EE en la semana de retiro para prevenir MRM; con este último, un parche de 0,075 mg de EE se puede utilizar en la semana después de la eliminación del anillo.
5. Suplementos de estrógenos dirigidos de forma menstrual: con contraindicaciones para el uso de AHCs. Algunas mujeres pueden ser candidatas para estrategias específicas tales como la administración perimetral de parches o geles de estradiol. Un estudio encontró que un parche de estrógeno de 0,1 mg (aplicado justo antes del inicio esperado de la menstruación y usado durante 7 días) era efectivo, pero no las dosis más bajas. Otros estudios informan que las dosis de 0,075 mg a 0,1 mg parche, crema o gel comenzando 5 a 7 días antes de la menstruación esperada y continuando durante el primer o segundo día de la menstruación son también útiles<sup>5,6</sup>.

Con estrategias específicas, el tiempo es crítico; si el estrógeno se comienza demasiado

pronto, la migraña se puede ver después del cese. El suplemento debe desaparecer cuando los niveles endógenos están subiendo. Con la eliminación exitosa de MRM, típicamente hay una reducción sustancial en la carga de dolor de cabeza, y la cefalea por uso de medicamentos.<sup>7</sup>

El objetivo es entonces que las migrañas episódicas aleatorias puedan ser rápidamente eliminadas en la etapa de dolor leve con un solo triptán de acción rápida.

## Referencias

1. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63(2):351-353.
2. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia*. 2003;23(4):302-308.
3. Calhoun AH, Ford S, Pruitt AP. Presence of neck pain may delay migraine treatment. *Postgrad Med*. 2011;123(2):163-168.
4. Calhoun AH, Hutchinson S. Hormonal therapies for menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(5):381-385.
5. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67(12):2154-2158.
6. Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(2): 131-138.
7. Calhoun A, Ford S. Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronification and medication overuse. *Headache*. 2008;48(8):1186-1193.

Anne H Calhoun, MD, FAHS  
 Partner/Cofounder, Carolina Headache Institute  
 Professor, Department of Anesthesiology  
 Professor, Department of Psychiatry  
 University of North Carolina, Chapel Hill

## Conflicto de intereses

No tiene conflicto de intereses.

## Insuficiencia ovárica prematura (IOP)

Una mujer de 27 años de edad presenta sofocos intensos y sudores nocturnos secundarios a Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) y desde la menopausia temprana después de la quimioterapia para el tratamiento del linfoma de Hodgkin ¿Cuál es el mejor enfoque de tratamiento?

### Comentario

La mayoría de las mujeres llegarán a la menopausia cuando tengan entre 45 y 55 años (edad promedio en los EE. UU., 52 años). Aproximadamente el 5% de las mujeres, sin embargo, experimentarán la menopausia temprana, que se produce entre las edades de 40 y 45. En un número aún más pequeño (1%) se presentará la menopausia prematura, que ocurre antes de la edad de 40.<sup>1</sup>

La menopausia prematura se caracteriza por la pérdida temprana de la función ovárica, que puede atribuirse a la disminución de la cantidad de folículos, la destrucción acelerada del folículo o la disminución de la respuesta folicular a las gonadotropinas. Los trastornos genéticos y autoinmunes, las infecciones y las causas iatrogénicas secundarias a la quimioterapia, la radiación o la cirugía, se han identificado como las causas más comunes de IOP que conducen a la menopausia temprana.

La menopausia prematura es un efecto adverso conocido a largo plazo del tratamiento del linfoma de Hodgkin. Aunque hay poca información sobre cómo la radioterapia pélvica y la quimioterapia alquilante utilizada para el tratamiento del linfoma de Hodgkin afecta el estado hormonal femenino, hay algunas pruebas de que la menopausia ocurre más rápidamente después de la radioterapia y la quimioterapia en dosis altas, que después de la quimioterapia alquilica sola.<sup>2</sup> Esto es una información importante para retransmitir cuando se asesora a los pacientes.

Varias complicaciones de salud resultan de los IOP debido a deficiencias en la producción de hormonas ováricas, específicamente estrógenos (Tabla 1).<sup>3</sup>

**Tabla 1.** Consecuencias para la salud de la Insuficiencia Ovárica Primaria.

- 
- Síntomas de la menopausia:
    - Sofocos
    - Sudores nocturnos
    - Insomnio
    - Dispareunia
    - Deseo sexual reducido
    - Sequedad vaginal
  - Disminución de la densidad mineral ósea:
  - Infertilidad
  - Mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo:
    - Depresión
    - Ansiedad
  - Deterioro cognitivo
  - Disfunción sexual
  - Aumento de las tasas de enfermedad autoinmune
  - Mayor riesgo de enfermedad cardiovascular
  - Mayor riesgo de diabetes tipo 2
  - Síndrome del ojo seco
- 

Faubion SS, et al.<sup>3</sup>

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) recomienda dosis de reemplazo total de la terapia hormonal (TH) para controlar los síntomas del hipoestrogenismo y reducir el riesgo de consecuencias para la salud a largo plazo. La TH sistémica se recomienda para tratar los síntomas de la menopausia, mitigar la pérdida ósea, prevenir los efectos negativos sobre la salud cardiovascular y mejorar la calidad de vida de las mujeres jóvenes con IOP.

Una distinción importante en el tratamiento de mujeres jóvenes con IOP y mujeres en transición a través de la menopausia normal es que el requisito para el reemplazo es diferente. En

mujeres jóvenes con IOP, la terapia de mantenimiento diaria para lograr niveles normales de funcionamiento de ovario de estradiol es la meta. Por lo tanto, a menudo requieren dosis más altas de estrógeno que las mujeres menopáusicas para lograr un reemplazo adecuado y control de los síntomas.

ACOG, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la Federación de Menopausia de Asia Pacífico, la Sociedad Endocrina, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia, la Sociedad Internacional de Menopausia, la Fundación Internacional de Osteoporosis, la Sociedad Médica Británica y la Sociedad Norteamericana de Menopausia, acuerdan que el tratamiento debe continuar hasta la edad natural de la menopausia si no hay contraindicaciones.

La dosis óptima de suplementos de estrógenos en esta población es desconocida; sin embargo, a menudo se necesitan dosis más altas para mejorar los síntomas y lograr concentraciones de estradiol en sangre similares a las de las mujeres que menstrúan. ACOG recomienda 100 µg de estradiol al día, que puede administrarse por vía oral, transdérmica o vaginal (tabla 2)<sup>4</sup>.

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) aumenta cuando se toman estrógenos por vía oral, en lugar de modalidades transdérmicas o vaginales. El estudio multicéntrico de Estrógeno y Riesgo de Tromboembolismo (ESTHER) evaluó el peligro de estrógeno oral versus estrógeno transdérmico en mujeres posmenopáusicas.

Descubrieron que el riesgo de TEV para el estrógeno oral era de 4,2 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5-11,6) en comparación con 0,9 (IC del 95%, 0,4-2,1) en los usuarios transdérmicos<sup>5</sup>. Esto debe tenerse en cuenta al seleccionar un régimen de tratamiento.

En mujeres con útero intacto, la administración de suplementos con progesterona cíclica o continua está indicada para prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer. También se puede considerar la colocación de un dispositivo intrauterino de levonorgestrel; especialmente en mujeres que desean anticoncepción. Sin embargo, es importante señalar que el dispositivo intrauterino de levonorgestrel solo se ha estudiado en mujeres posmenopáusicas de más edad que usan dosis bajas de estradiol y no en mujeres con IOP. La TH compuesta a medida que contiene estradiol y progesterona entre otras hormonas ha ganado atención popular; sin embargo, estas formulaciones no están reguladas por la FDA y, por lo tanto, no son recomendadas por ninguna sociedad médica importante.

Con poca frecuencia, la fertilidad puede persistir en las mujeres con IOP, a pesar de la escasez de folículos ováricos funcionales, y aproximadamente del 5% al 10% de estas mujeres pueden experimentar un embarazo espontáneo. La efectividad de los anticonceptivos orales (AO) en esta población no está clara. Se hipotetiza que la concepción mientras está en AOs puede ocurrir porque estos no pueden suprimir los altos niveles de hormona estimulante

**Tabla 2.** Opciones de reemplazo hormonal para la insuficiencia ovárica primaria.

<b>Estrógeno</b>	<b>Progesterona continua (oral)</b>	<b>Progesterona cíclica (oral)</b>	<b>Sistemas de aumento de levonorgestrel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2 mg micronizado 17β-estradiol (oral)</li> <li>• 100 µg 17β-estradiol (transdérmico)</li> <li>• 0.625-1.25 mg CEE (oral)</li> <li>• 0.1 mg acetato de estradiol (anillo vaginal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.5-5 mg MPA/d</li> <li>• 100 mg MP/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg MPA 12 d/mo</li> <li>• 200 mg MP diariamente 12 d/mo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mirena 52 mg (reemplazar q 5 y)</li> <li>• Skyla 13.5 mg (reemplazar q 3 y)</li> <li>• Liletta 52 mg (reemplazar q 3 y)</li> </ul>

En pacientes con útero, una de las opciones de estrógeno se debe combinar con una de las opciones de progesterona. Abreviaturas: CEE, estrógenos equinos conjugados; MP, progesterona micronizada · MPA, acetato de medroxiprogesterona. Comité de Práctica Ginecológica<sup>4</sup>.

de folículos. Por lo tanto, se deben fomentar los métodos de barrera o un dispositivo intrauterino.

Además, algunas mujeres con IOP pueden experimentar una mayor incidencia de manchado en TH debido a la persistencia de actividad ovárica residual. Estas mujeres pueden beneficiarse de las dosis anticonceptivas para el control hormonal. Sin embargo, debido a que la dosis de estrógeno y progesterona es mucho más alta en los anticonceptivos hormonales combinados que en la TH de reemplazo, puede aumentar el riesgo de tromboembolia, accidente cerebrovascular, aumento de la presión arterial e hiperlipidemia. El beneficio de iniciar una dosis más alta de hormona debe sopesarse contra los riesgos.

Otra desventaja de la anticoncepción hormonal es la «semana libre de píldoras». Aunque es temporal, se produce un estado deficiente en estrógenos, que puede provocar el regreso de los síntomas de la menopausia no deseados durante ese intervalo.

Las mujeres con IOP también experimentan síntomas relacionados con la deficiencia de testosterona. La producción de testosterona endógena es normalmente de aproximadamente 300 µg al día; mitad producida por las glándulas suprarrenales y el resto por los ovarios. Actualmente, la literatura no respalda el tratamiento de la deficiencia de testosterona en mujeres con IOP. Se necesitan más estudios a largo plazo para evaluar la seguridad y eficacia del uso; sin embargo, estudios limitados muestran una función sexual mejorada con suplementos de testosterona.

La dehidroepiandrosterona (DHEAS) es otro andrógeno producido por la suprarrenal y el ovario. Hay evidencia que apoya que 6 semanas de suplemento con DHEAS mejora la respuesta ovárica en mujeres con insuficiencia ovárica que se someten a tratamiento de fertilidad. Sin embargo, la evidencia actual no respalda el reemplazo rutinario de DHEA para mujeres con IOP.<sup>6</sup>

La insuficiencia ovárica primaria y la menopausia precoz están asociadas con numerosas implicaciones para la salud a largo plazo y una disminución de la calidad de vida. En ausencia de contraindicaciones fuertes, se recomienda

TH para prevenir riesgos de salud a largo plazo y tratar los síntomas causados por el hipoprogesteronismo. El tratamiento temprano es esencial para mejorar los resultados.

## Referencias

1. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588-1599.
2. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al; England and Wales Hodgkin Lymphoma follow-up Group. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(9). pii: dju207. doi 10.1093/dju207.
3. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4): 483-491.
4. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017;129(5):e134-e141.
5. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7): 840-845.
6. Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Petraglia F. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(6):597-603.

Monica M Christmas, MD,  
FACOG, NCMP  
Assistant Professor  
Section of Minimally Invasive  
Gynecologic Surgery  
The University of Chicago Medicine  
Chicago, Illinois

## Conflicto de intereses

No reporta conflictos de intereses financieros relevantes.

## Uso de testosterona

Con cierta frecuencia recibo pacientes de mi práctica provenientes de «clínicas de hormonas» donde han tenido pruebas salivales e inserciones de *pellets* para la terapia hormonal. A menudo, estos pacientes tienen niveles séricos de testosterona extremadamente elevados, y la mayoría, una transición muy difícil hacia una terapia más apropiada ¿Cuál es la mejor manera de hacer la transición de estos a una terapia más adecuada y qué tipo de análisis de laboratorio se deben hacer y por cuánto tiempo?

### Comentario

Para responder a la pregunta de las mujeres que han recibido terapia con hormonas de pellets, particularmente la terapia con hormona de pellets de testosterona, y la necesidad de hacer la transición a una terapia más apropiada, la primera medida terapéutica es aconsejar a la mujer. Incluso si se siente bien con los *pellets*, ya que no son una buena forma de tratamiento hormonal. Esto se debe a que son de absorción errática y casi imposible de eliminar si ocurren eventos adversos (EA).<sup>1</sup> Esto incluiría una mayor absorción con niveles de hormonas más altos que los aceptables. Un punto muy importante que debe ser explicado es que las pruebas de saliva son muy poco confiables.

Es importante hacer unos niveles séricos ¿Con qué frecuencia? Depende de los niveles basales; si los niveles están disminuyendo; cuándo ocurren los niveles normales y, por supuesto, cómo se siente el paciente. Como siempre con el tratamiento hormonal, la individualización es necesaria para la transición. Uno tiene que ir por los síntomas de la mujer, así como por los niveles en sangre.

Debido a que es casi imposible eliminar los EA con los tratamientos con *pellets* que pueden producirse a partir de los altos niveles de testosterona, estos deben manejarse de otra manera. Por ejemplo, si el EA es acné, los medicamentos como la espironolactona, que es un

bloqueador de los receptores de la testosterona, mejorarán la piel. Si el EA es pérdida de cabello cefálico, a veces la espironolactona funcionará y algunas veces será necesario un inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa.

El mayor problema terapéutico gira en torno a los síntomas de la mujer, sus objetivos y los objetivos del proveedor de atención médica para tratar los síntomas. En este caso, el tratamiento sería como para cualquier mujer menopáusica, primero estableciendo sus necesidades hormonales individuales. Si ella ha estado muy contenta con su tratamiento con testosterona, es importante averiguar por qué. Si detuvo los sofocos, puede ser más apropiado cambiar a estrógeno o agregar estrógeno. Si ayudó a su libido, puede ser necesario administrar un poco de testosterona, pero no existe una terapia de testosterona aprobada por la FDA para mujeres.

En ocasiones, la función sexual se puede restaurar con un estrógeno adecuado, ya sea sistémico o local, si no se necesita tratamiento sistémico para revertir la atrofia vulvovaginal o el síndrome genitourinario de la menopausia.

Si se determina que la testosterona es realmente necesaria, se puede utilizar con precaución el uso indicado de la etiqueta para hombres en dosis reducidas. Aunque el uso a largo plazo no se ha estudiado ni en hombres<sup>3</sup> ni en mujeres, se ha demostrado que un parche de dosis bajas de 300  $\mu$ g en mujeres durante 4 años es eficaz y seguro<sup>4</sup>, pero no está aprobado por la FDA.

En algunos casos, los *pellets* contienen estrógeno y testosterona, y la mujer puede no ser consciente de esto. Sería muy importante descubrir los ingredientes exactos, porque la proliferación endometrial o incluso la hiperplasia podrían ser un problema y necesitarían tratamiento o adición de una progesterona durante la duración de la transición.<sup>5</sup> Debido a que la testosterona puede convertirse fácilmente en



estrógeno, la mujer con útero siempre necesita evaluación en este momento.

## Referencias

1. Handelsman DJ, Mackey MA, Howe C, Turner L, Conway AJ. An analysis of testosterone implants for androgen replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):311-316.
2. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause*. 2004;11(3): 356-367.
3. Jick SS, Hagberg KW. The risk of adverse outcomes with use of testosterone products: a cohort study using the UK-based general practice research database. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):260-270.
4. Nachtigall L, Casson P, Lucas J, Schofield V, Melson C, Simon JA. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(1):39-48.
5. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25-35.

Lilla Nachtigall. MD

## Conflicto de intereses

Se reporta honorarios de Pfizer por un video educacional.

## Citología. Virus del papiloma

Una mujer de 64 años se presenta para su examen de rutina. Ella no tiene antecedentes médicos ni quirúrgicos pertinentes. Ha sido sexualmente activa con un compañero masculino durante los últimos diez años. Usa una crema de estrógeno vaginal dos veces por semana y fuma aproximadamente dos paquetes de cigarrillos por semana.

Su prueba de Papanicolaou hace dos años no mostró anomalías epiteliales, pero fue positiva para el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH, no 16/18). Ella regresó para una prueba de Papanicolaou de control un año después que mostró los mismos hallazgos. Se sometió a una colposcopia con legrado endocervical, ambos negativos.

Su prueba de Papanicolaou nuevamente ahora no muestra anomalías epiteliales, pero sigue siendo positiva para VPH. Su vulva se examinó con aumento después de la aplicación de ácido acético, y se realizó una nueva colposcopia. No hubo hallazgos sospechosos.

¿Cómo continuaríamos monitoreando a este paciente?

### Comentario

Cuando la prueba de Papanicolaou se introdujo hace 40 años, el cáncer de cuello uterino fue una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres estadounidenses. La tasa de mortalidad ha disminuido en más del 50% desde entonces, y se esperan nuevas disminuciones con la introducción de las pruebas de VPH y la vacunación. Se estima que en 2017 habrá aproximadamente 12.820 nuevos casos de cáncer de cuello uterino invasivo diagnosticado y 4.210 muertes por la enfermedad.<sup>1</sup>

Hay aproximadamente 6.2 millones de nuevas infecciones por VPH en los Estados Unidos cada año, y 20 millones de personas están actualmente infectadas.<sup>2</sup> La prevalencia varía según la edad y es más alta para las mujeres

jóvenes, de modo que a la edad de 50 años, el 80% de las mujeres sexualmente activas tendrán una infección genital por VPH. La infección persistente con genotipos de VPH de alto riesgo (FC) causa células escamosas cervicales carcinoma y adenocarcinoma. Estos catorce genotipos de VPH se han identificado como tipos oncogénicos: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.<sup>3</sup> La infección con un tipo de VPH no previene la infección con otro tipo de VPH al mismo tiempo o en el futuro.

De los millones de mujeres expuestas, solo un pequeño número desarrollará lesiones de alto grado y cáncer. El modelo actual es que la infección con el VPH es transitoria o persistente, y la infección persistente es el principal factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino. La persistencia del VPH a uno y dos años predice fuertemente el riesgo posterior de lesiones de alto grado, independientemente de la edad.

No se comprende completamente qué infecciones persistirán, pero el genotipo del VPH parece ser el factor más importante. El tipo 16 persiste por más tiempo y es responsable del 55% al 60% de los casos de cáncer de cuello uterino, y el tipo 18 representa el 10% al 15% de los casos.<sup>4</sup> Los factores que aumentan el riesgo de enfermedad persistente incluyen el uso de tabaco, un compromiso sistema inmune y HIV.

En 2012, las pautas de consenso de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical, en colaboración con otras organizaciones múltiples, desarrollaron *algoritmos para el seguimiento, basados en el riesgo a cinco años de una lesión de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 3+, utilizando el principio «gestión igual para riesgos iguales»: si el riesgo es mayor al 5%, colposcopia; 2% a 5%, repita la prueba en 6 a 12 meses; 0.1% a 2%, repita la prueba en tres años; y menos de 0.1%, repetir la prueba en 5 años.*<sup>5,6</sup>

Las pautas actuales para mujeres con resultados VHP positivas, citología-negativos, recomiendan un co-test de repetición de 1 año, y si los

resultados de las pruebas de VPH siguen siendo positivos o los resultados de Pap. progresan a células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o peor, se recomienda una colposcopia. Si la repetición de los resultados de la prueba de Papanicolaou y VPH es negativa, se recomienda una cita de tres años. Si el resultado de la prueba del VPH 16/18 es positivo, se recomienda una colposcopia inmediata debido al mayor riesgo de NIC 3+ en los próximos años. Las mujeres con citología normal y una única prueba de VPH positiva para la FC tienen un riesgo del 2.2% al 6.1% de NIC 2+; la mayoría de estas son infecciones transitorias.<sup>6</sup>

Un estudio encontró que las *tasas de incidencia acumuladas a diez años de CIN 3+ fueron del 17.2% en mujeres que eran positivas para el VPH 16; 13.6 en mujeres que fueron positivas para el VPH 18; y 3% para los tipos de VPH que no son 16/18 HR.*<sup>7</sup>

Un estudio de 2013 abordó el riesgo a cinco años de NIC 3+ y cáncer de cuello uterino en mujeres con prueba de Papanicolaou y VPH positiva, porque el manejo óptimo está incompletamente establecido.<sup>8</sup> En 32.374 mujeres de 30 a 64 años, el 3,6% tenía una prueba de Papanicolaou negativa y una prueba de VPH positiva. El riesgo a cinco años de desarrollar CIN 3+ fue 4.5% y el riesgo de cáncer a cinco años fue 0.34%. La mitad de los casos fueron adenocarcinoma.

En general, el 47% de las mujeres se mantuvieron positivas en el retorno de un año y fueron remitidas a colposcopia, y las que resultaron negativas para el VPH y prueba de Papanicolaou, regresaron a la evaluación de tres años. No se recomendó un tamizaje de cinco años después del hallazgo de que las mujeres con un resultado positivo de prueba de Papanicolaou positivo al VPH, seguido de un resultado de prueba de Papanicolaou negativo a VPH, tenían un riesgo de NIC 3+ a los cinco años del 2,9%. Los investigadores concluyeron que el manejo óptimo no es simple y que la incorporación del genotipado del VPH justifica un mayor examen. No diferenciaron en su análisis entre VPH 16/18 y genotipos VPH no 16/18 HR.

Un estudio de 2010 informó que un resultado positivo de VPH no 16/18 aumenta el riesgo relativo de 15.8 para el carcinoma *in situ* y 16.9

para el carcinoma de células escamosas, examinado en un período de treinta años.<sup>9</sup> Una vez que una mujer ha sido derivada a colposcopia, y es adecuada, el riesgo de CIN 3+ se redujo a 50% a 70%; por lo tanto, se recomienda repetir las pruebas de VPH o de Papanicolaou a intervalos de 12 meses (comunicación personal con el Dr. Mark Stoler, profesor de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia, 21 de febrero de 2017). Los resultados positivos persistentes justifican una colposcopia repetida del cuello uterino y la vagina por la preocupación de una NIC 3 oculta, un adenocarcinoma *in situ* o una neoplasia intraepitelial vaginal<sup>3</sup>.

En las mujeres de mayor edad, el VPH positivo persistente no 16/18 es más predictivo de la presencia de la enfermedad, porque la colposcopia es más a menudo inadecuada, y las lesiones ocultas vaginales son más comunes. Algunos pacientes se sienten frustrados después de varias colposcopias, y se les puede ofrecer la opción de extirpación, generalmente un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa y, con menos frecuencia, una histerectomía.

El diagnóstico de VPH y colposcopias repetidas son estresantes y, a menudo, dolorosas en una mujer posmenopáusica. Si se agrega estrógeno vaginal, ospemifeno o, de ser posible, dehidroepiandrosterona intravaginal, si es necesario, la prueba de Papanicolaou y los procedimientos posteriores pueden ser menos dolorosos.

Específico a este caso, es importante tener en cuenta la edad, ya que la prevalencia generalmente disminuye con el tiempo. Es importante observar los factores de riesgo para VPH positivo persistente y recomendarle dejar de fumar a la mujer.

Sabiendo que solo la citología es menos sensible, la cobertura de Medicare de una prueba de Papanicolaou está disponible. Medicare cubre (algo similar en la EPSs en Colombia, nota del ed) la prueba de Papanicolaou (no la prueba de VPH) para las mujeres que no están en edad fértil, si ella tiene al menos uno de los factores de alto riesgo para el cáncer cervical y vaginal: inicio de actividad sexual cuando es menor de 16 años; cinco o más parejas sexuales de por vida; un historial de enfermedades de transmisión sexual, incluido el VPH y/o el VIH; menos de 3 pruebas

negativas o cualquier prueba de Papanicolaou dentro de los siete años; o exposición a dietilestilbestrol. Se le pueden ofrecer pruebas para el VPH HR después de revisar los riesgos y beneficios individuales, entendiendo que puede incurrir en gastos de su bolsillo.

Una vigilancia 2016, epidemiología y resultados finales (SEER) - análisis de Medicare descubrió que una mujer de 65 años o más que se hizo la prueba de Papanicolaou durante la fase preinvasiva detectable de dos a siete años se asoció negativamente con el desarrollo de cáncer invasivo de cuello uterino<sup>10</sup>.

Varias razones por las que las mujeres pueden tener cáncer de cuello uterino en edades avanzadas incluyen una posible expresión aumentada de VPH, reactivación del VPH en mujeres con más de cinco parejas sexuales y un aumento en la prevalencia del VPH a medida que las mujeres de la revolución sexual alcanzan edades mayores. Además, puede haber pérdida de la función inmune y nuevas parejas sexuales.

A medida que nuestro conocimiento y comprensión del VPH mejora, las recomendaciones para «una administración igualitaria para riesgos iguales» pueden cambiar.

En este caso, recomendaría la colposcopia inicial del cuello uterino, la vagina y el curetaje endocervical extenso para el VPH 16 y 18. Si es negativo para los tipos de VPH 16/18, entonces continuaría anualmente con la prueba de Papanicolaou y VPH, con colposcopia intermitente según corresponda.

## Referencias

1. American Cancer Society. *What Are the Key Statistics About Cervical Cancer?* www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html. Last revised January 5, 2017. Accessed March 17, 2017.
2. Association of Reproductive Health Professionals. *Managing HPV: A New Era in Patient Care.* www.arhp.org/Publications-and-Resources/Quick-Reference-Guide-for-Clinicians/Managing-HPV. May 2013. Accessed March 17, 2017.

3. Chandra R. Relevance of persistent infection with high-risk HPV genotypes in cervical cancer progression. *MLO Med Lab Obs.* 2013;45(10):40, 42, 44.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1338-1367.
5. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap testing into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 suppl 1):S28-S35.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):S1-S27.
7. Khan MJ, Castile PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072-1079.
8. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 suppl 1):S56-S63.
9. Sundström K, Eloranta S, Sparén P, et al. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(10):2469-2478.
10. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: a SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):395-400.

Carolyn S Wilson, MD  
Midlife Health  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Virginia  
Health System  
Charlottesville, Virginia

## Conflicto de intereses

No declara conflicto de intereses.

## Síndrome genitourinario menopáusico

Una mujer sana de 52 años de edad posmenopáusica (4 años) con antecedentes familiares de cáncer de mama se presenta para su examen anual de bienestar. Ella observa la dispareunia en curso a pesar del uso regular de cremas hidratantes y lubricantes de venta libre. Ha estado poco dispuesta a usar la terapia local de estrógeno vaginal (ET), pero entiende que la FDA ha aprobado recientemente deshidroepiandrosterona vaginal (DHEA). Le gustaría entender la diferencia entre la DHEA y el estrógeno y si esta es una opción apropiada para ella.

### Comentario

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) es un área de necesidad médica no satisfecha para muchas mujeres. Este afecta al 50% de las mujeres posmenopáusicas y se vuelve más severo con el tiempo desde la menopausia. Progresará si no se trata. Las estimaciones actuales son que 32 millones de mujeres estadounidenses sufren SGM, pero solo el 7% de las mujeres son tratadas.<sup>1-2</sup>

El síndrome genitourinario de la menopausia se desarrolla como resultado de una caída en la menopausia del estrógeno y la disminución de los niveles de andrógenos. Estos cambios hormonales resultan en un aumento del pH vaginal; un aumento en las células parabasales vaginales y una reducción en las células superficiales.

Un pH vaginal más alto resulta en un microbioma vaginal alterado; los lactobacilos desaparecen y la vagina se coloniza con bacterias patógenas. Los cambios en el revestimiento epitelial dan lugar a una disminución de la lubricación y la friabilidad de los tejidos.

Los síntomas del SGM incluyen sequedad vaginal, irritación, dolor con relaciones sexuales e infecciones recurrentes del tracto urinario. Está bien establecido que en el SGM el malestar vaginal asociado afecta negativamente la salud sexual, la intimidad, las relaciones de pareja y la calidad de vida de la mujer.

Los hidratantes y lubricantes no hormonales de venta libre son terapias de primera línea para el SGM y pueden ser útiles para los síntomas, pero a menudo son inadecuados porque no corrigen los cambios fisiológicos subyacentes. La terapia de estrógeno, ya sea sistémica o local, trata eficazmente el SGM y los síntomas asociados mediante la restauración del pH vaginal y microbioma vaginal sano, y el engrosamiento del epitelio vaginal e incrementa la lubricación.

La TE sistémica, aunque eficaz para el tratamiento del SGM, resulta en un aumento sostenido de los niveles séricos de estradiol y está contraindicada en mujeres con antecedentes de cáncer de mama y otras afecciones médicas.

Los productos de estrógenos vaginales de dosis baja (cremas, anillos y tabletas) tratan eficazmente al SGM y producen una exposición anual acumulativa de magnitudes de estradiol inferiores a los productos sistémicos. Se cree que los productos vaginales de dosis baja ejercen sus efectos localmente, sin efectos sistémicos. Los productos de estrógeno vaginal no causan aumentos sostenidos en los niveles séricos de estradiol por encima de la posmenopausia, aunque en algunas mujeres puede haber un corto incremento transitorio en los niveles de estradiol con el uso inicial.<sup>3</sup>

Incluso con las diferencias en la dosificación y los niveles sistémicos, los productos de estrógeno tanto sistémicos como vaginales tienen el mismo etiquetado de envases y llevan la misma advertencia de caja negra. Todos los productos que contienen estrógenos, incluyendo los productos vaginales de dosis baja, citan un aumento en el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares y la demencia con el uso, a pesar de la falta de datos que respalden esta asociación con los productos vaginales.

Este paquete de etiquetado de los productos de estrógeno vaginal crea miedo en las mujeres y es uno de los factores que contribuye a que las

mujeres con SGM no sean tratadas. NAMS apoya un etiquetado modificado para los productos de estrógeno vaginal.<sup>4</sup> En noviembre de 2015, después de recibir una petición patrocinada por NAMS solicitando otra mirada a la etiqueta, la FDA organizó un taller científico para revisar los datos y considerar un cambio de etiqueta. Se espera una decisión final de la FDA en 2017.

El uso de TE vaginal en sobrevivientes de cáncer de mama sigue siendo controvertido. A pesar de una reciente declaración del Congreso de Obstetras y Ginecólogos 2016 que respalda el uso de TE vaginal como una opción para los pacientes con cáncer de mama, citando la falta de datos que muestran un aumento en la recurrencia del cáncer en los usuarios de TE vaginal, dijeron que no estarán dispuestos a usar esta opción de tratamiento.<sup>5</sup> Esta necesidad médica no satisfecha ha llevado al interés y a la investigación dirigida a encontrar terapias no estrógenas alternativas seguras y eficaces.

En 2013, el ospemiphene, un antagonista selectivo oral del receptor del estrógeno, fue aprobado para tratar la dispareunia asociada al SGM. Aunque los modelos animales y los cambios en la densidad mamaria sugieren una reducción en el riesgo de cáncer de mama con ospemiphene, el etiquetado del paquete indica por qué no se ha estudiado en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, y no debe ser utilizado en mujeres con esta historia.<sup>6</sup>

En noviembre de 2016, la FDA aprobó la DHEA vaginal, la más nueva opción para tratar la dispareunia moderada a grave asociada con la menopausia. En los ensayos de eficacia que condujeron a su aprobación, óvulos vaginales una vez al día de 6,5 mg de DHEA, insertados al acostarse, se asociaron con mejoría en los cuatro criterios de valoración coprimarios: mejoría de la dispareunia, aumento de las células superficiales, reducción de las células parabasales y reducción de la vagina pH<sup>7</sup>.

La DHEA vaginal resultó ser eficaz en ensayos que duraron hasta 12 meses.<sup>7,8</sup> El evento adverso más común (EA), el flujo vaginal, observado en el 6% de las mujeres, se relacionó con la fusión del vehículo a temperatura corporal. No se observaron efectos adversos graves

relacionados con el tratamiento. La DHEA intravaginal administrada por hasta 52 semanas no tiene efecto estimulante en el endometrio.<sup>9</sup>

La dehidroepiandrosterona es una prohormona producida en las glándulas suprarrenales que no es biológicamente activa. En la posmenopausia en las mujeres, todos los estrógenos y andrógenos provienen de la conversión de DHEA intracelularmente en los tejidos periféricos.<sup>10</sup> La conversión requiere aromatasas. La administración vaginal de DHEA es eficaz porque las células vaginales contienen aromatasas. Esta administración da como resultado la conversión intracrina de DHEA al estrógeno y la testosterona, y produce beneficios locales, incluyendo la mejora del pH vaginal y los cambios en las células epiteliales que dan lugar a un alivio en la dispareunia. La conversión de DHEA es seguida por la inactivación local; por lo tanto, los niveles circulantes de andrógenos están dentro de los valores posmenopáusicos normales después de la administración de DHEA vaginal.

El sangrado genital anormal no diagnosticado es una contraindicación a la DHEA vaginal. Una historia de cáncer de mama no es necesariamente una contraindicación, aunque el prospecto indica que no se ha estudiado en esta población, y hay una advertencia sobre el cáncer de mama sensible a los estrógenos y en mujeres menores de 40 años.<sup>11</sup> La DHEA vaginal se espera que esté disponible en las farmacias a más tardar en 2017.

La DHEA vaginal debe considerarse una opción alternativa eficaz y bien tolerada a la TE vaginal para mujeres mayores de 40 años con dispareunia asociada con SGM. La DHEA vaginal también puede ser una opción más aceptable para aquellas mujeres con dispareunia y SGM que temen el uso de estrógenos.

## Referencias

1. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
2. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the

- European REVIVE Survey. *Climacteric*. 2016;19(2):188-197. Erratum in: *Climacteric* 2016. doi: 10.3109/13697137. 2016.1139299.
3. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with a history of breast cancer. *Breast J*. 2011;17(4):403-408.
  4. Manson JE, Goldstein SR, Kagan R, et al; Working Group on Women's Health and Well-Being in Menopause. Why the product labeling for low-dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*. 2014;21(9):911-916.
  5. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):e93-e96.
  6. Ospheña [package insert]. Florham Park, NJ: Shionogi Inc; 2013.
  7. Labrie F, Archer DF, Koltun, W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-256.
  8. Ke Y, Gonthier R, Simard JN, et al. Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0.50% DHEA. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;24(3):117-129.
  9. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, et al; other participating members of VVA Prasterone Group. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22(12):1289-1295.
  10. Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:133-138.
  11. Intrarosa [package insert]. Quebec City, Quebec, Canada: Endoceutics Inc; 2016.

Lisa Larkin, MD,  
 FACP, NCMP, IF  
 Lisa Larkin, MD, and Associates  
 Cincinnati, Ohio

### Conflicto de intereses

No tiene relevantes conflictos financieros.

## Densidad Mamaria. Imágenes Diagnósticas

Una mujer premenopáusica de 52 años se presenta para su examen físico anual. Hace dos semanas tuvo su mamografía con resultado negativo para el cáncer de mama, pero refiere senos «extremadamente densos». Ha escuchado que el aumento en la densidad mamaria aumenta el riesgo de cáncer de seno. Quiere entender el efecto de la densidad mamaria en su riesgo individual de cáncer de seno y aprender qué pasos puede tomar para reducirlo.

¿Cómo la aconsejas?

La densidad mamaria se refiere a la apariencia mamográfica del parénquima mamario según lo determinado por un radiólogo. En realidad no se relaciona con la consistencia clínica del tejido o el tamaño del seno.

La densidad radiográfica se divide en cuatro categorías desarrolladas por Breast Imaging 5 del Colegio Estadounidense de Radiología.

Informes y sistema de datos: tejido fibroglandular graso, disperso, heterogéneamente denso y extremadamente denso.<sup>1</sup> Generalmente, se considera que las mujeres que caen en categorías heterogéneamente densas o extremadamente densas tienen «mamas densas». La clasificación de densidad se encuentra en el informe de la mamografía. Puntualmente en los últimos años, muchos estados han propuesto legislación para ordenar que los pacientes estén informados de su densidad.<sup>2</sup>

El reciente enfoque sobre este tema por parte de médicos y legisladores se debe a la evidencia bien establecida de que la densidad mamaria actúa como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de mama.<sup>3-5</sup> Aunque la mamografía convencional se ha realizado como el estándar de la atención en el tamizaje del cáncer de mama durante décadas, en mujeres con aumento de la densidad mamaria, las mamografías tienen una sensibilidad y especificidad reducidas<sup>6,7</sup>.

Por lo tanto, las mujeres que tienen una mayor densidad mamaria, como en este caso,

deben recibir asesoramiento sobre su riesgo. Aunque la densidad mamaria sola puede no necesitar siempre imágenes complementarias, se recomienda que las mujeres con mayor densidad reciban asesoramiento sobre las opciones de imágenes suplementarias disponibles y se sometan a una evaluación formal del riesgo.

Se han creado varias calculadoras de riesgo en un intento de predecirlo, pero los proveedores pueden verse abrumados por la cantidad de opciones y tener dificultades para interpretar los resultados. Con base en las pautas más recientes de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), el riesgo con respecto a la detección debe evaluarse mediante un modelo que dependa en gran medida de los antecedentes familiares. Esto incluiría el Claus, el programa informático BRCAPRO, el Análisis de incidencia de la enfermedad y el cálculo de la estimación de portador (BOADICEA) y los Modelos Tyrer-Cuzick (Estudio Internacional de Intervenciones Mamarias [IBIS]).<sup>8</sup> El modelo IBIS incluye la lista más completa de variables de pacientes y ha sido validada en varios estudios.<sup>9-12</sup> La actualización más reciente de IBIS versión 8, publicada en marzo de 2017, incorpora la densidad mamaria como parte del cálculo del riesgo.

La Sociedad Estadounidense del Cáncer recomienda realizar pruebas de detección de imágenes de resonancia magnética (RNM) mamarias para mujeres con riesgo de por vida de aproximadamente 20% a 25% o más.<sup>13</sup> En mujeres con un riesgo que excede a la población general, pero sigue siendo inferior a 20%, la RNM generalmente no está indicada debido al alto costo, el tiempo requerido, los falsos positivos y el potencial de sobrediagnóstico. Para estas mujeres, hay varias modalidades alternativas que deben considerarse.<sup>14</sup> Algunos de los estudios de imágenes que se utilizan actualmente para tratar de superar los desafíos de la mamografía convencional, sin la carga de la RNM, incluyen



la ecografía de mama completa, tomosíntesis, (Mamografía 3D) e imágenes moleculares mamarias (MBI).

*El ultrasonido de seno* completo es económico y ampliamente disponible; sin embargo, la literatura ha demostrado que la ecografía suplementaria no es rentable debido a una alta tasa de falsos positivos que resulta en biopsias y ansiedad innecesarias para las mujeres.<sup>15</sup> Por esta razón, la ecografía de mama completa generalmente no se recomienda para la detección complementaria, aunque puede ser un complemento dentro de los 3 meses posteriores a la mamografía para las mujeres con mamas extremadamente densas que desean exámenes adicionales para detectar cánceres tempranos a pesar de los falsos positivos y negativos.

Se ha encontrado que *la tomosíntesis* es beneficiosa como un examen complementario, con cánceres adicionales de 1.2 a 1.4 identificados para cada 1.000 mujeres examinadas en comparación con la mamografía 2D sola.<sup>16,17</sup> La detección incremental del cáncer es, aún más probable, en aquellas mujeres que tienen una mayor densidad mamaria.<sup>18</sup> La literatura reciente ha demostrado que el tamizaje con mamografía convencional más tomosíntesis da como resultado una menor tasa de respuesta<sup>19</sup> y es costo-efectivo.<sup>20</sup>

La *imagen molecular mamaria* (MBI) es un estudio que utiliza un isótopo radiactivo (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi) y una cámara gamma exclusiva de doble cabeza para crear imágenes funcionales de la mama y localizar áreas de crecimiento tumoral con mayor captación<sup>21</sup>. En una prueba reciente, el MBI detectó 8,8 extra cánceres por cada 1.000 mujeres examinadas. Las imágenes de mama molecular son rentables, a casi un décimo del costo de la RNM de mama; sin embargo, existe un riesgo levemente mayor de exposición a la radiación e incapacidad para localizar lesiones en biopsia guiada por imágenes. Además, se debe aconsejar a las mujeres que el MBI conlleva un riesgo de falsos positivos, con una tasa de presencia aumentada del 6,6% y una tasa de biopsia aumentada del 2,9% en comparación con la mamografía sola.

Elegir qué modalidad puede ser apropiada para un examen complementario en una mujer,

como el caso presentado, puede depender de la disponibilidad, la familiaridad del radiólogo y los factores y preferencias individuales del paciente.

Además del examen complementario, esta mujer debe recibir asesoramiento sobre la prevención del cáncer de mama. La modificación del estilo de vida y los medicamentos para reducir el riesgo pueden estar indicados, según el riesgo de cáncer de mama<sup>24</sup>. Se ha estimado que las medidas de estilo de vida, incluido el control de peso, el ejercicio regular y la moderación del consumo de alcohol podrían reducir el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 30%<sup>4,22</sup>.

La Sociedad Estadounidense del Cáncer recomienda que los adultos reciban al menos 150 minutos de actividad de intensidad aguda o 75 minutos de intensidad vigorosa cada semana para la prevención del cáncer.<sup>23</sup> Además, se les debe aconsejar a las mujeres que eviten el consumo excesivo de alcohol. La literatura actual demuestra consistentemente una relación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama, y un estudio mostró que consumir tan poco, como 3 a 6 bebidas por semana puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Además, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) recomienda que las mujeres con un riesgo de 5 años de cáncer de mama superior al 1,66% (calculado con el modelo de Gail o una medida equivalente) reciban asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de la quimioprevención<sup>25</sup>. Medicamentos, incluidos los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) y los inhibidores de la aromatasas (AI), han demostrado que reducen la incidencia del cáncer de mama en un 40% a 65% en esta población<sup>26</sup>. Decidir si está indicada la terapia farmacológica y qué medicamento es más apropiado depende de la edad de la mujer, las comorbilidades, el estado de la menopausia y los valores personales. Actualmente, los SERM son la única clase de medicamento con aprobación de la FDA para la quimioprevención; sin embargo, las directrices de la ASCO aconsejan que las IA pueden usarse como alternativas en mujeres apropiadas.<sup>25,26</sup>

En este caso particular, sabemos que esta mujer ha aumentado la densidad mamaria, que por sí sola aumentará el riesgo de cáncer de mama durante su vida, pero no se nos proporciona información adicional para cuantificar su riesgo general. Primero debe reunirse con un médico para obtener un historial familiar y social detallado, con una evaluación formal del riesgo. Se le debe aconsejar sobre las formas de reducirlo y, luego, basándose en su riesgo calculado de por vida de cáncer de mama, se deben analizar los beneficios y riesgos de las imágenes complementarias, según corresponda.

## Referencias

1. Sickles E, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS mammography. In: *ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas*. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.
2. Slanetz PJ, Freer PE, Birdwell RL. Breast-density legislation—practical considerations. *N Engl J Med*. 2015;372(7):593-595.
3. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-1169.
4. Cummings SR, Tice JA, Bauer S et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6): 384-398.
5. Boyd NF, Guo H, Martin JL, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-236.
6. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson AN, et al; Breast Cancer Surveillance Consortium. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):673-681.
7. Mandelson MT, Oestreich N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(13):1081-1087.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Breast Cancer Risk Reduction, Version 1.2017*. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_risk.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf). Accessed July 27, 2017.
9. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):147.
10. Quante AS, Whitttemore AS, Shriver T, Strauch K, Terry MB. Breast cancer risk assessment across the risk continuum: genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance. *Breast Cancer Res*. 2012;14(6):R144.
11. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(10):680-691.
12. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(7):1111-1130. Erratum in: *Stat Med*. 2005;24(1):156.
13. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2007;57(3):185.
14. O'Flynn EA, Ledger AE, deSouza NM. Alternative screening for dense breasts: MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):W141-W149.
15. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):157-166.
16. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*. 2014;311(24): 2499-2507.
17. Houssami N, Turner RM. Rapid review: estimates of incremental breast cancer detection from tomosynthesis (3D-mammography) screening in women with dense breasts. *Breast*. 2016;30:141-145.
18. Rafferty EA, Park JM, Puilpotts LE, et al. Diagnostic accuracy and recall rates for digital mammography and digital mammography combined with one-view and two-view tomosynthesis: results of an enriched reader study. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(2): 273-281.

19. Carbonaro LA, Di Leo G, Clauser P, et al. Impact on the recall rate of digital breast tomosynthesis as an adjunct to digital mammography in the screening setting. A double reading experience and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2016;85(4):808-814.
20. Lee CI, Cevik M, Alagoz O, et al. Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology.* 2015;274(3):772-780.
21. Rhodes DJ, Hruska CB, Connors AL, et al. Molecular breast imaging at reduced radiation dose for supplemental screening in mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(2):241-251.
22. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):446.
23. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):30-67.
24. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA.* 2011;306(17):1884-1890.
25. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(23): 2942-2962.
26. Ko MG, Files JA, Pruthi S. Reducing the risk of breast cancer: a personalized approach. *J Fam Pract.* 2012; 61(6):340-347.

Lauren F Cornell, MD  
 Division of Hematology and Oncology  
 Mayo Clinic  
 Jacksonville, Florida

Dawn Mussallem, DO  
 Consultant, Division General Internal Medicine  
 Medical Director, Diagnostic Breast Clinic at the  
 Robert and Monica Jacoby Center  
 for Breast Health  
 Medical Director, Integrative Medicine Health  
 Mayo Clinic  
 Jacksonville, Florida

Sandhya Pruthi, MD  
 Breast Diagnostic Clinic, Division  
 of General Internal Medicine  
 Professor of Medicine, Mayo Clinic  
 Rochester, Minnesota

**Conflicto de intereses**

No reportan conflicto de intereses financieros relevantes.

## Nueva guía sobre el manejo de los síntomas de la menopausia en sobrevivientes de cáncer de mama

*Univadis Medical News. 25/08/17*

Varios enfoques emergentes se muestran prometedores como agentes útiles para ampliar las opciones de alivio de los síntomas de la menopausia con menos riesgo de cáncer de mama.

Las directrices existentes sobre el tratamiento de los síntomas de la menopausia no han abordado suficientemente el tratamiento de las mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama. Una nueva revisión, publicada en el *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, intenta proporcionar claridad sobre el tema.

Concluye que los sobrevivientes de cáncer de mama generalmente no deben ser tratados con terapia hormonal o tibolona (Livial). Sin embargo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina / noradrenalina (SNRI) y los agentes gabapentenoídeos brindan beneficios con relación a los síntomas vasomotores (SVM) y la calidad de vida.

Los autores reconocen que el tratamiento de la atrofia vulvovaginal (AVV) sigue siendo un

área de necesidad insatisfecha. Las dosis bajas de estrógenos vaginales se absorben en pequeñas cantidades, con niveles sanguíneos que permanecen dentro del rango normal, pero podrían potencialmente estimular células ocultas de cáncer de mama. Aunque poco estudiado, este tratamiento generalmente no es aconsejable, especialmente para aquellos con inhibidores de la aromatasa.

Aunque la dehidroepiandrosterona (DHEA) intravaginal y el ospemifeno oral (Senshio) se han aprobado para tratar la dispareunia, no se ha establecido la seguridad después del cáncer de mama. La terapia con láser vaginal también se está utilizando para la AVV, pero falta la eficacia de los estudios controlados randomizados.

Las terapias que se están desarrollando para su posible uso futuro incluyen, lasofoxifeno, inhibidores de neuroquinina B, bloqueo del ganglio estrellado y testosterona vaginal.

## CONGRESOS

### CONGRESOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**CONGRESO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA**

del 11 al 13 de octubre de 2017

Caracas, Venezuela

**EUROPEAN MEDICAL FITNESS CONGRESS 2017**

del 20 al 22 de octubre de 2017

Barcelona , España

**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

**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**

**12TH INTERNATIONAL FOOD DATA CONFERENCE**

del 11 al 13 de octubre de 2017

Buenos Aires, Argentina

**IUNS 21<sup>ST</sup> ICN INTERNATIONAL**

**CONGRESS OF NUTRITION**

del 15 al 20 de octubre de 2017

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**59 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SEEN)**

del 18 al 20 de octubre de 2017

Barcelona, España

**SIMPOSIO ENVEJECIMIENTO - ANTIENVEJECIMIENTO  
ACEGYR-ASBOG**

Bogotá, Colombia. Hotel Bogotá Plaza

Noviembre 17 del 2017

**CONGRESO CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA CONLAEN Y ASOCIACIÓN COLOMBIANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA -ACE**

Cartagena Abril 26-29 del 2018

**SIMPOSIO ACEGYR AMENORREA  
Y TRASTORNOS MENSTRUALES**

Medellín Noviembre 16 del 2018

**IV CONGRESO FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA  
GINECOLÓGICA, FLEG Y III CONGRESO COLOMBIANO  
DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA ACEGYR**

Cartagena Noviembre 15 al 17 del 2019

# 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)