



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 23 No. 4

OCTUBRE - DICIEMBRE 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. 4 - 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	Péter Chedraui	Ginecólogo epidemiólogo	Ecuador

Comité Editorial

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

Comité WEB

Director

Germán Barón C.

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

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina: 103

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

Correo electrónico: asomenopausia@hotmail.com

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA 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 Buelvas 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

Toma de decisiones con base en estudios recientes

Gustavo Gómez Tabares

6

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de insensibilidad a andrógenos

Astrid Paola Cuervo M., Gustavo Gómez Tabares

8

ACTUALIDAD INMEDIATA

Terapia hormonal para la prevención primaria de condiciones crónicas en mujeres posmenopáusicas. Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. Declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. USPSTF

21

MENOPAUSIA AL DÍA

WHI 18 años después

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al.

38

Las directrices revisadas de ACC/AHA para presión arterial alta.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al

41

PERLAS

Estradiol transdérmico y la progesterona micronizada intermitente vs. placebo para prevenir el desarrollo de síntomas depresivos en la transición a la menopausia y en el período posmenopáusico temprano

44

Menopausia y terapia hormonal posmenopáusica y riesgo de pérdida auditiva

46

CASOS DE INTERÉS

¿Hasta cuándo la TH?

Stephanie S Faubion, MD

47

Manejo de SVM y trastornos Cognitivos

James H Liu, MD, NCMP

50

Bajo peso y densidad mineral ósea

Alan C Dalkin, MD

52

Vacunas contra Herpes Zoster en mujeres de edad mayor

Lisa Larkin, MD, FACP

54

Foto de portada:

El número de mutaciones en el ADN de las células tumorales podría ser el secreto para predecir la respuesta a las terapias contra el cáncer. Los pacientes con cáncer se han limitado principalmente a una opción de atención, la quimioterapia, que ataca casi cualquier célula que se replique rápidamente. Los biomarcadores predictivos han abierto la puerta a emparejar a los pacientes con tratamientos específicos basados en su biología única de la enfermedad. Los biomarcadores pueden revelar detalles de la enfermedad del paciente y su progresión, así como también la forma en que podrían responder al tratamiento.

Crédito: BlackJack3D/iStock/Getty Images

Toma de decisiones con base en estudios recientes

Desde temprano en la carrera de medicina, en los servicios de medicina donde hay estudiantes, es una costumbre frecuente la tendencia de mirar los últimos artículos y pretender tomar decisiones, dejando de lado las basadas en estudios anteriores y la medicina fundamentada en la experiencia dada por los años de práctica exitosa.

Definitivamente la experiencia no se valora sino cuando se tiene. Cuando estudiante con la fogosidad característica de la juventud se cree que siempre hay que innovar y que lo pasado es antiguo y que hay que evolucionar y cambiarlo

Pero eso también se da en la práctica corriente basada en grandes estudios que por cualquier razón aparentemente justificada da al traste con conductas exitosas tomadas con base en muchos estudios y experiencias. Pero aparece un nuevo ensayo de investigación, bien hecho de acuerdo con los estándares actuales, y todo se va a tierra y hay que comenzar de nuevo.

Eso ha sido una de las consecuencias de la medicina basada en la evidencia donde la experiencia está en la escala más baja de la evidencia. Personalmente creo que eso ha distorsionado la práctica aun cuando ha tranquilizado al profesional que basa su accionar en los metaanálisis, no obstante más del 90% de estos terminan concluyendo que “se necesita más estudios”.

Un ejemplo de esto puede ser los efectos del WHI y el HERS, estudios de prevención primaria y secundaria de ECV, que cambiaron totalmente la visión de la terapia hormonal y que han sido revisados extensamente y reevaluados, aunque “el daño” ya está hecho

Se necesita precaución cuando se actúa sobre los resultados de la prueba temprana. Los resultados de la prueba temprana pueden tener un efecto de tratamiento «exagerado». Quienes toman las decisiones deben actuar con precaución en la evidencia del ensayo temprano, sugieren los autores de un nuevo análisis publicado en Mayo Clinic Proceedings que mostró que los resultados iniciales pueden tener un efecto de tratamiento «exagerado».

Los investigadores examinaron 70 metaanálisis, incluidos 930 ensayos, que evaluaron fármacos o dispositivos en pacientes con afecciones médicas crónicas; dichas investigaciones habían sido publicadas durante un período de 8,5 años.

En fin, los investigadores encontraron que alrededor de uno de cada tres metaanálisis mostraba el fenómeno Proteus, o el efecto del tratamiento exagerado, y la heterogeneidad de la evidencia inicial. Estos primeros ensayos tuvieron un tamaño de efecto que fue en promedio 2,67 veces mayor que el tamaño del efecto conjunto global. El efecto exagerado no se asoció significativamente con el tamaño de prueba; cantidad de eventos; duración del seguimiento; duración de la intervención; número de sitios de estudio; entorno hospitalario versus ambulatorio; fuente de financiamiento; cese temprano del estudio; adecuación de la generación de secuencia aleatoria; cegador; pérdida durante el seguimiento, o sesgo de publicación.

«Algunas personas pueden pensar que este es un mensaje antiinnovación», dijo el autor principal, el Dr. Hassan Murad. «Por el contrario, damos la bienvenida a nuevos tratamientos. Solo queremos que las personas sepan que el beneficio observado en la práctica real, cuando los

tratamientos se administran a personas con diversas comorbilidades y en diferentes entornos, puede ser más pequeño que lo que se observó en los primeros ensayos clínicos”.

En muchos otros aspectos de la práctica que nos compete se suceden estos hechos aunque no con tan profundas consecuencias como el caso de los ensayos de terapia hormonal.

Han pasado 18 años y se sigue escribiendo acerca de los resultados del WHI donde se demuestra que muchos de los resultados que llevaron a un cambio radical de la terapia hormonal quedan desvirtuados cuando se hace práctica basada en la experiencia y se siguen produciendo ensayos en que se demuestra los efectos secundarios nocivos de haber cambiado la práctica y haber suspendida la medicación, en este caso la TH

Referencia

Alahdab F, Farah W, Almasri J et al. Treatment Effect in Earlier Trials of Patients With Chronic Medical Conditions: A Meta-Epidemiologic Study. *Mayo Clin Proc.* 2018. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.10.020

Gustavo Gómez Tabares
Editor en Jefe

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

ASTRID PAOLA CUERVO M., MD*, GUSTAVO GÓMEZ TABARES, MD**

1. Definición

Los trastornos del desarrollo sexual con genotipo XP pueden ser ampliamente categorizados en tres grupos:

1. Alteraciones del desarrollo testicular
2. Alteraciones en la síntesis de andrógenos
3. Alteraciones de la acción de los andrógenos.

La feminización testicular o síndrome de insensibilidad a andrógenos es una enfermedad rara. A causa de varias anormalidades del cromosoma X, un hombre, genéticamente XY, tiene algunas características de mujer o un fenotipo completamente femenino.¹ En esta condición, los receptores de andrógenos dentro del cuerpo no son capaces de responder a los andrógenos circulantes; por lo tanto, los andrógenos no pueden influir el desarrollo masculino del feto como deberían. Esto resulta en un fenotipo femenino con gónadas internas masculinas. El defecto del receptor puede ser completo o parcial. Los individuos con síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA) completo presentan amenorrea en la pubertad.² Su prevalencia estimada es de 1 en 90.000-100.000 individuos. Los datos de la prevalencia de SIA completo indican que 1 de cada 20.000 a 64.000 recién nacidos masculinos son afectados y la prevalencia de SIA incompleto es desconocida. El reporte de Orphanet de noviembre del 2011 estimó que la prevalencia de SIA es de 13 en 100.000 individuos.³

2. Embriología y fisiopatología

Durante la sexta semana de desarrollo fetal masculino, los testículos empiezan su diferen-

ciación. Este fenómeno está bajo la influencia del gen SRY, localizado en el cromosoma Y. Las células de Leydig aparecen hacia el final de la octava semana y empiezan a producir testosterona. Posteriormente, bajo la influencia de los andrógenos, el resto de las características sexuales masculinas se desarrollan lentamente (incluyendo la translocación testicular al escroto). La hormona antimulleriana (HAM) secretada por las células de Sertoli previene el desarrollo de los conductos mullerianos hacia útero y anexos. Si no hay producción hormonal desde las gónadas, los conductos mullerianos automáticamente se desarrollan mientras los conductos de Wolf se atrofian. La testosterona afecta las células por medio de receptores nucleares específicos de andrógenos. Las proteínas son codificadas por un gen localizado proximal en el brazo largo del cromosoma X, específicamente en el locus Xq11-Xq12.⁴

3. Bases moleculares del síndrome de insensibilidad a andrógenos

El receptor de andrógenos (RA) viene de la subfamilia de genes NR3C4 y pertenece al grupo de receptores nucleares de hormonas esteroideas (figura 1), junto con el receptor de estrógenos, el receptor de glucocorticoides, el receptor de progesterona y el receptor de mineralocorticoides. El receptor de andrógenos es un factor de transcripción ligando dependiente que controla la expresión de genes específicos. La unión del receptor a sus ligandos nativos 5 α -dihidrotestosterona (DHT) y testosterona (T) inicia el desarrollo sexual masculino y la diferenciación.⁵ La dihidrotestosterona es detectada por primera vez entre las

* Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander. Medicina Reproductiva, Hospital Universitario Del Valle, Cali 2017.

** Profesor titular y distinguido. Jefe, Sección Endocrinología Ginecológica. Departament OB-GIN Universidad del Valle.

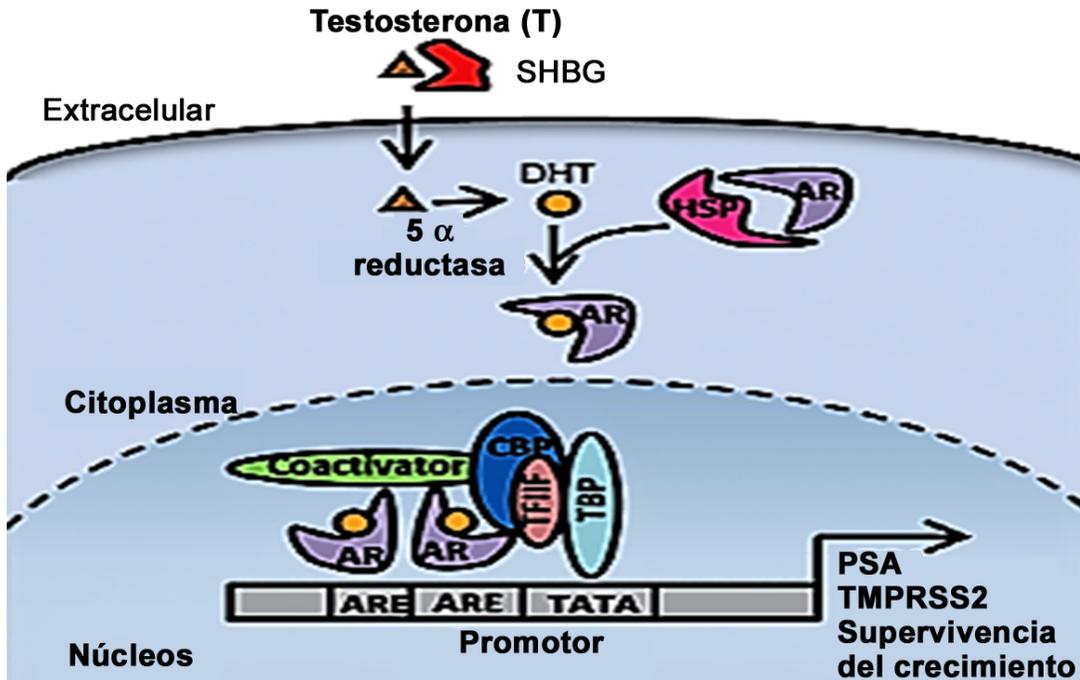


Figura 1. Mecanismo de acción del receptor de andrógenos⁵

semanas 9 y 13 de gestación y puede ser mediadora de la diferenciación y el desarrollo de la próstata y la uretra prostática internamente, de la diferenciación de los genitales externos, incluyendo el pene, la uretra peneana y el escroto, y también interviene en el descenso testicular.

El gen del RA está localizado en el Xq11-Xq12. La proteína de la región codificadora tiene 2.757 nucleótidos y ocho exones, con

intrones que varían en tamaño desde 0,7 a 2,6 Kb (figura 2). El gen RA codifica una proteína de 110 KDa consistente en 919 aminoácidos. Como otros miembros de la familia de receptores nucleares, el RA tiene tres dominios funcionales principales: el dominio N-Terminal, seguido por el dominio de unión de DNA y el dominio carboxilo terminal, el cual está conectado al dominio de unión a DNA por medio de

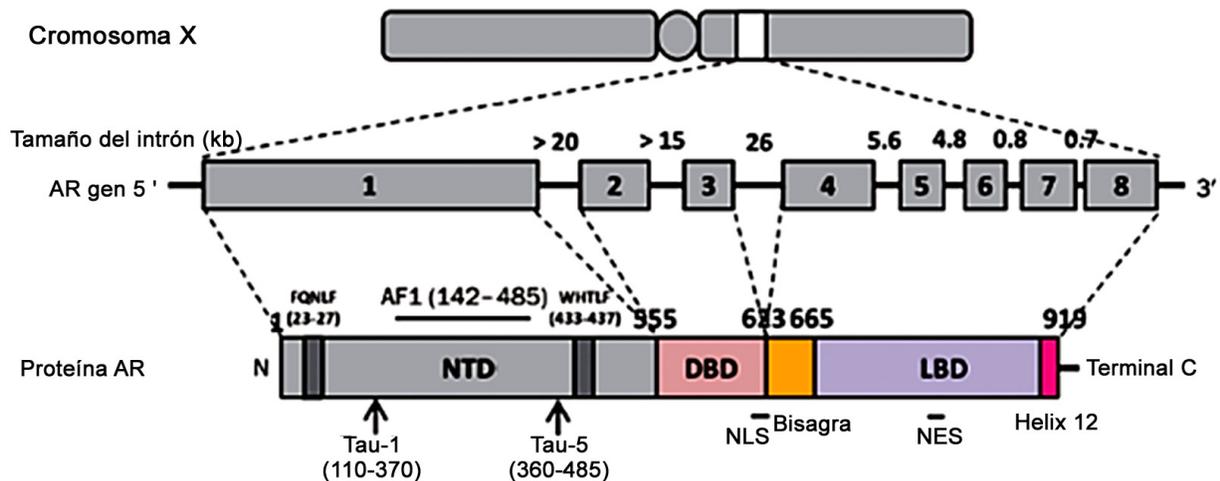


Figura 2. Gen del receptor de andrógenos.⁵

una región de bisagra flexible. Los tres dominios son importantes en la función del receptor. La región de unión al DNA altamente conservada amarra el RA a las regiones genómicas del promotor y el enhancer o potenciador para permitir la activación de los dominios carboxi y aminoterminal y estimular la transcripción de estos genes.⁶

En hombres, el gen SRY codifica el factor determinante de testículo y consiste de un único exón dentro de una región de 35 Kb; el dominio HMG, una región conservada que tiene propiedades de unión del DNA, la habilidad de mediar interacciones proteína-proteína, y contiene señales para la importación nuclear. En individuos con mutaciones del gen SRY, la vía del desarrollo ovárico continúa. Dado que un cariotipo XY no es compatible con el mantenimiento de los folículos, la gónada se degenera a tejido fibroso. Se han reportado cerca de 72 mutaciones del gen SRY, la mayoría localizadas en el dominio de unión al DNA.⁷ Los receptores de andrógenos son expresados en órganos reproductores masculinos, como los ductos deferentes, el seno urogenital, los conductos Wolffianos, epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales desde el día 13 de desarrollo embrionario. Los andrógenos influyen las funciones reproductivas femeninas también incluyendo la función ovárica durante el desarrollo folicular temprano. De tal manera que la disregulación de la señal andrógeno/RA altera el desarrollo reproductivo tanto masculino como femenino.⁸

En el citoplasma, el receptor de andrógenos se asocia a proteínas de choque térmico HSP 40 y HSP 70. El transporte nuclear es mediado por las *importinas* alfa y beta. Dentro del núcleo el RA es liberado por medio de proteínas RAS GTPasa, donde se homodimeriza y se une a los elementos de respuesta a andrógenos, divididos en co-represores y co-activadores.⁹

4. Rol del receptor de andrógenos en la enfermedad

Aunque el receptor de andrógenos está involucrado en diversas actividades, sus funciones primarias están relacionadas a la fisiología masculina, como la diferenciación sexual y

las patologías específicas del sexo. Los defectos en el gen del RA pueden evitar el desarrollo normal de las estructuras masculinas internas y externas en individuos 46 XY, de manera parcial o completa. Los defectos en el gen del RA pueden ser causados por dos tipos de mutaciones: mutaciones únicas que resultan en sustitución del codón normal por un codón de parada, inserciones de nucleótidos y deleciones; y mutaciones intrónicas que afectan el *splicing* o empalme del RNA. Actualmente se han descrito 1.029 mutaciones diferentes en humanos, distribuidas predominantemente sobre las regiones de unión del DNA y del ligando. Algunas investigaciones están asociadas a repeticiones de poliglutamina en la región N-Terminal que resultan en la enfermedad de Kennedy, conocida como atrofia espino-bulbar progresiva. Mutaciones del RA predisponen al hombre a cáncer de próstata, especialmente repeticiones CAG en el dominio N Terminal del gen. Las células del cáncer de próstata, similar a las normales, requieren andrógenos para crecer y sobrevivir e incluso durante la terapia de deprivación, los niveles de andrógenos son suficientes para activar el RA sobreexpresado, debido a la síntesis intratumoral y la síntesis residual en la glándula suprarrenal.⁵

En mujeres, los andrógenos son producidos principalmente por los ovarios y las glándulas suprarrenales. En el ovario, la testosterona es sintetizada por las células de la teca en respuesta a la LH. Se cree que los andrógenos influyen directamente la función ovárica por medio de la interacción con el RA durante el desarrollo folicular temprano, sirviendo como precursores de los estrógenos preovulatorios.⁸

Las funciones de los andrógenos fueron descritas inicialmente en 1889, cuando el fisiólogo francés y profesor de Medicina, Charles Edward Brown-Sequard, identificó la acción de los andrógenos por autoinyecciones de extractos testiculares. Posteriormente, en 1935, el profesor Ernst Laqueur, de Holanda, caracterizó el ingrediente activo en el extracto de testosterona.¹⁰

Las acciones programadas de los andrógenos incluyen la fusión reversible de los genitales en la línea media en el embrión humano entre la semana 7 y 12 de gestación como parte del

proceso de diferenciación normal. Experimentos en ratas proponen el término «ventana de programación masculina», que describe las acciones tempranas en el embrión que predicen las características genitales fenotípicas del adulto como la distancia anogenital, el crecimiento del pene, el tamaño testicular, el número de células de Leydig y Sertoli, así como su función. El mecanismo molecular por el cual los transcriptomas programados por andrógenos son inicialmente establecidos y luego mantenidos no es claro. La modificación epigenética del DNA y la metilación en sitios CpG de los promotores del gen o la modificación de las histonas se cree que tienen un rol en la especificidad tisular y la función. Sin embargo, la programación también es propia de las hembras; la exposición en útero lleva a alteraciones a largo plazo de la función ovárica, inhibiendo el desarrollo folicular temprano e induciendo cambios metabólicos como resistencia a la insulina y disfunción hepática.¹¹ y en modelos animales –monos y ovejas– el exceso de

testosterona en la madre eleva la posibilidad de que el exceso en el feto promueva el desarrollo de SOA en la edad adulta.²⁹

La pubertad es otro momento de ventana sensible a los andrógenos, donde son evidentes los cambios en la voz y en las proporciones de la cara. La androgenización de la pubertad y especialmente su naturaleza irreversible son de relevancia clínica en los trastornos del desarrollo sexual.¹¹

Pseudohermafroditismo masculino

Una causa importante del pseudohermafroditismo masculino con la ambigüedad sexual es el fracaso de producción de andrógenos o una respuesta inadecuada a los andrógenos, los cuales pueden causar masculinización incompleta de personas con el cariotipo 46, XY. El espectro clínico varía de una falla leve de la masculinización, con hipospadias y testículos no descendidos, para completar la inversión sexual con un fenotipo femenino (figura 3).

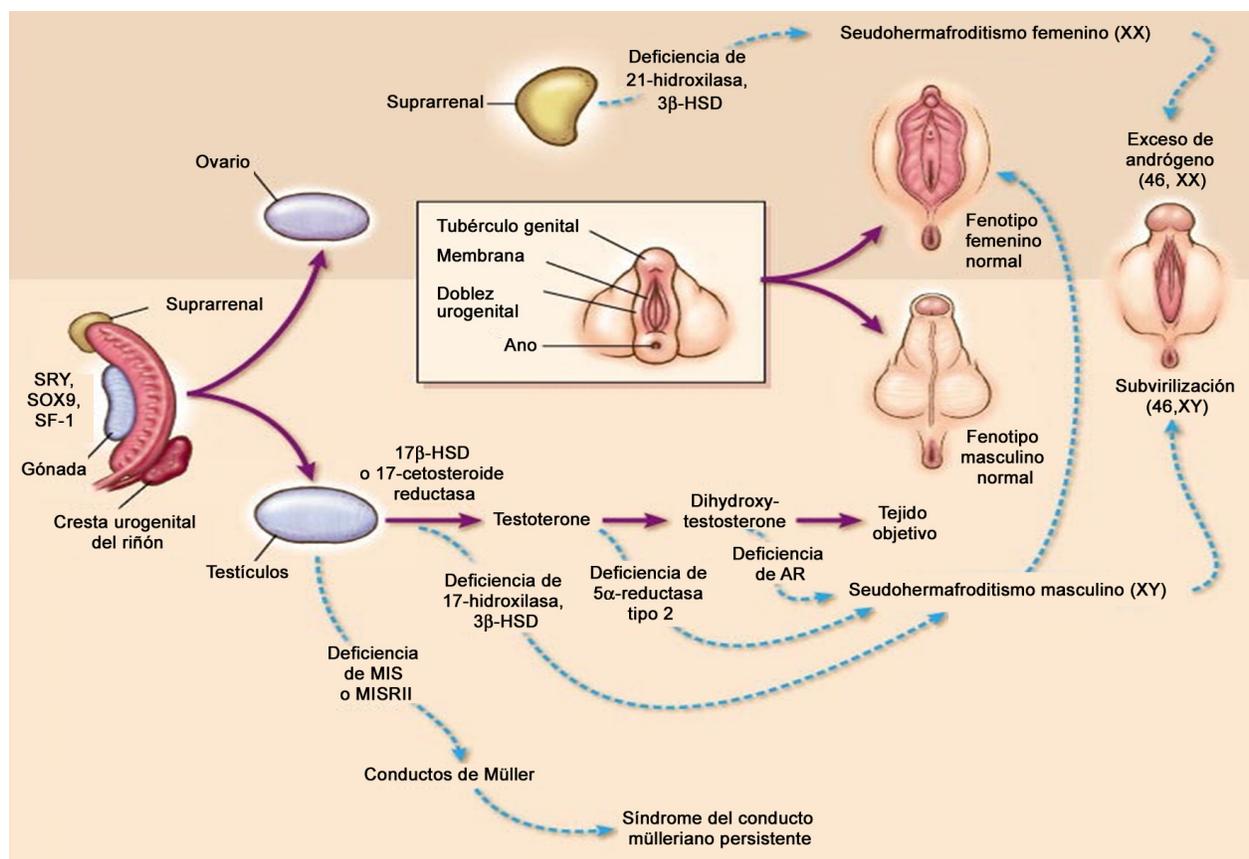


Figura 3. Trastornos enzimáticos y hormonales en el SIA.²⁶

Mutaciones del receptor de andrógenos resultan en el síndrome de *insensibilidad a los andrógenos* en el que los testículos pueden ser intraabdominales o estar en los canales inguinales, pero las estructuras de Wolffian y genitales externos no responden a altos niveles de testosterona y su metabolito metabólico dihidrotestosterona. La hormona antimülleriana (HAM) es adecuadamente producida por los testículos, por lo demás normales, pero resulta en la regresión completa de los conductos müllerianos.

Defectos en la síntesis de testosterona en pacientes con mutaciones en las enzimas esteroidogénicas responsables de la conversión de colesterol en dihidrotestosterona –a saber, proteína reguladora esteroidogénica aguda, citocromo P-450 17-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y 17-cetoesteroide reductasa–, causan bajos niveles de andrógenos. Mutaciones en el gene de la 5α-reductasa tipo 2 dan como resultado bajos niveles de dihidrotestosterona, que causan la hipospadia penoescrotal, escroto prepenil y un utrículo prostático agrandado que a menudo requieren reconstrucción quirúrgica.

Como en el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, la regresión del conducto de Müller se produce porque las células de Sertoli normales producen niveles normales o incluso elevados de HAM. Muchos varones genéticos con una deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 nacen con genitales externos femeninos y se crían como mujeres. La curiosa virilización que ocurre en estos pacientes en la pubertad a menudo conduce a un cambio en la identidad sexual. Esta paradoja se explica por un aumento normal en la pubertad en la actividad de la isoforma de la 5α-reductasa tipo 1, que resulta en suficiente dihidrotestosterona para completar la virilización de estos hombres genéticos.

5. Características clínicas

Los individuos 46 XY con SIA completo son fenotípicamente femeninos, con genitales no ambiguos, vagina corta con un final ciego, testículos bilaterales (intraabdominales o en el canal inguinal) y ausencia de estructuras müllerianas. Muchos pacientes son diagnosticados de manera tardía debido a amenorrea primaria o el hallazgo de testículos durante la reparación de

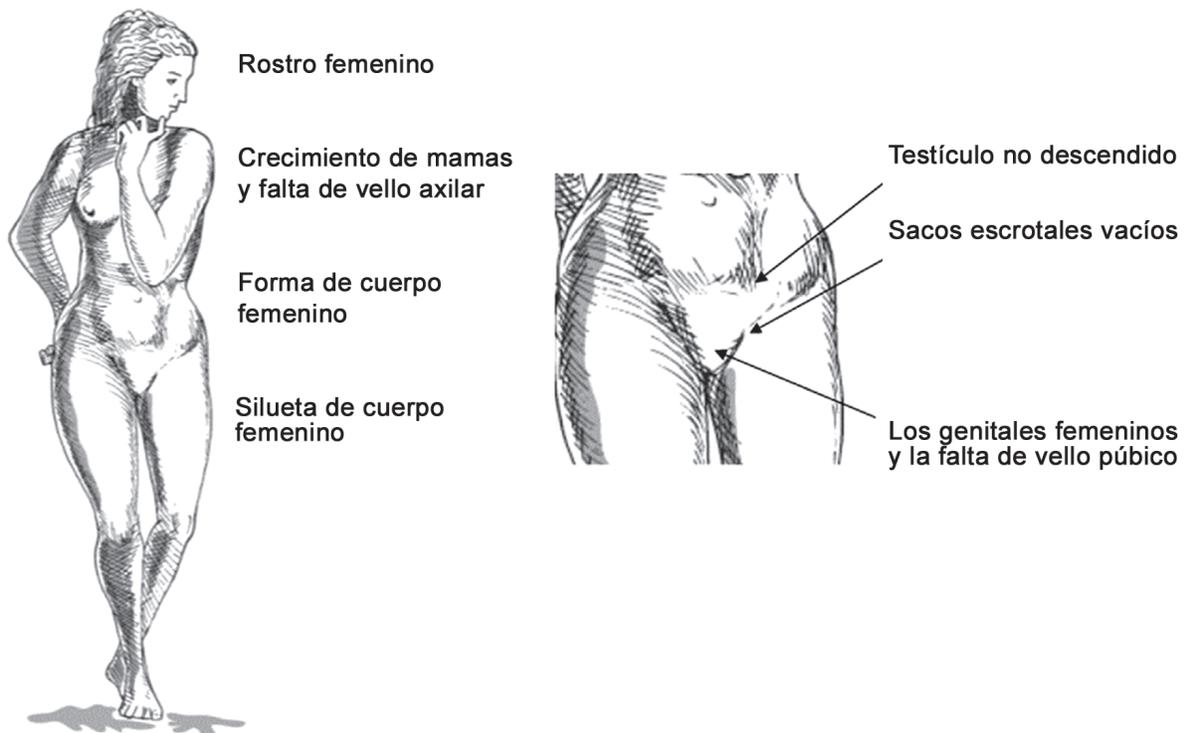


Figura 4. Características clínicas del síndrome de insensibilidad a andrógenos.¹²

una hernia. El desarrollo testicular es severamente anormal y el factor reproductor masculino es extremadamente bajo. La histología testicular revela hallazgos similares a los testículos de la criptorquidia, con espermatogénesis incompleta, disminución del porcentaje de espermatogonias, fibrosis aumentada y células de Leydig hiperplásicas.¹²

Los individuos 46 XY con SIA parcial tienen fenotipos variables y genitales externos ambiguos basados en mutaciones específicas del receptor de andrógenos (figura 4). En la forma clásica, los hombres tienen hipospadias severo, criptorquidia, estructuras wolffianas ausentes o anormales e infertilidad. El género de crianza está basado en el grado de ambigüedad genital, y la fertilidad no es posible en individuos criados como mujeres. Mientras que la fertilidad (tanto espontánea como por reproducción asistida en el contexto de tratamiento con altas dosis de andrógenos) es posible en individuos criados como hombres con algunas formas de SIA; la subfertilidad es la regla.¹³

Los hombres con insensibilidad a andrógenos leve tienen infertilidad, pero usualmente son fenotípicamente normales o pueden tener antecedente de hipospadias. Estos hombres son frecuentemente diagnosticados con mutaciones del receptor de andrógenos en el estudio de infertilidad de factor masculino y tienen azoospermia u oligospermia con niveles de testosterona normales a elevados.¹⁴

Por lo tanto, los pacientes con enfermedad parcial criados como mujeres deben someterse a gonadectomía en el momento del diagnóstico, mientras que los pacientes criados como hombres deberán programarse para reconstrucción de genitales externos (reparación del hipospadias) y orquiopexia para posible conservación de la fertilidad, con seguimiento cercano y autoexamen testicular cada mes.

6. Diagnóstico

En adolescentes y personas jóvenes, el perfil hormonal es similar para individuos con SIA parcial y completo. En el parcial, la testosterona es normal o está ligeramente elevada, los niveles de hormona luteinizante son apenas detec-

tados; mientras que en el síndrome completo la hormona luteinizante está elevada y los niveles de andrógenos son encontrados como consecuencia de una insensibilidad hipotalámico-hipofisiaria a los andrógenos. Así mismo, la actividad estrogénica está incrementada y la actividad de la aromatasas es conservada, la cual es responsable del desarrollo mamario. Los niveles de hormona antimülleriana permanecen normales porque la secreción y función de las células de Sertoli no está afectada. Sin embargo, los remanentes müllerianos y la función inadecuada de la síntesis de hormona antimülleriana han sido descritos en algunos casos. Además, el cariotipo es un examen diagnóstico esencial en todos los casos en los que se sospeche síndrome de insensibilidad a andrógenos, aunque el diagnóstico es confirmado con la determinación del defecto en el gen del RA. Sin embargo, hallazgos recientes de individuos con SIA sin mutaciones del gen RA han limitado la validez universal de esta reclamación. En la tabla 1 se muestran los posibles diagnósticos diferenciales.¹²

7. Asociación del síndrome de insensibilidad a andrógenos con cáncer

Históricamente, la tasa de transformación maligna se ha estimado entre el 9 y el 22%; sin embargo, reportes más recientes han indicado que la tasa de formación de tumores es 0,8 y 2% menor. Los tumores más comunes incluyen seminoma, gonadoblastoma, neoplasia intratubular de células germinales y tumor de células de Sertoli. Dado que el riesgo parece ser mínimo antes de la pubertad e incrementa marcadamente luego, muchos autores recomiendan retrasar la gonadectomía hasta después de la pubertad. Sin embargo, no existen en esta población estudios endocrinológicos que examinen la eficacia de la estimulación hormonal endógena.² Cools et al. mostraron un riesgo aumentado de transformación maligna en pacientes con SIA parcial (15%) comparados con pacientes con fenotipo completo (0,8%).¹⁵

El gonadoblastoma es una lesión casi única de pacientes con desórdenes sexuales. Patológicamente, presenta una mezcla de células germinales y elementos estromales así como células de Sertoli inmaduras y puede contener

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del síndrome de insensibilidad a andrógenos

Enfermedad	Clínica	Diagnóstico
Deficiencia de 5 alfa reductasa	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales internos masculinos y ausencia de genitales masculinos externos - Sexualmente ambiguos 	Deficiencia de 5 alfa reductasa en cultivos de fibroblastos
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de útero y una vagina a causa de la ausencia de desarrollo de los conductos de Muller - Gónadas femeninas y desarrollo puberal normal - Fenotipo femenino con vello axilar y púbico 	Cariotipo 46 XX Testosterona en niveles femeninos Mutación del gen WTN 4
Síndrome de Kallman	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de LH con anosmia - Más común en hombres 	Secuenciación de KAL 1 KAL2
Agenesia de células de Leydig debido a anomalías del receptor de LH	<ul style="list-style-type: none"> - Ambigüedad sexual - Amenorrea primaria con ausencia de desarrollo de características sexuales secundarias - Cariotipo 46 XY 	Mutaciones del gen LHCGR
Disgenesia gonadal pura	<ul style="list-style-type: none"> - Talla aumentada - Genitales internos femeninos - Banda gonadal 	Cromosoma Y
Síndrome de Turner	<ul style="list-style-type: none"> - Retraso en el desarrollo puberal - Estatura baja - Amenorrea primaria 	Monosomía X
Insensibilidad a andrógenos Completo	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento de la talla - Genitales externos femeninos - Testículos normofuncionantes con respecto a la producción de andrógenos - Crecimiento de vello púbico o axilar escaso o ausente - Desarrollo mamario ocurre espontáneamente - Útero ausente - Amenorrea primaria o hernia inguinal en la infancia 	Genotipo 46 XY Gen AR (Xq11-q12)
Insensibilidad a andrógenos Incompleto	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Hipospadias, micropene y escroto bífido - Diferentes fenotipos 	Mutaciones del gen AR

Tomado de Mendoza Nicolás, Rodríguez Alcalá Cristina, Motos Miguel Ángel, Salamanca Alberto. Androgen insensitivity syndrome: an update on the management of adolescents and young people. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30:2e8.

calcificaciones. Aproximadamente el 80% de los pacientes con gonadoblastoma son fenotípicamente mujeres y el 20% hombres; frecuentemente presentan hipospadias y testículos no descendidos bilateral. Es visto comúnmente en pacientes pospuberales y ocurre casi exclusivamente en pacientes con gónadas disgenéticas requiriendo la presencia de material genético del cromosoma Y.¹⁶ La invasión del estroma lleva al diagnóstico de disgerminoma (en mujeres) o seminoma (en hombres), y ocurre en el 50% de los casos. Sin embargo, los gonadoblastomas puros no son metastásicos. El disgerminoma puede dar metástasis pero responde a la radioterapia. La incidencia de gonadoblastoma en pacientes con disgenesia gonadal varía desde el 4,7% al 25%, probablemente debido a la persistente heterogeneidad en el diagnóstico del trastorno subyacente. El tratamiento es la gonadectomía radical.¹⁷

La neoplasia intratubular de células germinales es una lesión congénita que puede progresar a un tumor de células germinales. Bajo la hipótesis del síndrome de disgenesia testicular, las células germinales infranutridas por células de Sertoli tienen un retraso en el desarrollo y mayor riesgo de infertilidad y formación de tumores.

La neoplasia intratubular de células germinales progresa a enfermedad invasiva en el 50% de las pacientes a lo largo de 5 años; sin embargo, la historia natural en adolescentes es menos clara. Patológicamente, aparece como gonocitos fetales que recuerdan células del seminoma y es más frecuente en pacientes con hipovirilización y SIA. La incidencia en dicha población es aproximadamente entre 5 y 6% y es mayor en pacientes con síndrome de insensibilidad a andrógenos parcial.¹⁶ Existen varios marcadores en investigación para la evaluación de tumores en la población con desórdenes del desarrollo sexual más allá de la gonadotropina coriónica humana y la alfa fetoproteína. El OCT3/4 (factor de transcripción de unión a octámeros) es un marcador bien establecido para gonadoblastoma y tumor de células germinales en adultos, pero su expresión es complicada en testículos fetales en desarrollo. El factor de células madre también es usado para diferenciar las células germinales malignas de las benignas. El gonadoblastoma

en particular requiere de la presencia de una porción específica del cromosoma Y: la región GYB. Estudios recientes han demostrado un posible rol del gen WT1; por lo tanto, estos pacientes se beneficiarían de evaluar nefropatías y tumor de Wilms asociado.¹⁸

7.1. Cuándo realizar gonadectomía

Un metaanálisis reciente reveló una baja tasa de tumores malignos en mujeres con síndrome de insensibilidad a andrógenos completo, la mayoría de ellos en la forma de seminoma y usualmente después de la adolescencia. La gonadectomía, si es deseada, debe ser aplazada hasta la pubertad para permitir el desarrollo de características sexuales secundarias. Esta forma de tumor de células germinales tiene excelentes resultados con el tratamiento quirúrgico; y la quimioterapia sí es necesaria en enfermedad avanzada, la cual raramente ha sido reportada. Existen métodos que deben ser usados para el monitoreo en casos donde los testículos son retenidos; sin embargo, las opciones de abordaje han sido probadas y aún pueden involucrar procedimientos invasivos.¹⁹ A la luz de estos temas, las decisiones con respecto a la gonadectomía deben ser tomadas con los pacientes y sus familias, luego de la asesoría, revisando los riesgos de las gónadas retenidas así como las potenciales fallas del monitoreo si la gonadectomía es diferida (esquema 1).

8. Manejo del síndrome de insensibilidad a andrógenos

Los individuos SIA deben estar bajo el cuidado de un equipo experimentado, multidisciplinario, entre ellos endocrinólogos, psicólogos, fisioterapeuta, ginecólogo y/o urólogo. Los objetivos son comunicar al individuo y a su familia claramente la condición médica y proveer soporte emocional y psicológico en el procesamiento de la información con el fin de contribuir a la toma de decisiones sobre el tratamiento.

8.1. Fertilidad

Los individuos con SIA completo no tienen ni vagina ni útero. Solo la subrogación o la donación de embriones y donación de óvulos

son las opciones viables para la reproducción. Cada estado y país debe tener leyes que direccionen como esta terapia puede o no ser realizada. En Colombia no está permitida legalmente la subrogación pero sí la ovodonación voluntaria. Es importante tener una consejería familiar antes de iniciar el tratamiento. Una mujer con hijos que padecen SIA debe escoger donación de ovocitos o preimplantación luego de la determinación del sexo del embrión y luego asegurar que el embrión no tiene una mutación genética. En el caso de hombres estériles con síndrome parcial, la opción es la donación de esperma.¹²

8.2. Densidad ósea

En pacientes XY que se han sometido a gonadectomía, el inicio temprano de estrógenos exógenos juega un rol vital en el desarrollo adecuado de la masa ósea. El tipo de estrógeno prescrito, la ruta de administración, la dosis y el acoplamiento del paciente influenciarán el desarrollo del pico de densidad ósea. La mayoría de estudios muestran una densidad mineral ósea reducida en mujeres con SIA completo, con una reducción mayor si se retrasa el inicio de la terapia de reemplazo hormonal. Con cerca del 40% del desarrollo de masa ósea ocurriendo durante la adolescencia, es esencial que un inicio temporalmente apropiado se dé en estas pacientes.²

8.3. Terapia de reemplazo hormonal

Cualquier incertidumbre acerca del género debe ser resuelta antes de implementar el tratamiento con esteroides sexuales por las consecuencias físicas y psicológicas relevantes.

Pacientes con síndrome de insensibilidad a andrógenos solo logran tener una masa ósea normal al final de la pubertad en la presencia de hormonas si no han sido orquidectomizados; si ya se resecaron las gónadas, tienen hipoestrogenismo, lo cual justifica la terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, las mujeres con SIA no tienen útero y no necesitan usar progestágenos; por lo tanto la terapia exclusiva con estrógenos es preferible.²⁰ La terapia con estrógenos no es solo necesaria para el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias sino también para prevenir procesos que afecten luego como la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.²¹ Los estrógenos orales o transdérmicos son usados para la inducción puberal y como terapia de reemplazo hormonal (TH) en el adulto. El tratamiento debe ser iniciado con bajas dosis y lentamente incrementar con base en la progresión de la pubertad y la maduración ósea hasta alcanzar las dosis del adulto. Al iniciar, dosis muy altas de estrógenos deben ser evitadas dado que pueden llevar a un cierre prematuro de las epífisis y afectar la talla. Los estrógenos orales

Tabla 2. Dosis y formulaciones de estrógeno

Formulaciones orales

Etinilestradiol 2,5-5 $\mu\text{g}/\text{día}$. Las dosis deben ser gradualmente incrementadas hasta dosis del adulto (20-25 $\mu\text{g}/\text{día}$).

Estrógenos conjugados 0,3 mg/día luego 0,625-1,25 mg/día.

Formulaciones transdérmicas

Parche de estradiol 6-25 $\mu\text{g}/2$ veces por semana hasta máximo 50-200 $\mu\text{g}/24$ h en el adulto.

Estradiol en gel 50-200 $\mu\text{g}/24$ h.

Formulaciones de depósito

Estradiol de depósito 0,2 mg cada mes, incrementando 0,2 mg cada 6 meses hasta 1 mg, luego 0,5 mg cada 6 meses (máximo 3 mg/mes).

son frecuentemente usados en lugar de los estrógenos transdérmicos. En la tabla 2 se muestran las opciones de estrógenos disponibles.

Los beneficios de estrógenos transdérmicos sobre las formulaciones orales incluyen una entrega más fisiológica con absorción controlada, niveles plasmáticos más constantes, biodisponibilidad mejorada, menores efectos adversos, menor dolor y una manera de administración más simple. Además, muestran un menor efecto de primer paso, menor variabilidad en los marcadores del metabolismo hepático y menores interferencias con niveles de IGF-I.²²

La dosis óptima de estrógenos para TH en la mujer adulta joven no es bien conocida; por lo tanto, las dosis y formulaciones frecuentemente se basan en la experiencia individual del especialista. En mujeres posmenopáusicas, una dosis de estrógeno transdérmico tan baja como 14 µg/día es capaz de mantener la densidad mineral ósea, pero este hallazgo puede no ser adecuado para mujeres premenopáusicas jóvenes y, principalmente, en mujeres 46 XY con SIA. No hay evidencia clara de los eventos adversos relacionados con TH en esta población.²¹

8.4. Salud sexual

La evaluación de la salud sexual en esta población merece una consideración especial porque los estudios publicados muestran datos contradictorios. Un estudio en el 200 usó un cuestionario para evaluar el estado físico y psicosexual de 14 mujeres con SIA parcial; estas mujeres y sus médicos consideraban su desarrollo satisfactorio. Todas estaban satisfechas con su educación femenina. Además, se ha evaluado la frecuencia de relaciones y orgasmos, sin diferencias significativas con la población general.²³ Sin embargo, en mujeres con el síndrome completo existe mayor insatisfacción, menos deseo y más dispareunia.

8.5. Cirugía correctiva

Los objetivos del procedimiento son restaurar la anatomía funcional genital para permitir el coito, facilitar la reproducción futura (como hombre o mujer), reducir los problemas

urológicos relacionados con la anatomía genitourinaria anormal como las infecciones y la incontinencia, evitar la virilización en la pubertad, reducir el riesgo de cáncer gonadal, favorecer el desarrollo de la identidad sexual y evitar la estigmatización por anatomía atípica. En el síndrome de insensibilidad a andrógenos parcial, muchos de estos pacientes eligen reconstrucción feminizante. La tendencia actual es asignar el género masculino a pacientes portadores de cromosoma Y excepto en caso de SIA completo.²⁴ Dependiendo del perfil molecular del SIA parcial, la respuesta al tratamiento con andrógenos es variable. La disforia parece ser más común en individuos criados como niñas (20%) que en los criados como varones (7%).

Nosotros tradicionalmente hemos practicado la neovagina creando un espacio entre la vejiga y el recto y evolucionando entre el uso de injerto de piel de la paciente al uso de material no absorbible (Sorbac®) para epitelizar la futura vagina.^{27,28}

Naturaleza y edad del tratamiento: Cuando el individuo es criado como un varón, hormonalmente y quirúrgicamente los pasos usuales de la reparación del hipospadias severo son seguidos. La edad de la cirugía del hipospadias varía dependiendo de la respuesta a la estimulación con andrógenos. Los testículos deben ser descendidos usualmente a edad temprana considerando los riesgos de tumores e infertilidad. En todos los casos, el examen clínico, la ecografía y los marcadores tumorales con recomendados en el seguimiento de las gónadas preservadas. Cuando se decide por la opción femenina, algunos sugieren la gonadectomía al mismo tiempo que la cirugía de la feminización testicular, considerando el alto riesgo de cáncer gonadal.²⁵ En el SIA completo, la asignación de género no se discute. La mayoría de los individuos presentan un fenotipo genital normal sin vagina o un orificio vaginal. Las gónadas deben dejarse en su lugar hasta la pubertad, mientras los andrógenos producidos por los testículos se convierten en estrógenos por acción de la aromatasa. Dentro de las opciones de tratamiento frecuentemente se realiza reconstrucción vaginal; las técnicas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Métodos de reconstrucción vaginal²⁵

No quirúrgicas

Presión simple

Presión con taburete de bicicleta

Coito regular

Quirúrgica

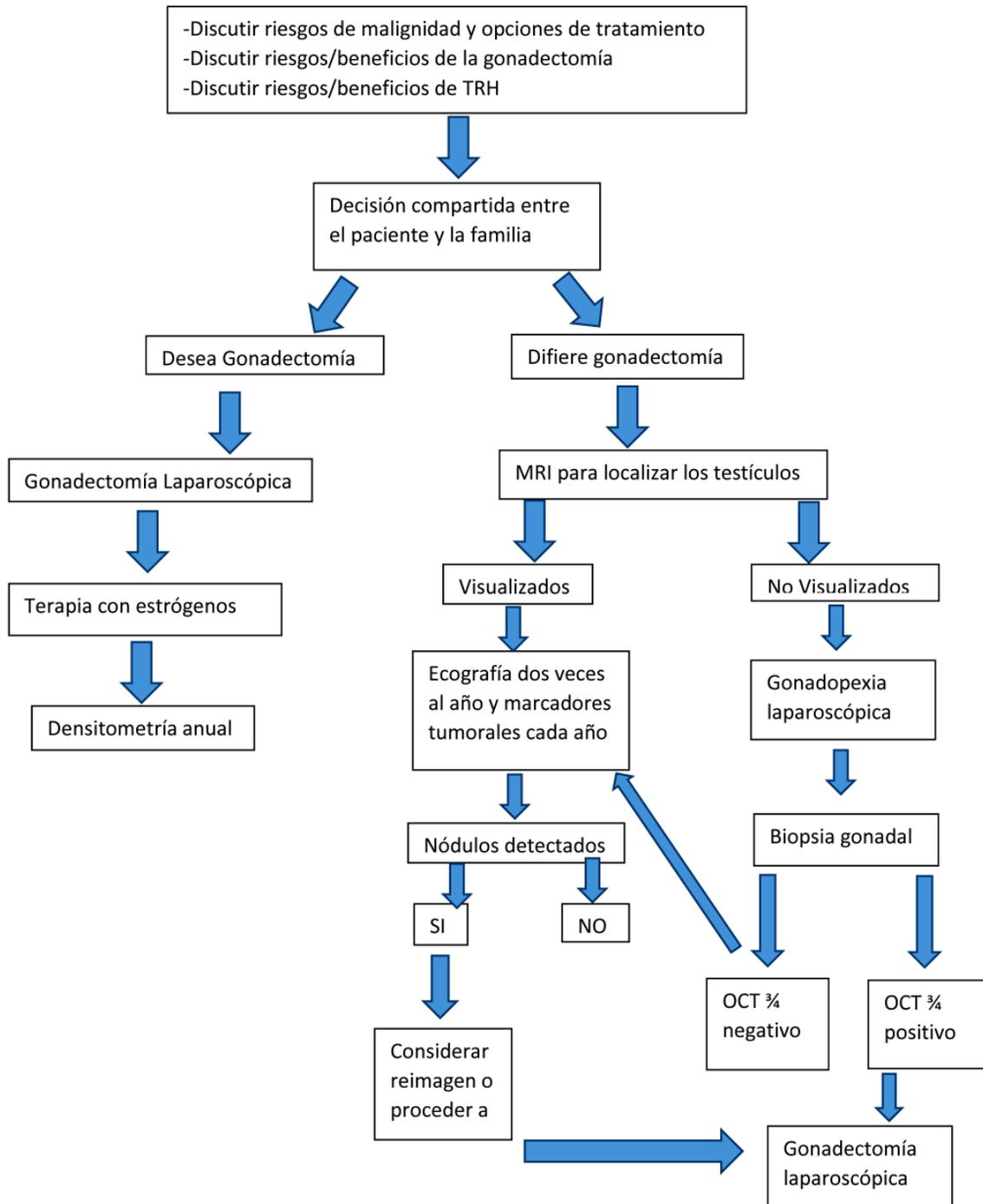
1. Creación quirúrgica de un espacio neovaginal entre la vejiga y el recto
 - 1.1. Reconstrucción simple con inserción de forma, sin colgajo
 - 1.2. Reconstrucción simple con inserción de colgajo dentro de la forma
 - a) Injerto de piel de espesor dividido
 - b) Injerto de piel de espesor completo y vaginoplastia con colgajo
 - Colgajos simples de labios menores y de muslo
 - Colgajo pediculado de vejiga
 - Colgajos del Gracilis y colgajo transpélvico de recto abdominal
 - c) Tejido alogénico: amnios, cojinetes epidérmicos
 - d) Peritoneo
 - e) Colgajos artificiales: barreras de adherencia interpuestas, membranas de silicona con incorporación de factor de crecimiento de fibroblastos recombinante
 - f) Expansores tisulares
 - g) Tejido vaginal autólogo cultivado in vitro, mucosa bucal autóloga
 2. Vaginoplastia intestinal
 - 2.1. Íleon, colon sigmoide, o ciego y colon ascendente
 - 2.2. Recto
 - 2.3. Autocolgajo yeyunal libre
 4. Vulvovaginoplastia
 5. Tracción quirúrgica
 - 5.1. Procedimiento de Vecchietti
 - 5.2. Vaginoplastia con balón
-

Referencias

1. Regragui Souhail, Slaoui Amine, Abounouh Nadia, Karmouni Tarik, Khader Khalid, Koutani Abdellatif, Ibn Attya Ahmed. Complete androgen insensitivity syndrome or testicular feminization: review of literature based on a case report. *Pan African Medical Journal*. 2016; 25:199.
2. Beale Jennifer M., Creighton Sarah M. Long-term health issues related to disorders or differences in sex development/intersex. *Maturitas*. 2016;94:143-148.
3. Mendoza N, Motos MA. Androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29:1.
4. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec; 20(4):577-98.
5. MH Eileen, Jun LI, H Eric, Karsten M, Eu-leong Y. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015;36:3-23.
6. He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM. Activation function 2 in the human androgen receptor ligand binding domain mediates interdomain communication with the NH2-terminal domain. *J Biol Chem*. 1999;274:37219-25.
7. Vidya Rendheer Vasu, Balachandran Saranya, Meena Jayashankar. A Novel Splice Site and Two Known Mutations of Androgen Receptor Gene in Sex-Reversed XY Phenotype. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012;16(7).
8. Chawnshang Chang, Soo Ok Lee, Ruey-Sheng Wang, Shuyuan Yeh, and Ta-Min Chang.

- Androgen receptor (ar) physiological roles in male and female reproductive systems: lessons learned from AR-Knockout Mice Lacking AR in selective cells. *Biology of Reproduction*. 2013;89(1):21,1-16.
9. Shaffer PL, Jivan A, Dollins DE, Claessens F, Gewirth DT. Structural basis of androgen receptor binding to selective androgen response elements. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4758-4763.
 10. VC M. The history of clinical endocrinology: a comprehensive account of endocrinology from earliest times to the present day. Carnforth: Parthenon Press; 1993.
 11. Ralf Werner. Paul-Martin Holterhus. Androgen action. *Endocr. Dev. Basel, Karger*. 2014; 27:28-40.
 12. Mendoza Nicolas, Rodriguez Alcala Cristina, Motos Miguel Angel, Salamanca Alberto. Androgen insensitivity syndrome: an update on the management of adolescents and young people. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017; 30:2e-8.
 13. Van Batavia J. P., Kolon T. F. Fertility in disorders of sex development: a review. *Journal of Pediatric Urology*. 2016;12:418e-425.
 14. Diamond DA, Yu RN. Disorders of sexual development: etiology, evaluation, and medical management. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 11th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 3469e-97.
 15. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*. 2006; 27(5):468e8.
 16. Martin Kathrins, Thomas F. Kolon, Malignancy in disorders of sex development, *Transl Androl Urol* 2016;5(5):794-798.
 17. S³owikowska-Hilczner J, Szarras-Czapnik M, Kula K. Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism: an approach to pathogenesis of testis cancer. *J Androl* 2001;22:781-92.
 18. Köhler B, Biebermann H, Friedsam V, et al. Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (WT1) in patients 46, XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:E1131-6.
 19. Vrunda Patel, Rachel Kastl Casey, Veronica Gomez-Lobo. Timing of Gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome. *Current Recommendations and Future Directions. J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29:320e325
 20. Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev*. 2014; 27:149.
 21. Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O. Hormonal management of complete androgen insensitivity syndrome from adolescence onward. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76: 428-433.
 22. Birnbaum Wiebke, Bertelloni Silvano. Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev. Basel, Karger*. 2014;27:149-159.
 23. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:2664.
 24. Mouriquand Pierre, Brindusa Gorduz Daniela, Gay Claire-Lise, Meyer-Bahlburg. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *Journal of Pediatric Urology*. 2016;12:139e149.
 25. Callens Nina, Cuypere Griet De, Sutter Petra De, Monstrey Stan, Weyers Steven, Hoebeke Piet, and Cools Martine. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Human Reproduction Update*. 2014;20(5):775-801.
 26. D. T. MacLaughlin and P. K. Donahoe. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004;350:367-78.
 27. Gómez, G. Síndrome de disgenesia de conductos mullerianos: agenesia de cuello, 2/3 superiores de vagina. *Rev Col Obstet Ginecol*. 1994; 45(1):81-83.
 28. Gómez T., Nieto A. Técnica simplificada de neovagina. *Rev. Col. Obstet Ginecol*. 2010;61:169.
 29. Dumesic DA, Abbott D, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 June;8(2):127-141. doi: 10.1007/s11154-007-9046-0.

Anexo 1. Esquema de tiempo de gonadectomía en el paciente con síndrome de insensibilidad a andrógenos (sia)



Terapia hormonal para la prevención primaria de condiciones crónicas en mujeres posmenopáusicas. Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU.

Declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. USPSTF

Importancia

La menopausia ocurre a una edad promedio de 51,3 años, y se espera que la mujer de los EE. UU. que llega a la menopausia viva en promedio otros 30 años. La prevalencia e incidencia de la mayoría de las afecciones crónicas, como enfermedad coronaria, demencia, apoplejía, fracturas y cáncer de mama, aumenta con la edad; sin embargo, el exceso de riesgo para estas condiciones que puede ser atribuido solo a la menopausia es incierto.

Desde la publicación de los resultados del Women's Health Initiative el empleo de la terapia hormonal se asocia con efectos adversos en mujeres posmenopáusicas, por lo que el uso de esta terapia ha disminuido.

Objetivo

Actualizar la recomendación de la US Preventive Services Task Force (USPSTF) del 2012 sobre el uso de la terapia hormonal para la menopausia para la prevención primaria de enfermedades crónicas.

Evaluación de la evidencia

La USPSTF revisó la evidencia sobre los beneficios y riesgos del uso sistémico (es decir, terapia hormonal oral o transdérmica) para la prevención de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas y si los resultados varían entre las mujeres en diferentes subgrupos o por el momento de la intervención después de la menopausia. La revisión no abordó la terapia hormonal para prevenir o tratar los síntomas de la menopausia.

Hallazgos

Aunque el uso de la terapia hormonal para prevenir condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas se asocia con algunos beneficios, también están bien documentados los riesgos. La USPSTF determinó que la magnitud de los beneficios y los riesgos de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas es de pequeña a moderada. Por lo tanto, la USPSTF concluyó con certeza moderada que el estrógeno y la progestina combinados no tienen beneficio neto para la prevención primaria de enfermedades crónicas para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con el útero intacto y que el estrógeno solo no tiene ningún beneficio neto para la prevención primaria de las condiciones de enfermedad crónica para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que se han sometido a una histerectomía.

Conclusiones y recomendación

La USPSTF recomienda contra el uso de estrógeno y progestina combinados para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas (recomendación D).

La USPSTF recomienda contra el uso de estrógeno solo para la prevención primaria de afecciones crónicas en mujeres posmenopáusicas a quienes les hicieron una histerectomía (recomendación D).

La US Preventive Services Task Force (USPSTF) hace recomendaciones sobre la efectividad de servicios preventivos específicos de atención para pacientes sin signos o síntomas relacionados.

Basa sus recomendaciones en la evidencia tanto de beneficios como de riesgos y en una consideración del balance. La USPSTF no considera los costos de proporcionar un servicio en esta evaluación.

La USPSTF reconoce que las decisiones clínicas implican más consideraciones que la evidencia sola. Los médicos deben entender la evidencia, pero individualizar la toma de decisiones para el paciente o situación específica.

Del mismo modo, la USPSTF señala que las decisiones de política y cobertura involucran consideraciones además de la evidencia de beneficios y riesgos.

Resumen de recomendaciones y evidencia

La USPSTF recomienda en contra del uso de estrógenos y progestina combinados para la prevención primaria de enfermedades crónicas en la mujer posmenopáusica (recomendación D).

La USPSTF no recomienda el uso de estrógenos solos para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas a quienes se les realizó una histerectomía (recomendación D) (figura 1).

Racional

Importancia

La menopausia se define como la cesación permanente del ciclo menstrual de una mujer. Típicamente se define en retrospectiva, 12 meses después del período menstrual final. La menopausia ocurre a una edad mediana de 51,3 años, y la edad promedio que se espera que viva la mujer que llega a la menopausia es de 30 años. La prevalencia e incidencia de la mayoría de afecciones crónicas, como enfermedad coronaria, demencia, accidente cerebrovascular, las fracturas y el cáncer de mama, aumentan con la edad; sin embargo, el exceso de riesgo de estas condiciones que puede atribuirse solo a la menopausia es incierto. Desde la publicación de los hallazgos del Women Health Initiative (WHI) el uso la terapia hormonal fue asociado a graves efectos adversos para la salud en mujeres posmenopáusicas, y el uso de la hormonoterapia en la menopausia ha disminuido desde el 44% de las mujeres que usan o utilizaron la terapia

hormonal en 1988-1994 hasta el 4,7% de mujeres en 2010.¹

Beneficios de la medicación preventiva

Combinado de estrógeno y progestina

Muchos resultados de salud potencialmente asociados con el uso de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas han sido examinados. La USPSTF encontró pruebas convincentes de que el uso de estrógeno y progestina tiene un beneficio moderado en la reducción del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas y evidencia adecuada de que tiene un pequeño beneficio para reducir el riesgo de diabetes.

Estrógeno solo

El uso de estrógeno sin progestina generalmente se ha restringido a las mujeres que han tenido una histerectomía, porque sin oposición el uso de estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con un útero intacto. La USPSTF encontró evidencia convincente de que el uso de estrógeno solo tiene un beneficio moderado en la reducción de la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas.

LA USPSTF proporciona evidencia suficiente de que el uso de estrógeno solo tiene un beneficio moderado para reducir el riesgo de desarrollar o morir de cáncer de mama invasivo y un pequeño beneficio en la reducción del riesgo de diabetes. La USPSTF encontró pruebas convincentes de que el uso de estrógenos no tiene un efecto beneficioso sobre el riesgo de enfermedad coronaria.

Riesgos de la medicación preventiva

Combinado de estrógeno y progestina

La USPSTF encontró pruebas convincentes de que el uso de estrógenos combinados y la progestina se asocia con daños moderados, que incluyen mayor riesgo de cáncer de mama invasivo y tromboembolismo venoso, y un pequeño riesgo de cardiopatía coronaria. La USPSTF también encontró evidencia adecuada de otros daños moderados, como mayor riesgo de accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de vesícula biliar e incontinencia urinaria.

Figura 1. Grados y Niveles de Certeza de la Fuerza de Tarea de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF)

Qué significan las calificaciones de USPSTF y sugerencias para la práctica		
Grado	Definición	Sugerencias para la práctica
A	El USPSTF recomienda el servicio. Existe una gran certeza de que el beneficio neto es sustancial.	Ofrezca o brinde este servicio.
B	El USPSTF recomienda el servicio. Existe una gran certeza de que el beneficio neto es moderado o existe una certeza moderada de que el beneficio neto es de moderado a sustancial.	Ofrezca o brinde este servicio.
C	El USPSTF recomienda ofrecerlo o brindar este servicio de manera selectiva a pacientes individuales según el criterio profesional y las preferencias del paciente. Existe al menos una certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño.	Ofrezca o brinde este servicio a pacientes seleccionados según las circunstancias individuales.
D	El USPSTF no recomienda el servicio. Existe una certeza moderada o alta de que el servicio no tiene un beneficio neto o que los daños superan los beneficios..	Desalentar el uso de este servicio.
Declaración I	El USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de beneficios y daños del servicio. La evidencia es deficiente, de mala calidad o conflictiva, y no se puede determinar el equilibrio de beneficios y daños.	Lea la sección <i>Consideraciones clínicas</i> de la declaración de la Recomendación USPSTF. Si se ofrece el servicio, los pacientes deben comprender la incertidumbre sobre el equilibrio de beneficios y daños.

Niveles de certeza de USPSTF con respecto al beneficio neto	
Descripción	
Nivel de certeza Alto	La evidencia disponible generalmente incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados y bien realizados en poblaciones representativas de atención primaria. Estos estudios evalúan los efectos del servicio preventivo sobre los resultados. Por lo tanto, es poco probable que esta conclusión se vea fuertemente afectada por los resultados de estudios futuros.
Moderado	La evidencia disponible es suficiente para determinar los efectos del servicio preventivo en los resultados de salud, pero la confianza en la estimación está limitada por factores como la cantidad, el tamaño o la calidad de los estudios individuales. La inconsistencia de los hallazgos en los estudios individuales limita la generalización de los hallazgos a práctica de atención primaria de rutina. Falta de coherencia en la cadena de evidencia. A medida que haya más información disponible, la magnitud o dirección del efecto observado podría cambiar, y este cambio puede ser lo suficientemente grande como para alterar la conclusión.
Bajo	La evidencia disponible es insuficiente para evaluar los efectos en los resultados de salud. Esto se debe a la cantidad o tamaño limitado de los estudios, fallas importantes en el diseño o los métodos del estudio, inconsistencia de los hallazgos en los estudios individuales, brechas en la cadena de hallazgos de evidencia no generalizables a la práctica de atención primaria de rutina, falta de información sobre importantes resultados de salud. Más información puede permitir la estimación de los efectos en los resultados de salud.

El USPSTF define la "probabilidad de certidumbre de que la evaluación de USPSTF del beneficio neto del servicio preventivo es correcta". El beneficio neto se define como el beneficio menos el daño del servicio preventivo implementado en una población de atención primaria general. El USPSTF asigna un nivel de certeza basado en la naturaleza de la evidencia general disponible para evaluar el beneficio neto de un servicio preventivo.

Estrógeno solo

La USPSTF encontró evidencia adecuada de que el uso de estrógeno solo está asociado con daños moderados, incluidos un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de la vesícula biliar, incontinencia urinaria y tromboembolismo venoso.

Evaluación de USPSTF

La USPSTF concluye con una seguridad moderada que el uso del estrógeno y la progestina no tiene beneficio para la prevención primaria de condiciones crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con un útero intacto.

La USPSTF concluye con moderada certeza que el uso del estrógeno solo no tiene beneficio neto para la prevención primaria de condiciones crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que han tenido una histerectomía.

Consideraciones clínicas

Población de pacientes bajo consideración

Esta recomendación se aplica a pacientes asintomáticas, mujeres posmenopáusicas que están considerando la terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones médicas crónicas (figura 2). No se aplica a las mujeres que están considerando la terapia hormonal para el manejo de los síntomas de la menopausia, tales como fogajes o sequedad vaginal.

Tampoco se aplica a los pacientes que han tenido una menopausia prematura (insuficiencia ovárica primaria) o menopausia quirúrgica.

Evaluación del riesgo

Esta declaración de recomendación se aplica a una población de riesgo promedio. Factores de riesgo para una condición crónica específica o características individuales que afectan la probabilidad de experimentar una terapia específica asociada a un evento adverso permiten inferir que los beneficios y daños de una mujer difieren de los de la población promedio.

Tratamiento e intervención

La terapia hormonal en la menopausia se refiere al uso de estrógenos combinados y

progestina en mujeres con útero intacto o de estrógeno solo en mujeres que han tenido una histerectomía en o después del tiempo de la menopausia. Para esta recomendación, la USPSTF considera la evidencia sobre los beneficios y daños de la terapia hormonal sistémica para la menopausia (es decir, orales o transdérmicos), pero no de formulaciones locales (por ejemplo, anillos o cremas) de hormonoterapia, porque estas no son generalmente utilizadas para la prevención primaria de enfermedades crónicas.

Las indicaciones para la terapia hormonal aprobadas por la Administración de Drogas (FDA) de EE. UU. en mujeres menopáusicas se limitan al tratamiento de los síntomas de la menopausia y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Una advertencia de caja negra emitida por la FDA indica que la terapia de estrógeno, con o sin progestina, debe ser prescrita a la dosis efectiva más baja y durante el tiempo más corto, en coherencia con los objetivos y riesgos del tratamiento de la paciente.²

Varias formulaciones diferentes de hormonoterapia hormonal están aprobados por la FDA para su uso en los Estados Unidos; la formulación específica utilizada en el ensayo WHI, el ensayo más grande revisado por el USPSTF, fue de 0,625 mg/d de estrógenos equinos conjugados orales, con o sin 2,5mg/d de acetato de medroxiprogesterona. En la actualidad, la evidencia para determinar si los diferentes tipos, dosis o modos de entrega de la terapia hormonal afectan su perfil de beneficio a daño para la prevención de enfermedades crónicas es limitada.¹

El uso de hormonoterapia en menopausia está asociado con beneficios y riesgos. Estrógenos y progestinas combinadas están asociados con menos riesgo de, diabetes y cáncer colorrectal; sin embargo, también están asociados con un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo, enfermedad cardíaca coronaria, eventos tromboembólicos, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de la vesícula biliar e incontinencia urinaria autoinformada. El uso de estrógeno solo está asociado con disminución del riesgo de fracturas, cáncer invasivo de mama y diabetes. Sin embargo, también se asocia con un aumento del riesgo de

Figura 2. Resumen Clínico: Terapia Hormonal para la Prevención Primaria de las Enfermedades Crónicas en la Postmenopausia

Población	Mujeres postmenopáusicas	Mujeres posmenopáusicas que se han sometido a una histerectomía
Recomendación	No use estrógeno y progestina combinados para la prevención primaria de afecciones crónicas. Grado: D	No use estrógeno solo para la prevención primaria de enfermedades crónicas. Grado: D
Esta declaración de recomendación se aplica a las mujeres posmenopáusicas que están considerando la terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones médicas crónicas. No se aplica a las mujeres que están considerando la terapia hormonal para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, ni a las mujeres que han tenido menopausia prematura (insuficiencia ovárica primaria) o menopausia quirúrgica.		
Evaluación de riesgos	Estas recomendaciones se aplican a una población de riesgo promedio. Los factores de riesgo para condiciones crónicas específicas o características individuales que afectan la probabilidad de experimentar un evento adverso asociado a una terapia específica pueden causar que el saldo neto de beneficios y daños de la mujer difiera del de la población promedio.	
Medicación preventiva	La terapia hormonal se refiere al uso de estrógeno y progestina combinados en mujeres con útero intacto, o estrógeno solo en personas que se han sometido a una histerectomía, tomadas en o después del momento de la menopausia. Para esta recomendación, el USPSH consideró evidencia en terapia hormonal menopáusica sistémica (es decir, oral o transdérmica) pero no en formulaciones locales (es decir, cremas o anillos), ya que no son generalmente usado para prevención primaria. Varias formulaciones diferentes de la terapia hormonal de la menopausia están aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para su uso en los Estados Unidos; la formulación específica utilizada en la Iniciativa de Salud de la Mujer, el ensayo más grande, fue de 0,625 mg / día de estrógenos equinos conjugados orales, con o sin 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona.	
Otras recomendaciones relevantes de USPSH	El USPSTF recomienda intervenciones de asesoramiento conductual para promover una dieta saludable y actividad física para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres que tienen sobrepeso u obesidad y que tienen factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicionales. El USPSTF recomienda el uso diario de dosis bajas de aspirina para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal y enfermedad cardiovascular en los candidatos apropiados. El USPSTF recomienda ofrecer medicamentos como tamoxifeno y raloxifeno a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama que no tiene contraindicaciones y tiene un bajo riesgo de efectos adversos del medicamento para disminuir el riesgo de cáncer de seno.	

Para obtener un resumen de la evidencia revisada sistemáticamente al hacer esta recomendación, la declaración de recomendación completa y los documentos de respaldo, vaya a <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>

eventos tromboenergéticos, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de la vesícula biliar e incontinencia urinaria autoinformada. La razón de la discordancia del efecto del estrógeno solo en comparación con el estrógeno combinado con la progestina en el riesgo de cáncer de mama invasivo no está clara. Las tablas 1 y 2 muestran las diferencias de frecuen-

cia absolutas de eventos estimados asociados con el uso de estrógeno y progestina combinados y estrógeno solo, en comparación con el placebo, para estos resultados de salud.¹

Otros enfoques para la prevención

Varias intervenciones y medicamentos preventivos para reducir el riesgo de condiciones

Tabla 1. Diferencia de frecuencia del evento estimada asociada con el uso combinado de estrógeno y progestina versus placebo en mujeres posmenopáusicas

Aparición	Diferencia de la tasa de eventos absolutos por 10.000 Mujeres/Años (95% CI)
Daños	
Cáncer de mama (invasivo)	9 (1 a 19)
Enfermedad coronaria	8 (0 a 18)
Demencia (probable) ^a	22 (4 a 53)
Enfermedad de la vesícula	21 (10 a 34)
Carrera	9 (2 a 19)
Tromboembolismo venoso ^b	21 (12 a 33)
Incontinencia urinaria	876 (606 a 1168)
Beneficios	
Diabetes	-14 (-24 a -3)
Todas las fracturas	-44 (-71 a -13)
Cáncer colorrectal	-6 (-9 a -1)

a Mujeres de 65 años en adelante.

b incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Tabla 2. Diferencia de frecuencia de evento estimulada asociada con el uso de estrógenos solo versus placebo en mujeres posmenopáusicas

Aparición	Diferencia de la tasa de eventos absolutos por 10.000 Mujeres/Años (95% CI)
Daños	
Demencia (probable) ^a	12 (-4 a 41)
Enfermedad de la vesícula	30 (16 a 48)
Carrera	11 (2 a 23)
Tromboembolismo venoso ^b	11 (3 a 22)
Incontinencia urinaria	1261 (880 a 1689)
Beneficios	
Cáncer de mama (invasivo)	-7 (-14 a 0.4)
Todas las fracturas	-53 (-69 a -39)
Diabetes	-19 (-34 a -3)

a Mujeres de 65 años en adelante.

b incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

crónicas en mujeres han sido estudiados. Por ejemplo, el uso de medicamentos como tamoxifeno y raloxifeno en mujeres en mayor riesgo de cáncer de mama que no tienen contraindicaciones y tienen un bajo riesgo de efectos adversos del medicamento es una estrategia potencial para reducir el riesgo de cáncer de mama.³ El USPSTF recomienda asesoramiento del comportamiento e intervenciones para promover una dieta saludable y actividad física para la prevención de enfermedades cardiovasculares en adultas con sobrepeso y obesas y que tienen factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicional.⁴ La USPSTF también recomienda el uso diario de dosis baja de aspirina para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal y enfermedad cardiovascular en candidatas apropiadas.⁵

Otras consideraciones

Necesidades y brechas de investigación

La evidencia es limitada en cuanto a si los beneficios y los daños de la terapia hormonal de la menopausia varían según la edad, la raza/etnia o el momento de la iniciación después de la menopausia. En el ensayo WHI, la prueba de tendencia por grupo de edad mostró una tendencia estadísticamente significativa hacia una menor mortalidad por todas las causas entre las mujeres más jóvenes (de 50 a 59 años en el momento de la aleatorización) asignadas a estrógeno solo pero no a mujeres asignadas al combinado de estrógeno y progestina. No hay evidencia de que las mujeres de diferentes razas/etnias experimenten un equilibrio diferente de beneficios y perjuicios con la terapia hormonal para la menopausia; sin embargo, la mayoría (aproximadamente el 80%) de las mujeres en el ensayo más grande (WHI) eran blancas, por lo que estos análisis pueden tener poco poder para detectar tales diferencias. Son conflictivos los datos con respecto a si el momento del inicio de la terapia hormonal después de la menopausia afecta el equilibrio de los beneficios y los riesgos. El análisis de metadatos de pacientes individuales puede ser útil para determinar si el balance de beneficios y riesgos de la terapia hormonal es diferente en cualquiera de estos subgrupos.

Discusión

Carga de enfermedad

La menopausia natural aparece en un promedio de 51,3 años.⁶ La prevalencia y la incidencia de la mayoría de las enfermedades crónicas aumenta con la edad, y se espera que la mujer promedio que se acerca a la menopausia va a vivir otros 30 años.⁷ Sin embargo, el exceso de riesgo para estas condiciones que se puede atribuir solo a la menopausia es incierto. La evidencia que apoya la menopausia como un factor de riesgo para la enfermedad crónica es más fuerte para las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis. Conforme al Centro Nacional de Estadísticas de Salud, la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte entre mujeres en los Estados Unidos; en 2013, 289.758 mujeres murieron a causa de la enfermedad.⁸ En 2014, hubo más de 267.000 hospitalizaciones por fracturas de cadera en personas de 65 años y más, y en general, el 69% de las fracturas de cadera ocurrieron en mujeres.⁹ Para 2025, la incidencia anual estimada y los costos de las fracturas en los Estados Unidos aumentarán en un 50%.¹⁰

Alcance de la revisión

Para actualizar su recomendación de 2012, la USPSTF revisó la evidencia sobre los beneficios y riesgos de hormonoterapia sistémica (es decir, oral o transdérmica) para la prevención de condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas y si los resultados varían entre las mujeres en diferentes subgrupos o mediante el ajuste de la intervención después de la menopausia. El uso de terapia hormonal, ya sea administrada por vía oral, transdérmica o localmente para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (p. ej., vasomotor, sofocos o síntomas vulvovaginales) o para otras indicaciones está fuera del alcance de esta recomendación.

Beneficios y riesgos de la medicación preventiva

La USPSTF encontró 18 ensayos de buena o muy buena calidad que comparaban los efectos de estrógeno y progestina combinados o estrógeno solo versus placebo sobre la prevención de enfermedades crónicas de las mujeres

en la posmenopausia.¹ En estos ensayos el WHI fue el gran escenario, fue la única prueba diseñada y suficientemente potenciada para evaluar la efectividad de la terapia hormonal para la prevención primaria de las múltiples afecciones que son el foco de esta declaración de recomendación.

El ensayo WHI comparó 0,625 mg/d orales de estrógenos equinos conjugados, con y sin 2,5 mg/d de medroxiprogesterona acetato, frente a placebo. Otros ensayos utilizaron una variedad de agentes estrogénicos (estrógenos equinos conjugados, estradiol o estradiol transdérmico) y progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, noretindrona o progesterona micronizada) como agentes de estudio activos. El ensayo WHI inscribió a mujeres de 50 a 79 años; la edad media era de 63 años.

El ensayo WHI proporcionó la mayoría de las estimaciones utilizadas para evaluar los beneficios y daños de la terapia hormonal de la menopausia. Incluyendo la fase de postratamiento, el ensayo WHI tuvo hasta 13 años de seguimiento para evaluar cómo los riesgos de enfermedades crónicas cambian después de que las mujeres suspenden la hormonoterapia. Datos sobre los efectos de la terapia hormonal en la menopausia sobre el riesgo de condiciones crónicas para todos los estudios pertinentes se presentan abajo. Cuando fue posible, los datos de prueba se combinaron en un metaanálisis. Si esto no fue posible, los datos de prueba se discuten por separado.

Enfermedad coronaria

La evidencia observacional ha sugerido que podría haber un efecto de protección de la terapia hormonal menopáusica en la enfermedad cardíaca coronaria; sin embargo, el WHI y otros ensayos no han demostrado tal efecto. Resultados agrupados de tres ensayos que informaron sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres aleatorizadas a estrógenos combinados y progestina versus placebo (N= 18.081) mostraron un mayor riesgo de eventos de enfermedad coronaria en mujeres que toman terapia (riesgo relativo [RR], 1,23) [IC 95%, 1,00-1,52] durante un seguimiento promedio de 5 años¹; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significatividad estadística.

El seguimiento posintervención de las mujeres en el ensayo WHI mostró que 2,4 años después de suspender el estrógeno y la progestina combinados, el riesgo de la enfermedad coronaria no fue significativamente diferente entre mujeres que tomaron terapia hormonal durante el ensayo y aquellas que habían recibido placebo (hazard ratio [HR], 1,04 [IC 95%, 0,89-1,21]).¹¹

Resultados agrupados de 3 ensayos que informaron sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres aleatorizadas a estrógeno solo versus placebo (N = 11.310) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de eventos coronarios entre mujeres que tomaron terapia de estrógeno y aquellas que recibieron placebo (RR, 0,95 [IC 95%, 0,79-1,14])¹.

El seguimiento posintervención de las mujeres en el ensayo WHI mostró que 3,9 años después de suspender el estrógeno solo, el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria no fue significativamente diferente entre las mujeres que tomaron terapia hormonal durante el ensayo y aquellas que recibieron placebo (HR, 0,97 [IC 95%, 0,75-1,25]).¹²

Cáncer de mama

Debido a que los estrógenos generalmente estimulan la proliferación de células mamarias, los ensayos de la terapia hormonal de la menopausia han informado sobre el riesgo de cáncer de mama como uno de los tratamientos adversos primarios tardíos. Seis ensayos compararon el estrógeno y la progestina combinados versus placebo e informaron sobre incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, solo 2 de estos ensayos siguieron estas mujeres durante más de 4 años, y solo el ensayo WHI informó sobre el riesgo de cáncer de mama invasivo (versus cualquier cáncer de mama).

Durante la fase de intervención del WHI (duración mediana 5,6 años), mujeres asignadas a estrógeno y progestina combinados tuvieron un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama invasivo frente a las mujeres asignadas a placebo (HR, 1,24 [IC 95%, 1,01-1,53]). El riesgo se mantuvo significativamente aumentado durante una mediana posintervención en seguimiento de 8,2 años (CRI, 1,32 [IC 95%,

1,08-1,61]).¹³ Según el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), más mujeres asignadas al azar a estrógenos combinados con progestágenos desarrollaron cáncer durante la fase de intervención de 4,1 años que las mujeres que recibían placebo, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (HR,1,38 [IC del 95%, 0,82 a 2,31]).¹⁴

En 3 ensayos más pequeños (The Estrogen Replacement and Atherosclerosis [ERA],¹⁵ Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions [PEPI], y Estonian Postmenopausal Hormone Therapy [EPHT]¹⁷), el riesgo de incidencia de cáncer de mama no fue significativamente diferente entre mujeres aleatorizadas para recibir estrógenos combinados y progestina y aquellas que recibieron placebo durante 3 a 4 años; sin embargo, pocos casos ocurrieron en general. El cuarto ensayo, The Women's International Study of Long Duration Estrogen After Menopause (WISDOM), se detuvo después de un año debido a los resultados de WHI en cuanto al exceso de riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben estrógenos combinados con progestina; la incidencia de cáncer de mama no fue significativamente diferente entre grupos en un año.¹⁸

Cinco ensayos que compararon estrógeno solo versus placebo informaron sobre incidencia de cáncer de mama; sin embargo, solo el WHI informó de incidencia de cáncer de mama invasivo. En el ensayo WHI, las mujeres asignadas a estrógeno solo tuvieron una disminución no significativa en el riesgo de cáncer de mama invasivo frente a mujeres asignadas a placebo durante la mediana de 7,2 años de la fase de intervención (HR, 0,79 [IC 95%, 0,61-1,02]).^{12,13} El riesgo permaneció más bajo durante la mediana de la fase posterior a la intervención de 6,6 años después de que el ensayo había sido detenido. La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa durante el seguimiento acumulativo (incluye ensayo y fase posterior a la intervención; duración media de 13 años) (HR, 0,79 [95% CI, 0,65-0,97]).¹³

En el estudio Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial (ESPRIT), el riesgo de cáncer de mama no fue significativamente diferente entre mujeres asignadas al azar a estrógenos

solos y aquellas que reciben placebo durante el período de intervención de 2 años (RR, 0,98 [IC 95%, 0,25-3,91]).¹⁹ En the ERA trial,¹⁵ PEPI trial¹⁶ y Estrogen in the Prevention del ensayo de aterosclerosis (EPAT),²⁰ hubo pocos casos de cáncer de mama, y los resultados no fueron concluyentes.

Eventos tromboembólicos

En el ensayo WHI, las mujeres que se asignaron al azar a estrógeno y progestina combinados tenían un mayor riesgo de embolia pulmonar (CRI, 1,98 [95%] CI, 1,36-2,87]) y trombosis venosa profunda (CRI, 1,87 [IC 95%, 1,37] 2,54]) en comparación con las aleatorizadas a placebo durante una mediana de seguimiento de 5,6 años.¹³ No hubo diferencias significativas entre grupos en riesgo de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar durante el período de 2,4 años postintervención.¹¹ Las mujeres aleatorizadas de estrógeno solo tenían un aumento en el riesgo de trombosis durante la fase de intervención de 7,1 años (HR, 1,48 [IC 95%, 1,06 -2,07]); el riesgo de embolia pulmonar no fue significativamente más alto que en el grupo de placebo (HR, 1,35 [IC 95%, 0,89-2,05]).¹³ No hubo diferencia significativa entre grupos en riesgo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar durante el período de 3,9 años posterior a la intervención.¹²

En 3 ensayos más pequeños (ERA,¹⁵ EPHT,¹⁷ y Estrogen Memory Study [EMS]²¹) de estrógeno y progestina combinados, que variaron en la duración del estudio y las medidas de resultados, no hubo diferencia en el riesgo de trombosis venosa entre mujeres aleatorizadas a la terapia hormonal versus placebo durante 2 a 3 años; sin embargo, la cantidad de eventos fue pequeña.

Un ensayo de estrógeno solo (EPAT20) no informó eventos tromboembólicos en ninguno de los grupos durante 2 años de seguimiento.

En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno solo tuvieron un riesgo estadísticamente significativo mayor de accidente cerebrovascular frente a las que recibieron placebo durante la fase de intervención (duración mediana, 5,6 años; HR,1,37 [IC del 95%, 1,07 a 1,76]); durante el seguimiento posin-

tervención, el riesgo de accidente cerebrovascular no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (HR, 1,04 [IC del 95%, 0,86-1,26]).¹³

Otros dos ensayos que comparan el estrógeno y la progestina combinados con el placebo informaron sobre la incidencia de diversos eventos de enfermedades cerebrovasculares. En el ensayo EPHT, las mujeres asignadas al azar al estrógeno combinado y progestina tenían un mayor riesgo de cualquier evento de enfermedad cerebrovascular frente a las asignadas al azar a placebo (HR, 2,46 [95% CI, 1,14-5,34]).¹⁷ En EMS, pocos eventos ocurrieron durante 2 años, y los resultados no fueron concluyentes.²¹

En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno solo tuvieron una estadísticamente significativo mayor riesgo de accidente cerebrovascular frente a aquellas que recibieron placebo durante la fase de intervención (duración mediana, 7,2 años; HR, 1,35 [IC 95%, 1,07-1,70]). Durante el seguimiento posintervención, el riesgo de accidente cerebrovascular no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (HR, 0,92, [IC 95%, 0,71-1,19]).¹³ En las pruebas más pequeñas, EPAT²⁰ y theERA¹⁵, ocurrieron pocos eventos y los resultados no fueron concluyentes.

Deterioro cognitivo

La evidencia observacional ha sugerido que la terapia hormonal menopáusica podría estar asociada con un efecto protector contra la demencia o deterioro cognitivo; sin embargo, el estudio WHI Memory Study (WHIMS) no confirmó tal efecto. El estudio WHIMS y el ensayo WHIMS solo de estrógenos evaluó el riesgo de demencia probable o deterioro cognitivo leve en mujeres que toman estrógenos combinados con progestina o estrógeno solo frente a placebo. Ambos estudios fueron subconjuntos del ensayo WHI y se limitaron a mujeres de 65 a 79 años al inicio del estudio que estaban libres de probable demencia.

Las mujeres que tomaron estrógeno y progestina combinados tuvieron un mayor riesgo de probable demencia que las que recibieron placebo (HR, 2,05 [IC 95%, 1,21-3,48]) pero no deterioro cognitivo leve.²² Las mujeres que to-

maron estrógeno solo tenían un mayor riesgo de resultado compuesto (probable demencia o deterioro cognitivo leve) (HR, 1,38 [IC 95%, 1,01-1,89]) pero no probable demencia sola.²³

Enfermedad de la vesícula

En el ensayo WHI, las mujeres asignadas al azar a estrógenos combinados y la progestina o el estrógeno solos tienen un mayor riesgo de enfermedad de la vesícula biliar (RR 1,59 [IC del 95%, 1,28-1,97] y FC, 1,67 [IC del 95%, 1,35 a 2,06], respectivamente).²⁴ El riesgo de enfermedad de la vesícula biliar en el estrógeno combinado y el grupo de progestina disminuyó después de la intervención, pero continuó siendo mayor en el grupo de terapia hormonal que en el grupo placebo (duración mediana, 8,2 años; HR, 1,24 [IC 95%, 1,01-1,52]); el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar ya no era significativamente diferente a los 6,6 años después de la intervención en el grupo de estrógeno solo (HR, 0,98 [IC 95%, 0,68-1,41])¹³.

Incontinencia urinaria

Tanto el estudio WHI como el HERS muestran un riesgo consistentemente mayor de incidentes de incontinencia urinaria autoinformada en todos los puntos de tiempo en mujeres que tomaron estrógeno y progestina combinados versus placebo. En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno y progestina combinados tuvieron mayor riesgo de incontinencia al año (RR, 1,39 [IC 95%, 1,27-1,52]) y a los 3 años (RR, 1,81 [IC 95%, 1,16 a 2,84]).²⁵ En el HERS, las mujeres que tomaron el estrógeno y la progestina combinados tenían un mayor riesgo de incontinencia en el seguimiento de 4,2 años (odds ratio, 1,6 [IC del 95%, 1,3-1,9])²⁶.

Dos ensayos, WHI²⁵ y Ultra Low Dose Transdermal Estrogen Assessment (ULTRA),²⁷ proporcionaron datos sobre el incidente autoinformado de incontinencia urinaria en mujeres que tomaron estrógeno solo frente a placebo.

En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno solo tuvieron un aumento del riesgo de incontinencia urinaria frente a las que recibieron placebo en un año (RR, 1,53 [IC del 95%, 1,37-1,71]); resultados basados en muestras más

pequeñas a 2 (ULTRA) y 3 (WHI) años de tratamiento no mostraron ninguna diferencia en la incontinencia urinaria incidental.

Fracturas

Los resultados agrupados de 5 ensayos (N = 20.499) mostraron una reducción significativa del riesgo de fracturas en mujeres asignadas al azar al estrógeno combinado con progestina versus placebo (RR, 0,80 [IC 95%, 0,68-0,94])¹.

El estudio WHI mostró un riesgo significativamente reducido de fracturas osteoporóticas en mujeres aleatorizadas a estrógeno solo versus placebo (HR, 0,72 [IC 95%, 0,64-0,80]).¹³ La diferencia no permaneció más tiempo estadísticamente significativo en la fase posterior a la intervención (duración, 10,7 años); sin embargo, este estudio solo informó fracturas anuales¹².

El ensayo ERA encontró menos fracturas de cualquier tipo en mujeres con estrógeno solo versus placebo, pero el hallazgo no fue estadísticamente significativo (RR, 0,42 [IC 95%, 0,17-1,04])¹⁵.

Diabetes

Dos ensayos proporcionaron información sobre el riesgo de desarrollar diabetes con estrógeno y progestina combinados (N = 17.903) en mujeres sin diabetes o sin recibir tratamiento para la diabetes al inicio del estudio.

El estrógeno y la progestina combinados redujeron el riesgo de incidentes de diabetes en el HERS (seguimiento medio, 4,1 años; HR, 0,65 [95% CI, 0,48-0,89])²⁸ y diabetes incidental autorreportada en el ensayo WHI (seguimiento medio, 5,6 años; HR, 0,81 [IC 95%, 0,70-0,94]). Esta reducción de riesgo ya no se observó 8,2 años después de la intervención en el ensayo WHI (HR, 1,19 [IC 95%, 1,05-1,34])¹³.

El estudio WHI fue la única prueba para proporcionar información sobre el riesgo de diabetes incidente autorreportada con el uso de estrógeno solo.

Durante una mediana de seguimiento de 7,2 años, menos mujeres que tomaron estrógeno solo frente a placebo informaron un nuevo diagnóstico de diabetes (HR, 0,86 [IC del 95%,

0,76 a 0,98]). La reducción general en el riesgo de diabetes no se observó más 6,6 años después de la intervención (HR, 1,07 [95% CI, 0,92-1,25]).¹³

Cáncer colorrectal

Cuatro ensayos informaron sobre la incidencia de cáncer colorrectal en mujeres recibiendo estrógeno y progestina combinados versus placebo. En la fase de intervención del WHI, mujeres que recibieron estrógenos combinados y progestina versus placebo tenían menos probabilidades de desarrollar cáncer colorrectal (HR, 0,62 [IC 95%, 0,43-0,89]). Sobre la media acumulada de 13,2 años del período de seguimiento, el riesgo de cáncer colorrectal se mantuvo numéricamente más bajo en el grupo de terapia hormonal, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística (HR, 0,80 [95% CI, 0,63-1,01]).¹³ En HERS, hubo menos casos de cáncer colorrectal en mujeres asignadas al azar a estrógeno y progestina combinados (versus placebo) en una duración media de 4,1 años, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (HR, 0,69 [IC 95%, 0,32-1,49]).¹⁴ El estudio EMS²¹ y el ensayo WISDOM¹⁸ no informaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, las tasas de eventos en estos estudios fueron bajas, y la duración del seguimiento fue corta (menor de 2 años), lo que impidió que estos estudios se combinaran con los ensayos WHI y HERS en el metaanálisis.

El ensayo WHI no informó diferencias significativas en la incidencia del cáncer colorrectal entre mujeres aleatorizadas a estrógeno solo y las aleatorizadas a placebo durante la fase de intervención (CRI, 1,15 [95% CI, 0,81-1,64]) o el período de seguimiento acumulado (HR, 1,13 [IC 95%, 0,85-1,51]).¹³

Otros tipos de cáncer

Tanto el WHI¹³ como el HERS¹⁴ no mostraron diferencias significativas en la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres que recibieron estrógeno y progestina versus placebo durante la fase de intervención y en el seguimiento posintervención. El EMS²¹ informó de solo un caso de cáncer de pulmón, en el grupo de terapia hormonal, y su corto período de prueba impidió

que se combinara con los ensayos WHI y HERS en el metaanálisis.

El ensayo WHI no informó diferencias significativas en la incidencia del cáncer de pulmón entre mujeres que recibieron estrógeno solo y mujeres que recibieron placebo, tanto durante la fase de intervención como en el seguimiento después de la intervención.¹³

En el ensayo WHI¹³ y en el HERS,¹⁴ la incidencia de cáncer de endometrio durante la fase de intervención no difirió significativamente entre las mujeres que recibieron estrógeno y progestina combinados versus placebo. Durante el período posintervención WHI, fue estadísticamente significativo que pocas mujeres randomizadas a terapia hormonal desarrollaron cáncer de endometrio (HR, 0,58 [IC 95%, 0,40-0,86]) en comparación con las mujeres que recibieron el placebo.¹³ Dos ensayos adicionales, ERA¹⁵ y PEPI,¹⁶ no informaron casos de cáncer de endometrio; sin embargo, los ensayos fueron demasiado cortos para ser combinados con el WHI y el HERS en el metaanálisis.

En el ensayo WHI, no hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer invasivo uterino entre mujeres que recibieron combinado estrógeno y progestina versus placebo, ambos durante la fase de intervención y la fase de posintervención.¹³

El ESPRIT²⁹ informó que no hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer de ovario entre mujeres que recibieron estrógeno solo frente a placebo durante el seguimiento a largo plazo (que incluyó una fase de intervención de 2 años) y una fase de observación posensayo, para un promedio de 12,6 años.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer cervical en mujeres con útero intacto que recibieron combinado estrógeno y progestina o placebo en el ensayo WHI³⁰.

Mortalidad por cualquier causa

Los resultados combinados de 3 ensayos (N = 19.580) no mostraron diferencias significativas en todas las causas de mortalidad entre las mujeres que reciben estrógenos combinados con progestina y las que recibieron placebo (RR, 1,01 [IC 95%] 0,88-1,17]) durante un se-

guimiento medio de 5,2 años. Del mismo modo, resultados agrupados de 3 ensayos que informaron la mortalidad por todas las causas en las mujeres aleatorizadas a estrógeno solo frente a placebo (N = 11.961) no mostraron diferencia entre los 2 grupos (RR, 1,01 [IC 95%, 0,88-1,17]) durante un seguimiento de hasta 6,8 años.¹ Un reciente análisis del WHI mostró que no hay diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre las pacientes aleatorizadas a estrógeno y progestina combinados (HR, 1,02 [IC 95%, 0,96-1,08]) o estrógeno solo (HR, 0,94 [IC 95%, 0,88-1,01]) versus placebo durante 18 años de seguimiento acumulativo.³¹

Subgrupos de interés

Los subgrupos de interés para esta declaración de recomendación incluyen mujeres agrupadas por raza/etnia; años; duración de uso de la terapia hormonal; tipo, dosis y modo de administración de la terapia hormonal; y presencia de condiciones comórbidas.

Los ensayos no informaron resultados para la mayoría de estos subgrupos. Los análisis de subgrupos se limitaron a aquellos basados en raza/etnia, edad y un pequeño número de condiciones comórbidas o factores de riesgo. Para la mayoría de los resultados, no hubo un subgrupo estadísticamente significativo de efectos; sin embargo, es posible que los estudios no hayan tenido el poder suficiente para detectar tales efectos.

En el ensayo WHI con estrógeno solo, fueron detectadas interacciones estadísticamente significativas entre la edad y el riesgo de mortalidad por cualquier causa, cáncer colorrectal e infarto de miocardio, aunque no eventos de enfermedad coronaria total. Hubo tendencias significativas hacia menores riesgos de estos resultados en mujeres más jóvenes (50-59 años) y mayores riesgos en mujeres mayores (70-79 años) asignadas al azar a estrógenos solos en relación con el placebo.¹³ Sin embargo, la multiplicidad de resultados y comparaciones de subgrupos realizadas (en estos análisis, valores P para la tendencia por grupo de edad no se ajustaron para la gran cantidad de pruebas realizadas), así como la pequeña cantidad de eventos que ocurrieron para algunos de estos

resultados en los subgrupos de prueba de estrógeno solo, limitan la fuerza de estos hallazgos. Estas limitaciones, junto con la ausencia de efectos de subgrupo significativos para la mayoría de los resultados, llevaron al USPSTF a concluir que la evidencia era inadecuada para determinar que cualquier subgrupo tenía un saldo diferente de beneficios y daños.

Hasta la fecha, son limitadas las pruebas para determinar si los diferentes tipos, dosis o modos de administración de la terapia hormonal tienen un equilibrio diferente de beneficios y daños.

Momento de la medicación preventiva

Se ha propuesto que la terapia hormonal iniciada más cerca del tiempo de la menopausia puede tener un efecto más beneficioso, o menos perjudicial, sobre el riesgo de enfermedad coronaria (y posiblemente el resultado de salud) que la terapia hormonal iniciada más tarde; esta propuesta ha sido llamada la hipótesis de tiempo.

Los análisis de subgrupos específicos del ensayo WHI con respecto al efecto del tiempo de la iniciación de la terapia hormonal sobre el riesgo de eventos coronarios son contradictorios. En un análisis de subgrupos, las mujeres asignadas al azar a la combinación estrógeno y progestina dentro de los 10 años de la menopausia no tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria que el observado en mujeres asignadas al azar a la terapia hormonal más de 20 años después de la menopausia; sin embargo, tampoco hubo ningún efecto beneficioso en el grupo anterior. Por el contrario, un segundo análisis de subgrupos que considera el uso de la terapia hormonal (es decir, antes de la inscripción en el ensayo), que proporciona una evaluación más precisa del tiempo entre la menopausia y el inicio de la terapia hormonal, no encontró diferencias en el riesgo coronario entre la iniciación temprana (menor de 5 años) y la tardía (5 años) de la terapia hormonal. Es importante señalar que todos esos análisis post hoc deberían ser considerados exploratorios (formación de hipótesis) y no confirmatorios en la naturaleza, y también están sujetos a posibles sesgos.

Hasta la fecha, no hay ensayos aleatorios de buena calidad que evalúen prospectivamente el

efecto de la sincronización de la iniciación de terapia hormonal relativo al inicio de la menopausia en los beneficios y daños asociados.

Estimación de la magnitud del beneficio neto

Aunque el uso de la terapia hormonal para prevenir enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas se asocia con algunos beneficios, hay daños documentados al menos. La USPSTF determinó que la magnitud de los beneficios y los daños de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas es de pequeña a moderada. Por lo tanto, la USPSTF concluye con moderada certeza que el combinado de estrógeno y la progestina no tiene beneficio para la prevención primaria de condiciones crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con útero intacto y que el estrógeno solo no tiene beneficio neto para la prevención primaria de enfermedades crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que han tenido una histerectomía.

¿Cómo la evidencia se ajusta al entendimiento biológico?

Tradicionalmente, se ha visto que el estrógeno tiene efectos cardioprotectores. La incidencia de enfermedad coronaria en las mujeres premenopáusicas es más baja que en los hombres de la misma edad; pero esta diferencia disminuye cuando las mujeres envejecen más allá de la menopausia. El estrógeno disminuye los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, aumenta los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y tiene efecto vasodilatador. A pesar de estas observaciones, los datos de ensayos clínicos aleatorizados muestran una falta de beneficio, o incluso un efecto nocivo, de la terapia hormonal en el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas. Varios factores potenciales, incluido el momento del inicio de la terapia hormonal con respecto a la menopausia, la edad avanzada y la presencia de ateroma, se han propuesto para explicar estos hallazgos discrepantes. Sin embargo, las causas subyacentes de esta falta de beneficio son inciertas.

Otro hallazgo discrepante es que el estrógeno combinado con progestina se asocia con un

pequeño aumento en el riesgo de cáncer mama, mientras que el estrógeno solo parece reducir ligeramente este riesgo.

Aunque el estrógeno generalmente estimula la proliferación de células mamarias, algunos estudios preclínicos han demostrado que puede inducir apoptosis de células mamarias si se administra en condiciones de privación de estrógenos, y que la progestina puede estimular la proliferación de células mamarias y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Estos hallazgos han sido propuestos como una posible explicación de los aparentes efectos discrepantes de estrógeno y progestina combinados y estrógeno solo en el riesgo de cáncer de mama.³²

Respuesta al comentario público

Se publicó una versión preliminar de esta declaración de recomendación para el comentario público en el sitio web de USPSTF del 16 de mayo al 12 de junio de 2017. En respuesta al comentario público, la USPSTF modificó el título de la declaración de recomendación para aclarar que la población de pacientes bajo consideración consiste en mujeres posmenopáusicas.

USPSTF aclaró que revisó la evidencia sobre los beneficios y riesgos de la terapia hormonal menopáusica sistémica (es decir, administrada por vía oral o transdérmica), y no la terapia hormonal local (p. ej., cremas o anillos). La USPSTF también proporcionó detalles adicionales sobre el ensayo WHI, especificando la formulación de la terapia hormonal utilizada y la edad promedio de mujeres inscritas en el ensayo. La USPSTF agregó 2 tablas que muestran el aumento o disminución de riesgo absoluto de varios resultados de salud en mujeres que reciben estrógeno y progestina combinados o estrógeno solo (tablas 1 y 2).

En respuesta a los comentarios de que algunos subgrupos de mujeres (por ejemplo, mujeres de 50 a 59 años que toman solo estrógenos) experimentan un balance más provechoso de beneficios y riesgos que el grupo total de mujeres en el ensayo WHI, la USPSTF amplió su discusión en cuanto a la interacción entre la edad y la salud en el WHI en la sección «Discusión». La USPSTF también aclaró que en el

WHI el análisis que evaluó si el tiempo transcurrido entre la menopausia y el inicio de la terapia hormonal afecta los beneficios y los riesgos de la terapia hormonal se realizó Post Hoc.

La USPSTF agregó la palabra «primaria» al resumen de la recomendación para resaltar aún más que esta declaración de recomendación se enfoca en el uso de la hormonoterapia para la prevención primaria de condiciones crónicas en mujeres posmenopáusicas, no en su uso para el tratamiento de síntomas vasomotores, vulvovaginales u otros. La USPSTF tiene la tarea de evaluar los beneficios y riesgos de los servicios preventivos clínicos en poblaciones generalmente asintomáticas; por lo tanto, el tratamiento de los síntomas está fuera de su alcance.

La USPSTF está de acuerdo con los comentarios sobre la importancia de la toma de decisiones individualizada y compartida, y así lo establece en el preámbulo de cada declaración de recomendación. Por último, la USPSTF aclaró la definición de menopausia en la sección «Justificación» y agregó una referencia a las directrices de la Sociedad Endocrina sobre la hormonoterapia en la sección «Recomendaciones de otros».

Actualización de la Recomendación previa de USPSTF

Como en su recomendación de 2012 sobre el uso de la terapia hormonal de la menopausia para la prevención primaria de las enfermedades crónicas, la USPSTF continúa recomendando contra el uso de estrógenos combinados con progestina para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas y contra el uso de estrógeno solo en la posmenopausia en mujeres que han tenido una histerectomía.

Recomendaciones de otros

La American Heart Association³³ y el American College of Obstetricians and Gynecologists³⁴ no recomiendan el uso de la terapia hormonal para la prevención primaria o secundaria de enfermedad coronaria, y la mayoría de las guías clínicas, que incluyen Canadian Task Force on Preventive Health Care³⁵ y American Academy of Family

Physicians,³⁶ no recomiendan el uso de la terapia hormonal para la prevención de cualquier condición crónica.

La American Association of Clinical Endocrinologists^{37,38} recomienda que el riesgo cardiovascular, la edad y el tiempo de la menopausia sean considerados cuando se usa terapia hormonal en los síntomas de mujeres posmenopáusicas y señala que la terapia hormonal está aprobada por la FDA para su uso en mujeres con mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. El American College of Obstetricians and Gynecologists menciona que el efecto de la terapia hormonal sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular puede diferir según la iniciación temprana o tardía de la terapia hormonal con relación al inicio de la menopausia. La North American Menopause Society³⁹ se enfoca principalmente en consideraciones para mujeres con síntomas; nota que la terapia hormonal ha demostrado prevenir las fracturas y ese tratamiento debería ser individualizado para equilibrar los posibles beneficios y riesgos de salud para cada mujer. La Endocrine Society⁴⁰ también se enfoca principalmente sobre el uso de la terapia hormonal para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Pero los resultados no fueron concluyentes.^{21,41}

Miembros de la US Preventive Services Task Force (USPSTF): David C. Grossman, MD, MPH; Susan J. Curry, PhD; Douglas K. Owens, MD, MS; Michael J. Barry, MD; Karina W. Davidson, PhD, MASC; Chyke A. Doubeni, MD, MPH; John W. Epling Jr, MD, MSED; Alex R. Kemper, MD, MPH, MS; Alex H. Krist, MD, MPH; Ann E. Kurth, PhD, RN, MSN, MPH; C. Seth Landefeld, MD; Carol M. Angione, MD, MSPH; Maureen G. Phipps, MD, MPH; Michael Silverstein, MD, MPH; Melissa A. Simon, MD, MPH; Chien-Wen Tseng, MD, MPH, MSEE.

Referencias

1. Gartlehner G, Patel S, Viswanathan M, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: An Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 155. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. AHRQ publication 15-05227-EF-1.

2. Pfizer Inc. Premarin [package insert]. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=131>. 2014. Accessed October 17, 2017.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Medications to decrease the risk for breast cancer in women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013; 159(10):698-708.
4. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to promote a healthful diet (0.48-0.89) and self-reported incident diabetes in the WHI trial (mean follow-up, and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(8):587-593.
5. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016; 164(12):836-845.
6. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas.* 1996; 23(2):137-145.
7. Social Security Administration. Actuarial life table: period life table, 2014. <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>. Accessed October 17, 2017.
8. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;64(2):1-119.
9. Healthcare Cost and Utilization Project. Total number of discharges by age group, by sex, for CCS principal diagnosis category 226, fracture of neck of femur. <https://hcupnet.ahrq.gov/>. 2014. Accessed February 14, 2017.
10. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(10):1236-1242.
11. 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(9): 1036-1045.
12. La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among

- postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314.
13. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13): 1353-1368.
 14. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66.
 15. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(8):522-529.
 16. Miller VT, La Rosa J, Barnabei V, et al; Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
 17. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial [ISRCTN35338757]. *Maturitas*. 2006; 55(2): 162-173.
 18. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al; WISDOM Group. Main morbidities recorded in the Women's International Study of Long Duration Oestrogen After Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007;335(7613):239.
 19. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al; ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2001-2008.
 20. Hodis HN, MackWJ, Lobo RA, et al; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135 (11):939-953.
 21. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, et al. A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(7): 1065-1074.
 22. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, 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. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662.
 23. Shumaker SA, 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. *JAMA*. 2004;291(24):2947-2958.
 24. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293(3):330-339.
 25. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293(8): 935-948.
 26. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol*. 2005; 106(5, pt 1): 940-945.
 27. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5, pt 1):946-952.
 28. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138 (1):1-9.
 29. Cherry N, McNamee R, Heagerty A, et al. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG*. 2014;121(6):700-705.
 30. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
 31. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone

- therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938.
32. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(7):517-527.
 33. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-1262.
 34. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 565: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1407-1410.
 35. Wathen CN, Feig DS, Feightner JW, et al; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2004;170(10):1535-1537.
 36. American Academy of Family Physicians. Clinical preventive service recommendation: hormone replacement therapy. <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/hrt.html>. 2012. Accessed October 17, 2017.
 37. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract*. 2011; 17(suppl 6):1-25.
 38. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-880.
 39. NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-753.
 40. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
 41. USPSTF Recommendation Statement: Hormone Therapy After Menopause US Preventive Services Task Force Clinical Review & Education. *JAMA*. 2017;318(22): 2224-2233. doi:10.1001/jama.2017.18261

No se encontró un vínculo entre la terapia hormonal y las tasas de mortalidad por todas las causas o por causas específicas en Women Health Initiative. WHI 18 años después

A pesar de la tendencia a la reducción de la mortalidad en mujeres más jóvenes que recibieron terapia hormonal, los hallazgos no respaldan su uso en la prevención de enfermedades crónicas

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al.; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017; 318(10):927-938. Resumen. Los resultados de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI).

Los estudios de estrógeno solo (ET) y estrógeno más progestina (EPT) se han publicado anteriormente, pero no se han centrado en la mortalidad por todas las causas y causas específicas.

Un estudio observacional de 27.347 mujeres posmenopáusicas (edad media al azar en el WHI, 63 años), utilizando los datos de los dos ensayos por separado y combinados, exploró el efecto del tratamiento durante un período de 5 a 7 años y luego, a los 18 años, realizó un seguimiento acumulativo. Las tasas de mortalidad se analizaron por grupos de edad de 10 años según el tiempo de aleatorización. Los datos estaban disponibles para más del 98% de las mujeres.

Durante el seguimiento acumulado de 18 años, ocurrieron 7.489 muertes: 1.088 durante la fase de intervención y 6.401 durante el seguimiento. La intervención fue TE por 7,2 años versus placebo o TEP por 5,6 años versus placebo.

La mortalidad por todas las causas fue del 27,1% en el grupo de terapia hormonal (TH) versus el 27,6% en el grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,99; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,94-1,03); en la cohorte agrupada fue 0,94 (IC 95%, 0,88-1,01) en la cohorte TE y 1,02 (IC 95%, 0,96-1,08) en la cohorte TEP.

En la cohorte agrupada, la HR para la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) fue de 1,00 (IC 95%, 0,92-1,08) -8,9% para TH

versus 9,0% para placebo; la HR para la mortalidad por cáncer

total fue de 1,03 (IC 95%, 0,95-1,12) -8,2% con TH versus 8,0% para placebo; y para otras causas, la HR fue de 0,95 (IC del 95%, 0,88-1,02) -10,0% para la TH frente a un 10,7% para el placebo.

El análisis de grupos de edad de 10 años que comparan mujeres más jóvenes (de 50-59 años) con mujeres mayores (de edades comprendidas entre 70-79 años) en la cohorte agrupada mostró una proporción de HR nominales para todas las causas de mortalidad de 0,61 (IC 95%, 0,43-0,87) durante la fase de intervención y 0,87 (95% CI, 0.76-1.00) durante el seguimiento acumulado de 18 años.

Comentario. Un nuevo análisis a largo plazo del WHI confirma la recomendación de la Declaración de Posición de la Terapia Hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) que para mujeres de 60 años o menos y dentro de 10 años de inicio de la menopausia, la TH es segura y efectiva para el tratamiento de los sofocos, los sudores nocturnos y los trastornos del sueño asociados con la menopausia y reduce la pérdida ósea y el riesgo de fractura.¹ El nuevo análisis no encontró mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa a largo plazo o muerte por ECV o cáncer para mujeres que inician TH a cualquier edad. Además, el nuevo análisis de 18 años de seguimiento acumulativo encontró una tendencia hacia la reducción de la mortalidad en mujeres

más jóvenes (de 50 a 59 de edad) que recibieron TH y efectos neutros en mujeres mayores (entre 60 y 79 años). A pesar de los resultados alarmantes publicados inicialmente en 2002 sobre mayor riesgo de ECV, cáncer de mama, accidente cerebrovascular y demencia,² el hallazgo general y tranquilizador fue que no hubo asociación entre TH y todas las causas de mortalidad durante el período de tratamiento o el seguimiento a largo plazo de estos ensayos. El análisis informó 7.489 muertes durante el seguimiento acumulado de 18 años de intervenciones en los ensayos EPT y ET más posintervención extendida en las fases de los dos ensayos).

Cuando fueron examinados por grupos de edad de 10 años, los resultados de mortalidad fueron más favorables en mujeres más jóvenes que recibieron TH (de 50 a 59 años) en comparación con las mujeres de 60 a 79 años, en quienes no se observó ningún efecto sobre las tasas de mortalidad.

Para los ensayos combinados, durante los 5 a 7 años de tratamiento, las tasas de mortalidad de las mayores (de 50 a 59 años) fueron un 30% más bajas para las mujeres aleatorizadas para recibir TH en comparación con las aleatorizadas para recibir placebo. Después de 18 años acumulados de seguimiento, que incluyó 10 a 12 años de seguimiento después de suspender la TH, las diferencias por grupo de edad disminuyeron y ya no eran estadísticamente significativas y la mortalidad general y las tasas y muertes por ECV y cáncer fueron neutrales en mujeres que recibieron TH.

Mortalidad por demencia y muertes por enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia eran significativamente más bajas con TE que con placebo durante 18 años de seguimiento, pero fueron neutrales con el uso de TEP. De acuerdo con este análisis, un hallazgo clave de este ensayo fue que no hubo asociación entre TH y la mortalidad por cualquier causa, ya sea durante el período de tratamiento (5-7 años para los ensayos) o durante el seguimiento acumulado a largo plazo.

Un editorial en JAMA que acompaña los resultados del estudio establece: «Los datos presentados por Manson et al. son totalmente compatibles con la declaración de posición so-

bre la terapia recientemente publicada (2017) por la North American Menopause Society, y dichos datos son bienvenidos con la hormona a los conocimientos actuales sobre administración de terapia hormonal».³

Estos nuevos hallazgos brindan apoyo para la Declaración NAMS 2017, Hormone Therapy Position, que respalda el uso de TH para mujeres recientemente menopáusicas. Los beneficios exceden los riesgos para la mayoría de las mujeres que inician TH siendo menores de 60 años o dentro de los 10 años de inicio de la menopausia y que necesitan alivio de los fogajes, los sudores nocturnos y la interrupción del sueño; en efecto, la TH puede mejorar su calidad de vida y productividad en el trabajo y disminuir la asistencia sanitaria y los gastos asociados con los síntomas de la menopausia no tratados. No obstante, los hallazgos no apoyan el uso de TH para el largo plazo y prevención de enfermedades cardiovasculares u otras enfermedades crónicas, ni los resultados de este estudio pueden extrapolarse a formulaciones más nuevas de TH.

La individualización de la terapia sigue siendo el principal objetivo para determinar el tipo más apropiado, dosis, formulación, ruta de administración y duración en las mujeres menopáusicas sintomáticas o aquellas en alto riesgo de fractura que eligen tomar TH. Dosis más bajas, formulaciones más nuevas que lo probado en el WHI, incluida una opción libre de progestágeno para mujeres con útero, y muchas opciones transdérmicas con potencial de menor riesgo de coágulos sanguíneos o ACV proporcionan maneras para individualizar la terapia y minimizar los riesgos, además de proporcionar muchos beneficios a las mujeres que necesitan TH.

JoAnn V Pinkerton, MD, FACOG, NCMP
NAMS Executive Director Marla
Shapiro, CM, MDCM, CCFP, MHSc,
FRCP, FCFP, NCMP
NAMS President tomar HT.

Referencias

1. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7):728-753.

2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321-333.
3. McNeil M. Menopausal hormone therapy: understanding long-term risks and benefits [editorial]. *JAMA*. 2017; 318(10):911-912.

Las directrices revisadas de ACC/AHA categorizan a muchas más mujeres de mediana edad con presión arterial alta

Establecen umbrales más bajos incluso para las personas mayores para las que anteriormente se había pensado que el tratamiento intensivo era demasiado arriesgado

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults [published online ahead of print November 13, 2017]. Hypertension.

Resumen. El Colegio Americano de Cardiología (ACC)/Asociación Americana del Corazón (AHA) ha actualizado el «Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Alta» (JNC7). Los nuevos criterios son la primera revisión de diagnóstico oficial desde entonces. Las nuevas pautas se desarrollaron con otras nueve organizaciones profesionales de la salud y fueron escritas por un panel de 21 científicos y expertos en salud que revisaron más de 900 estudios publicados. Según las nuevas directrices, la presión arterial (PA) se clasifica como normal (<120/<80 mm Hg), elevada (120-129/<80 mm Hg), etapa 1 (130-139 u 80-89 mm Hg) y la etapa 2 (≥140 o ≥90 mm Hg) de hipertensión (Tabla). Una crisis hipertensiva existe cuando la presión sistólica es de más de 180 mm Hg y/o la diastólica es de más de 120 mm Hg. Estos pacientes necesitan cambios rápidos en la medicación si no hay otras indicaciones de problemas o de hospitalización inmediata si hay signos de daño orgánico.

Hay un fuerte énfasis en la medición de la PA, tanto en la precisión de las mediciones de la PA como en el promedio de las medidas tomadas en varias visitas. También se hace énfasis en las mediciones de PA fuera de la oficina. Las pautas eliminan la categoría de prehipertensión, clasificando a los pacientes como hipertensos elevados o en estadio 1. Aunque las pautas anteriores clasificaron 140/90 mm Hg como la etapa 1 de hipertensión, este nivel ahora se clasifica como la etapa 2 de hipertensión. Las nuevas definiciones darán como resultado que casi la mitad de la población adulta de los EE.

UU. (46%) tenga una PA alta y del mismo modo casi el 80% de los mayores de 65 años, según los autores de la guía. El mayor cambio se espera en las personas más jóvenes. Se espera que la prevalencia de presión arterial alta se triplique en los hombres y se doble en las mujeres menores de 45 años. Sin embargo, solo se espera un pequeño aumento en el número de adultos que requieren medicación antihipertensiva.

Las recomendaciones de la guía para el tratamiento de la hipertensión en etapa 1 están guiadas por el riesgo cardiovascular subyacente del paciente. Solo a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínica (ECV) o un riesgo estimado de 10% o más de ECV aterosclerótica se les ofrecería tratamiento. Las personas de 65 años o más tienen un 10% más de riesgo de ECV, por lo que todas las personas mayores de esa edad tendrán que recibir el tratamiento si no están allí.

El resto debe recibir asesoramiento sobre la modificación del estilo de vida, que los autores concluyen que es la piedra angular del tratamiento de la hipertensión. Las recomendaciones específicas incluyen consejos para perder peso, seguir la dieta DASH (Enfoques dietéticos para detener la hipertensión), reducir el sodio a menos de 1.500 mg por día y aumentar la ingesta de potasio a 3.500 mg por día a través de la ingesta dietética, aumentar la actividad física a un mínimo de 30 minutos de ejercicio tres veces por semana, y limitar el consumo de alcohol a dos bebidas o menos por día para los hombres y uno o menos por día para las mujeres.

Este objetivo de PA más intensivo de menos de 130/80 mm Hg es el mismo para los adultos mayores, a pesar de la sugerencia reciente de que esos objetivos podrían relajarse debido a los riesgos que podría acarrear el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, los adultos mayores se han inscrito en ensayos de tratamiento para bajar la presión arterial, especialmente en el SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) y el ensayo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). El tratamiento antihipertensivo en esos ensayos redujo la morbilidad y la mortalidad por ECV sin aumentar el riesgo de caídas o hipotensión ortostática.

Comentario. En el período de 14 años entre las guías ACC/AHA de 2003 y 2017 para la prevención, evaluación y manejo del aumento de la PA, datos adicionales e importantes ensayos clínicos han contribuido inmensamente a nuestro conocimiento de la salud pública y el efecto individual de alta PA sobre muerte y morbilidad, como cardiopatía isquémica, apoplejía e insuficiencia cardíaca, así como el conocimiento de una reducción adicional significativa tanto en la mortalidad como en la morbilidad con una disminución adicional de la PA elevada más allá de lo recomendado previamente por JNC7.¹

Existe un riesgo gradual y continuo de mayor presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), con un aumento de la ECV alrededor de una PAS de 115 mm Hg y alrededor de una PAD de 75 mm Hg, sin umbral aparente en un amplio rango de edades de 30 años a más de 80 años tanto en mujeres como en hombres.^{2,3} El riesgo de muerte por enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y otras enfermedades vasculares se duplica por cada incremento de 20 mm Hg en la PAS y 10 mm Hg en DBP.

La prevalencia de hipertensión es menor en las mujeres que en los hombres hasta alrededor de la edad de la menopausia (aproximadamente 50 años); sin embargo, la PA es mayor en las etapas posteriores de las mujeres que en los hombres.⁴ Aunque existen recomendaciones especiales para el manejo de la PA durante el embarazo en las nuevas guías, no hay evidencia

de que el umbral de PA para iniciar la medicación antihipertensiva, los objetivos del tratamiento para la reducción o la elección de la medicación antihipertensiva inicial o la combinación de medicamentos para reducir la PA difieran para las mujeres y los hombres.⁵

Los cambios más importantes introducidos por las nuevas directrices 2017 incluyen la categorización revisada de la PA para adultos y cuándo iniciar la medicación para PA, que ahora incorpora la estimación del riesgo de ECV para iniciar el tratamiento.

La nueva categorización de PA define hipertensión como BP > 130 / > 80 mm Hg (bajo JNC7, fue > 140 / > 90 mm Hg). Como tal, ahora se recomienda que la PA elevada se trate con anterioridad con la modificación del estilo de vida y en algunas personas con medicación antihipertensiva con una PA de > 130 / > 80 mm Hg en lugar de > 140 / > 90 mmHg.

El razonamiento detrás de la reducción de la definición de hipertensión (a partir de datos que muestran un riesgo graduado continuo de mayor PAS y PAD con aumento de ECV) es abordar las complicaciones CVD resultantes de una PA relativamente menor al permitir una intervención más temprana para la prevención de ECV.

De acuerdo con los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2011-2014 (NHANES), las nuevas directrices resultan en un gran aumento en la proporción de adultos estadounidenses clasificados como hipertensos. La prevalencia del 46% de hipertensión (PA > 130 / > 80 mm Hg) en adultos de EE. UU. (103 millones) proyectada por las nuevas guías es superior a la prevalencia del 32% (72 millones) definida en JNC7.⁶ Según los datos de NHANES, las nuevas pautas indican que al 36% de la población de EE. UU. (82 millones) debe recomendarse medicación antihipertensiva frente al 34% (78 millones) según las antiguas directrices JNC7.

El pequeño aumento en el porcentaje de adultos estadounidenses recomendados para la medicación antihipertensiva (un aumento del 2% de 4 millones de personas) según las nuevas directrices está limitado por la combinación del

nivel de PA y el riesgo de ECV para guiar el tratamiento con medicación antihipertensiva utilizando el riesgo anual de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) del 10% o más (la calculadora de riesgo de ASCVD se puede encontrar en <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>).

Las nuevas pautas 2017 AHA/ACC están diseñadas para ayudar a las personas a iniciar pasos para controlar su PA a un nivel más bajo a una edad temprana sin un aumento sustancial en el uso de medicamentos antihipertensivos.

Se recomienda la promoción de hábitos óptimos de estilo de vida para las personas con una PA <120/<80 mm Hg, que debe volver a evaluarse anualmente. Terapia no farmacológica, incluida la modificación del estilo de vida, la pérdida de peso con la obtención del peso corporal ideal, si es factible; modificación dietética; y se recomienda una mayor actividad física para personas con PA > 120/> 80 mm Hg, con el objetivo de evitar la necesidad de medicación antihipertensiva o, como mínimo, retrasar el uso de dicha medicación hasta más adelante en la vida.

Aunque a más adultos estadounidenses se les diagnosticará hipertensión y se les recomendará más medicación antihipertensiva según las nuevas directrices, estos pasos deberían salvar vidas y dinero al prevenir la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia renal. La reducción de la presión arterial acumula inequívocamente importantes beneficios para la salud tanto de las mujeres como de los hombres. En más de 40 ensayos aleatorizados y controlados, se ha demostrado que por cada reducción de 10 mmHg en la PAS se produce una reducción aproximada del 20% en los eventos cardiovasculares mayores, una reducción del 17% en la enfermedad coronaria, un 27% menos de ACV, un 28% en reducción de la insuficiencia cardíaca y reducción del 13% de la mortalidad por todas las causas⁷.

Las nuevas pautas deben aumentar la conciencia de PA (la necesidad de conocer su PA), promover una modificación saludable del estilo de vida antes de la necesidad de medicamentos

antihipertensivos y apoyar el inicio de la medicación antihipertensiva a un nivel de PA más adecuado para la prevención de ECV, así como aumentar la intensidad del tratamiento antihipertensivo para adultos con mayor riesgo de ECV.

Howard Hodis, MD

Miembro de la Junta de NAMS

Referencias

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomization trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22): 2103-2116.
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1 25 million people. *Lancet*. 2014; 383(9932): 1899-1911.
3. Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-1913.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10): e146-e603.
5. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2669-2680.
6. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US population impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association high blood pressure guideline [published online ahead of print November 13, 2017]. *Circulation*.
7. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387 (10022):957-967.

Estradiol transdérmico y la progesterona micronizada intermitente vs. placebo para prevenir el desarrollo de síntomas depresivos en la transición a la menopausia y en el período posmenopáusico temprano

En este ensayo clínico aleatorizado que incluyó 172 mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas tempranas, el 32,3% de las mujeres que recibieron placebo desarrollaron síntomas depresivos clínicamente significativos, mientras que el 17,3% de las mujeres que usaron estradiol transdérmico y progesterona micronizada intermitente no lo hicieron.

Si se confirma en futuras investigaciones, los médicos podrían considerar la prescripción de terapia hormonal para mitigar el mayor riesgo de síntomas depresivos clínicamente significativos que acompañan la transición de la menopausia y el período posmenopáusico temprano.

Resumen

Antecedentes. La transición a la menopausia y el período posmenopáusico temprano se asocian con un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de síntomas depresivos clínicamente significativos. Aunque algunos estudios sugieren que la terapia hormonal puede controlar eficazmente la depresión existente durante este tiempo, hasta donde sabemos, no se han realizado estudios que prueben si la terapia hormonal puede prevenir la aparición de síntomas depresivos perimenopáusicos y posmenopáusicos tempranos.

Objetivo. Examinar la eficacia del estradiol transdérmico más la progesterona micronizada intermitente (ET + PMI) para prevenir la aparición de síntomas depresivos entre las mujeres perimenopáusicas iniciales eutímicas y las posmenopáusicas tempranas. Un objetivo secundario fue identificar las características iniciales que predicen los efectos benéficos de humor de TE + PMI.

Diseño. Configuración. Participantes. Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en la Universidad de Carolina del

Norte en Chapel Hill, desde octubre de 2010 a febrero de 2016. Las participantes fueron mujeres eutímicas perimenopáusicas y posmenopáusicas tempranas de la comunidad, de 45 a 60 años.

Intervenciones. Estradiol transdérmico (0,1 mg / d) o placebo transdérmico durante 12 meses. La progesterona micronizada oral (200 mg/día durante 12 días) también se administró cada 3 meses a las mujeres que recibieron TE activo, y se administraron píldoras de placebo idénticas a las mujeres que recibieron placebo.

Principales medidas de resultado. Puntuaciones en el Centro de Estudios Epidemiológicos-Escala de Depresión (CES-D), evaluadas al inicio y meses 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 después de la aleatorización, y la incidencia de síntomas depresivos clínicamente significativos, definido todo esto como un puntaje CES-D de al menos 16.

Resultados. De 172 participantes, 130 eran blancas (76%) y 70 eran afroamericanas (19%), con un ingreso familiar promedio de \$ 50.000 a \$ 79.999. La edad promedio fue de 51 años, y 43 desarrollaron síntomas depresivos clínicamente significativos. Las mujeres asignadas a placebo fueron más propensas que las asignadas a TE + PMI a puntuar al menos 16 en el CES-D al menos una vez durante la fase de intervención (32,3% vs. 17,3%; odds ratio [OR], 2,5; IC 95%, 1,1-5,7; P = .03) y tuvieron una puntuación promedio de CES-D más alta durante el período de intervención (P = .03). La etapa reproductiva basal moderó el efecto del tratamiento (β , -1,97; SEM, 0,80; P para la interacción = .03) de modo que los beneficios del TE + PMI frente al placebo fueron evidentes entre las mujeres en la transición temprana a la menopausia (β , -4,2 ; SEM, 1,2; P <.001) pero no en la transición tardía de la menopausia (β , -0,9; SEM, 0,3; P = .23) o entre mujeres

posmenopáusicas (β , -0,3; SEM, 1,1; P = .92). Los eventos de vida estresantes en los 6 meses anteriores a la inscripción también moderaron el efecto del tratamiento en la puntuación media CES-D de modo que los beneficios del TE + PMI aumentaban con un mayor número de eventos (β , 1,22; SEM, 0,40; P = .003). Los niveles basales de estradiol, los síntomas vasomotores basales, los antecedentes de

depresión y los antecedentes de abuso no moderaron los efectos del tratamiento.

Conclusiones. Doce meses de TE + PMI fueron más efectivos que el placebo en la prevención del desarrollo de síntomas depresivos clínicamente significativos entre las mujeres inicialmente eutímicas perimenopáusicas y las posmenopáusicas tempranas.

Menopausia y terapia hormonal posmenopáusica y riesgo de pérdida auditiva

Los autores de este estudio publicado en *Menopause* plantearon que la menopausia puede ser un factor de riesgo para la pérdida de audición. La terapia hormonal posmenopáusica (TH) se ha propuesto para disminuir la disminución auditiva. Sin embargo, no hay grandes estudios prospectivos. Se tomó en consideración estos datos y se buscó examinar prospectivamente las relaciones independientes entre la menopausia y la TH posmenopáusica y el riesgo de pérdida auditiva autoinformada.

Se trató de una investigación de cohorte prospectivo entre 80.972 mujeres en el Estudio de Salud de Enfermeras II, edad basal de 27 a 44 años, seguido de 1991 a 2013. La información básica y actualizada se obtuvo a partir de cuestionarios bienales detallados y validados. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para examinar asociaciones independientes entre el estado menopáusico y la TH posmenopáusica y el riesgo de pérdida auditiva.

Los resultados expresaron que después de 1.410.928 años-persona de seguimiento, se reportaron 18.558 casos de pérdida auditiva. No hubo una asociación global significativa entre el estado de la menopausia, natural o quirúrgico, y el riesgo de pérdida auditiva. La edad

avanzada en la menopausia natural se asoció con un mayor riesgo. El riesgo relativo ajustado multivariable de pérdida auditiva entre las mujeres que sufrieron menopausia natural a la edad de 50 años y más en comparación con las personas menores de 50 años fue de 1,10 (intervalo de confianza del 95% [IC] 1,03, 1,17). Entre las mujeres posmenopáusicas, la TH oral (terapia con estrógenos o terapia con estrógenos más progesterona) se asoció con un mayor riesgo de pérdida auditiva y una mayor duración del uso se asoció con un mayor riesgo (tendencia $P < 0,001$). En comparación con las mujeres que nunca usaron TH, el riesgo relativo ajustado multivariable de pérdida auditiva entre las mujeres que usaron TH oral durante 5 a 9,9 años fue 1,15 (IC 95% 1,06, 1,24) y durante 10 o más años fue 1,21 (IC del 95%: 1,07, 1,37).

A raíz de estas observaciones se concluyó que la mayor edad de la menopausia y la mayor duración de la TH posmenopáusica se asocian con un mayor riesgo de pérdida de audición.

Referencias

Sharon C, Eliassen H, et al. Menopause and postmenopausal hormone therapy and risk of hearing loss. *Menopause*, May 8, 2017.

¿Hasta cuándo la TH?

Una mujer de 83 años se presenta a la evaluación porque su ginecólogo anterior se retiró. Tiene antecedentes médicos notables solo para la hipertensión y una histerectomía abdominal y salpingooforectomía bilateral por motivos benignos a la edad de 28 años. Desde entonces, ha seguido la terapia con estrógenos orales (ET) para los bochornos persistentes. Ella insiste en que quiere continuar con la terapia hormonal (TH). ¿Cómo la aconsejas?

Este caso representa un desafío común al que se enfrentan los médicos: cuándo y cómo debe interrumpirse la TH. La terapia hormonal generalmente se inicia alrededor de la transición a la menopausia para el tratamiento de síntomas vasomotores molestos (SVM). También se usa para la prevención de la osteoporosis. Aunque antes se pensaba que los SVM eran un fenómeno a corto plazo, los datos ahora sugieren que la duración media de los SVM de moderados a graves oscila entre 7 y 9 años, y aproximadamente el 30% de las mujeres experimentan SVM durante una década o más.^{1,2}

Cuando se trata del uso prolongado de la TH, las preocupaciones de seguridad —principalmente relacionadas con el riesgo de cáncer de mama y enfermedades cardiovasculares— son la principal consideración. En el estudio Women's Health Initiative (WHI) en el que las mujeres con útero recibieron una combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) y mujeres que habían sido sometidas a una histerectomía recibieron EEC solo, el riesgo de enfermedad coronaria no aumentó en las mujeres que iniciaron EEC o EEC más AMP en sus 50 años, pero aumentó en las que iniciaron la TH en sus 70.³ En términos de riesgo de cáncer de mama, las mujeres con EEC solo (mediana de duración, 7,2 años) tenían un riesgo limitado, pero las mujeres EEC + AMP (duración mediana, 5,6 años) tuvieron un riesgo moderadamente aumentado.

El Nurse's Health Study mostró un mayor riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado (más de 15 años) de TE, que consistía principalmente en EEC.⁴ Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos que brinden información sobre los riesgos y beneficios de la TH en mujeres al comenzar la terapia en el momento de la menopausia y continuar a largo plazo.

En última instancia, la decisión de detener la TH se reduce a una evaluación del balance de riesgo a beneficio para la mujer individual, teniendo en cuenta las preferencias de la mujer y el uso de un enfoque de toma de decisiones compartida. Debido al riesgo elevado de cáncer de mama asociado con EEC más AMP, la relación riesgo-beneficio parece ser más favorable en mujeres que se han sometido a una histerectomía y solo requieren TE.

En ausencia de datos de ensayos clínicos, un enfoque razonable basado en la opinión de expertos es considerar disminuir lentamente la dosis de TH varios años después de iniciar la terapia, con la tranquilidad de que la mujer puede reanudar la dosis más alta de TH sin la necesidad de una visita al consultorio, a no ser que se ocasionaran síntomas molestos recurrentes^{5,6}. Esta técnica se puede continuar hasta que la mujer reciba TH a dosis bajas o ultrabajas (estradiol oral 0,5 mg, CEE 0,3 mg o estradiol transdérmico 0,014-0,025 mg). Si la mujer permanece asintomática con esta dosis baja, puede estar dispuesta a tratar de detener la TH.⁶

¿Cuál es la mejor manera de detener la TH? No hay datos claros que sugieran que una forma es mejor que otra: detener la TH abruptamente, «fríamente» frente a disminuir y descontinuar. Lo que está claro es que la mayoría de las mujeres (50% a más del 90%) experimentarán SVM recurrente al suspender la TH.^{4,7,8}

En un estudio, un médico que brindaba asesoramiento para detener la TH se asoció con la

interrupción exitosa de la TH.⁸ Los factores asociados con la incapacidad para detener la TH incluyeron dificultades para dormir, cambios de humor o depresión después de dejar de fumar. En cuanto a las estrategias utilizadas para manejar los síntomas, aprender a «lidiar con ello» se asoció más fuertemente con la interrupción exitosa de la TH.

Es importante señalar que las mujeres a menudo buscan medios no hormonales para aliviar los SVM después de suspender la TH. Un estudio reciente indica que casi el 90% de las mujeres ensayan una o más hierbas después de la suspensión.

Algunas mujeres, sin embargo, pueden querer continuar a largo plazo por una serie de razones, incluida la protección ósea (particularmente las mujeres con mayor riesgo de osteoporosis –las mujeres delgadas y las que tienen antecedentes familiares de osteoporosis–) y los beneficios percibidos de la calidad de vida.^{3,5}

Debido a que la Sociedad Estadounidense de Geriátrica incluyó la TH sistémica en una lista de medicamentos que deben usarse con precaución, los proveedores que prescriben TH para mujeres mayores de 65 años pueden haber recibido notificaciones que niegan el reembolso por estas terapias. En respuesta, tanto el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos como la Sociedad Norteamericana de Menopausia han recomendado que la edad de uso no sea el único criterio para suspender la TH.^{9,10}

Si la TH se prolonga a largo plazo, además de utilizar la menor dosis necesaria para el tratamiento de los síntomas o para alcanzar los objetivos del tratamiento, una preparación transdérmica puede tener ventajas de seguridad sobre la oral.¹¹ Los datos observacionales sugieren que, a diferencia de los estrógenos orales, el tromboembolismo no aumenta con la administración transdérmica, y el riesgo de accidente cerebrovascular no parece ser elevado con el estradiol transdérmico en dosis de 0,05 mg al día o menos^{5,6}. Por lo tanto, las preparaciones transdérmicas de estrógenos pueden preferirse a las orales, especialmente en mujeres obesas y que tienen un mayor riesgo inicial de tromboembolismo venoso y posiblemente en aquellas que usan TH a largo plazo.

Si una mujer suspende exitosamente la TH, se sugiere monitorear para los síntomas genitourinarios que sugieran el síndrome de la menopausia (sequedad e irritación vaginal, dispareunia, frecuencia y urgencia urinaria e infecciones del tracto urinario), con tratamiento con dosis bajas de estrógenos vaginales, según corresponda.

La TE vaginal a dosis bajas no está asociada con efectos adversos a largo plazo, aunque no existen datos de seguridad de los ensayos clínicos más allá de un año.^{4,5} Cualquier mujer con útero que experimente sangrado vaginal en TE vaginal sistémica o en dosis bajas requiere evaluación endometrial. El monitoreo de la densidad mineral ósea después de la interrupción de la TH también puede estar indicado, particularmente en mujeres con mayor riesgo de osteoporosis.

En el caso de esta mujer en particular, ella es saludable e indica una fuerte preferencia para permanecer en TH. Además, ha tenido una histerectomía y está usando estrógeno sin un progestágeno, que se asocia con un perfil de seguridad más favorable.

Después de una revisión de los riesgos y beneficios de la TH en su situación particular, recomendaría que la transición consistiera en una preparación de estrógenos transdérmicos en la dosis más baja necesaria para el alivio de los síntomas, con el objetivo de reducir lentamente la dosis según lo tolerado, hasta que esté la TH en niveles de dosis baja o ultrabaja. También sugeriría una revisión anual de sus necesidades presentes de TH en el contexto de su estado de salud actual y con respecto a cualquier nueva información disponible sobre el balance de riesgo a beneficio de TH que podría afectar la toma de decisiones en su caso.

Referencias

1. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9): 924-932.
2. 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(4):531-539.
3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-1368.
 4. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166(9): 1027-1032.
 5. Faubion SS, Kaunitz AM. Stopping systemic menopausal hormone therapy: why, when and how. *Maturitas.* 2016;89:3-4.
 6. Kaunitz AM, Manson JE. Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):859-876.
 7. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C, Glazer C, et al. Use and perceived efficacy of complementary and alternative medicines after discontinuation of hormone therapy: a nested United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening cohort study. *Menopause.* 2015;22(4):384-390.
 8. Newton KM, Reed SD, Nekhlyudov L, et al. Factors associated with successful discontinuation of hormone therapy. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(5): 382-388.
 9. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1): 202-216.
 10. Gass ML, Maki PM, Shifren JL, et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause.* 2015;22(7):685-686.
 11. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4012-4020.

Stephanie S Faubion, MD,
FACP, NCMP, IF
Director, Executive
and International Medicine
Director, Office of Women's
Health
Division of General Internal
Medicine
Mayo Clinic

Conflicto de intereses

La Dra. Faubion reporta ser consultor de Mithra.

Manejo de SVM y trastornos Cognitivos

Una mujer de unos 40 años se presenta con cambios de humor más pronunciados desde que comenzó a tener bochornos molestos, sudores nocturnos e insomnio. Ella tuvo una histerectomía parcial hace varios años. Se le han recetado estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos. También se le han recetado medicamentos para tratar su hipertensión e hiperlipidemia. Hay antecedentes familiares de una rara enfermedad cardíaca.

¿Cuáles son sus recomendaciones para tratar los cambios de humor más pronunciados y los síntomas vasomotores molestos?

La evaluación y el manejo de las pacientes con menopausia compleja con múltiples trastornos médicos y cognitivos es una tarea desafiante y requiere un enfoque de equipo multidisciplinario para ayudar a separar estos diagnósticos y monitorear la respuesta al tratamiento. Para esta mujer con una combinación de síntomas vasomotores graves (SVM) de inicio reciente, sudores nocturnos y cambios de humor, sería útil una evaluación actualizada del estado de su trastorno bipolar por parte de su psiquiatra.

Asumiendo que el trastorno bipolar se ha mantenido estable con la medicación, el tratamiento de los SVM en esta mujer sería el siguiente paso práctico. La paciente no es una buena candidata para el tratamiento no hormonal de los sofocos con paroxetina porque ya está tomando estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos.¹

Tampoco es la candidata ideal para la terapia estrogénica (TE), debido a sus otros problemas médicos de hipertensión e hiperlipidemia. La terapia con estrógenos podría exacerbar su hiperlipidemia y aumentar sus niveles de triglicéridos.²

Además, su hipertensión puede empeorar si el estrógeno aumenta la producción de

angiotensinógeno en el hígado, dando como resultado una actividad estimulada en la actividad renina-angiotensina.³

Se debe obtener información más detallada sobre su historial familiar de enfermedad cardíaca «rara». Si la paciente no se ve afectada por esta condición, entonces se puede considerar TE.

La ruta más segura de administración de estrógenos, teniendo en cuenta estas preocupaciones, es un parche de estradiol transdérmico en dosis bajas que administra 0,0375 mg por día. Este modo de administración evita el efecto de primer paso y reduciría el efecto del estrógeno sobre el metabolismo hepático y los cambios en los lípidos.⁴ También minimizaría los cambios en el sistema de coagulación.

Si se usa estrógeno transdérmico, una monitorización estrecha de su respuesta con un diario de síntomas del calendario puede ser útil para documentar los cambios de humor y la actividad vasomotora.

Se le debe decir a la paciente que no espere una mejora en el SVM hasta al menos 8 a 12 semanas de TE. Afortunadamente para esta paciente, el uso de un progestágeno concomitante no está indicado porque ha tenido una histerectomía. Esto reduce la probabilidad de cualquier efecto de la progestina en sus alteraciones del estado de ánimo.

Debe desarrollarse una relación de trabajo con su médico de atención primaria y su psiquiatra para controlar su respuesta al tratamiento y los efectos adversos relacionados con su trastorno bipolar, hipertensión e hiperlipidemia. Las pacientes con trastornos médicos complejos se manejan mejor con un enfoque de equipo multidisciplinario.

Referencias

1. Pinkerton JV, Joffe H, Kazempour K, Mekonnen H, Bhaskar S, Lippman J. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2015;22(1):50-58.
2. Zorilla E, Hulse J, Hernandez A, et al. Severe endogenous hypertriglyceridemia during treatment with estrogens and oral contraceptives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1968;22:755-760.
3. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derx FH, Kürzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation*. 1997;95(1): 39-45.
4. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1615-1620.
5. Canonico M, Scarabin PY. Oral versus transdermal estrogens and venous thromboembolism in postmenopausal women: what is new since 2003? *Menopause*. 2016;23(6): 587-588.
6. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SC. The premenstrual syndrome. Effects of "medical ovariectomy." *N Engl J Med*. 1984; 311(21):1345-1349.

James H Liu, MD, NCMP
Arthur H. Bill Professor and Chair
Department of Obstetrics
and Gynecology
University Hospitals Case
Medical Center
MacDonald Women's Hospital
Department of Reproductive
Biology
Case Western Reserve University
School of Medicine
Cleveland, Ohio

Conflicto de intereses

El Dr. Liu informa que Consultant/Advisory Board or Honoraria: Allergan, Bayer, Ferring; Research Grants: AbbVie. Todos los fondos pagados a la Institución.

Bajo peso y densidad mineral ósea

Tengo una paciente de 48 años que tiene un trastorno alimentario de larga data. Su índice de masa corporal (IMC) es de 15,9, pero en general es saludable. La remití a DXA para determinar cualquier posible riesgo para sus huesos debido a su bajo índice de masa corporal. Su puntaje T fue -2,7. Es evidente que su trastorno alimentario afecta adversamente sus huesos, pero ¿cómo se puede tratar para detener el deterioro y evitar la fractura a corto plazo? ¿Y podemos hacer algo a largo plazo para ayudar con su trastorno alimentario?

El tratamiento de los pacientes con baja densidad mineral ósea (DMO) en el contexto de un trastorno alimentario suele ser una propuesta difícil. Por muchas razones, la densidad ósea puede ser más baja y el riesgo de fractura mayor en mujeres con anorexia nerviosa en comparación con mujeres de la misma etnia de igual edad.¹⁻³

En primer lugar, la aparición de trastornos alimentarios a menudo es más temprana y, por lo tanto, puede afectar el logro de la densidad ósea máxima, que generalmente se alcanza entre los 20 y los 25 años de edad. La reducción en la ingesta nutricional, la pérdida de producción endógena de estrógenos (si las mujeres tienen amenorrea secundaria) y las alteraciones en la actividad física pueden tener efectos nocivos sobre la DMO.

Además, la anorexia nerviosa se asocia con hipercortisolismo endógeno que puede afectar negativamente a la función de los osteoblastos (formación ósea). De manera similar, los déficits nutricionales severos resultan en una deficiencia de la hormona de crecimiento que, a su vez, puede conducir a una reducción en la DMO y la resistencia ósea. Es de interés que la disminución de la densidad ósea parece ser menos grave en pacientes con bulimia, por lo que los pacientes con anorexia merecen una atención especial.

Por razones poco claras, la pérdida de densidad ósea asociada con trastornos alimentarios graves puede no ser reversible, incluso con la restauración de un IMC normal, un retorno a una ingesta nutricional normal y la reanudación de la secreción de estrógenos endógenos (o el uso de estrógenos exógenos por vía oral anticonceptivos).

Las mujeres con desórdenes alimentarios pueden tener bajos Z-score a lo largo de la vida posterior. Por lo tanto, los trastornos alimenticios durante la adolescencia o la vida adulta joven pueden conllevar riesgo de fractura durante un período prolongado de tiempo. En la mujer descrita anteriormente, la alteración de la alimentación es de larga data en la edad adulta más tarde y, por lo tanto, puede tener un mayor efecto sobre la salud ósea.

Obviamente, es importante optimizar la salud en términos de tratamiento de la condición psiquiátrica subyacente, y haciendo todo lo que es razonable para mejorar su estado nutricional.

Son esenciales los complementos de calcio a una dosis de 500 mg por día. En algunos casos, se mide un calcio de orina de 24 horas para determinar si el paciente tiene una absorción de calcio adecuada, en la que un bajo nivel de calcio excretado refleja una bajo nivel de calcio absorbido.

Además, los suplementos de vitamina D son casi universalmente necesarios. Es obligatoria la medida del de 25-hidroxivitamina D para determinar el grado de insuficiencia o deficiencia de vitamina D. No es poco común que se necesite dosificación farmacológica suplementaria (p. ej., ergocalciferol, 50.000 IU semanales) para restaurar un nivel normal de vitamina D.

En lo que se refiere a la intervención farmacológica, los datos para apoyar cualquier modalidad de tratamiento son limitados.^{4,5} Como se señaló, el efecto de los estrógenos (y presumiblemente moduladores selectivos del receptor de estrógeno) es variable, aunque algunas de

las pacientes mejoran en términos de DMO. Además, los efectos del estrógeno pueden ser mayores en mujeres más jóvenes.

Los bisfosfonatos son otra opción, pero en mi experiencia la respuesta de densidad ósea ha sido mínima, incluso con administración concomitante de estrógeno. Por otra parte, hay un poco de temor a suministrar bisfosfonato a las mujeres premenopáusicas, y no hay orientación clara en cuanto a la duración de la terapia o a tener un objetivo terapéutico en cuyo punto uno podría dejar el tratamiento.

Trastornos de la alimentación, como se ve con esta mujer, son con frecuencia problemas de por vida. Complicaciones a largo plazo, como osteonecrosis de la mandíbula y fractura atípica de cadera, complican las decisiones en cuanto a duración del tratamiento.

Tratamientos con denosumab, un inhibidor de RANKL, incluyen un solo reporte de caso mostrando una DMO mejorada en una mujer de 29 años.⁶ Agentes anabólicos como teriparatida también han demostrado un beneficio en términos de DMO en los informes de casos.⁷

Uno debe considerar estos agentes con precaución, porque la interrupción del denosumab o la teriparatida produce un aumento rápido del metabolismo del hueso y pérdida de DMO a menos que se ponga en curso una terapia antirresortiva (p. ej., bisfosfonato).

Por lo tanto, mi enfoque ha sido enfatizar cuidado psiquiátrico continuo; monitorear parámetros nutricionales, incluido calcio y vitamina D; y para aquellas mujeres en quienes la DMO sigue disminuyendo, agregar estrógeno reemplazo y tal vez terapia con bisfosfonato para estabilizar la DMO. Monitorear la DMO cada dos años es esencial, aunque la mujer esté o no esté en un tratamiento sobre hueso.

Referencias

1. Robinson L, Micali N, Misra M. Eating disorders and bone metabolism in women. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):488-496.
2. Baskaran C, Misra M, Klibanski A. Effects of anorexia nervosa on the endocrine system. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017;14(3):302-311.
3. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and its associated endocrinopathy in young people. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):147-157.
4. Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. Pharmacological treatment options for low bone mineral density and secondary osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *J Psychosom Res*. 2017;98:87-97.
5. Howgate DJ, Graham SM, Leonidou A, Korres N, Tsiridis E, Tsapakis E. Bone metabolism in anorexia nervosa: molecular pathways and current Treatment modalities. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):407-421.
6. Jamieson A, Pelosi AJ. Use of denosumab in a patient with chronic anorexia nervosa and osteoporosis. *Am J Med*. 2016;129(2):e47.
7. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, et al. Teriparatide increases bone formation and bone mineral density in adult women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1322-1329.

Alan C Dalkin, MD
Vice Chairman, Department of Medicine
Harrison Distinguished Teaching Professorship
University of Virginia
Charlottesville, Virginia

Conflicto de intereses

El Dr. Dalkin no reporta relaciones comerciales relevantes.

Vacunas contra Herpes Zoster en mujeres de edad mayor

Una mujer de 67 años que recibió la vacuna Zostavax (Zoster Vaccine Live) a los 60 años de edad pregunta si debería recibir la nueva vacuna para el herpes zoster (Shingrix). ¿Qué es esta nueva vacuna y cuáles son las diferencias entre esta y la Zostavax? ¿Debería ella recibirla? ¿Por qué?

El 20 de octubre de 2017, fue aprobada por la FDA Shingrix, una segunda vacuna más efectiva para la prevención del herpes zoster (HZ) en adultos mayores de 50 años. Menos de una semana después, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) ha recomendado: 1) que se prefiera Shingrix sobre Zostavax; 2) por primera vez, la vacunación de adultos de 50 a 59 años; y 3) la vacunación de adultos previamente vacunados.¹

El herpes zoster es un dermatoma doloroso. Consiste en una erupción vesicular unilateral que es el resultado de la reactivación del virus varicela zoster latente (VZV) en la raíz dorsal o en los ganglios del nervio craneal.² El herpes zoster es común, con más de un millón casos por año en EE. UU.. Una de cada tres personas lo irá a desarrollar a lo largo de su vida; típicamente décadas después de la infección primaria.

El herpes zoster es más común con el avance de la edad, debido a la inmunosenescencia relacionada con la edad y en personas con alteración de la inmunidad mediada por células debido a condiciones médicas (es decir, trastornos linfoproliferativos) o por causa de medicamentos (esteroides).²

La incidencia general de HZ es de 2,0 a 4,6 casos por 1.000 personas al año; pero en personas mayores de 80 años, la prevalencia aumenta a 12,8 por 1.000 personas al año.³

Una de las complicaciones más notables de HZ es la neuralgia postherpética, la cual también aumenta con la edad avanzada.^{4,5}

Hasta la aprobación de Shingrix, la Zostavax, vacuna HZ atenuada de una dosis única, viva, fue la única vacuna aprobada para la prevención de HZ y era la vacuna estándar. Zostavax fue aprobada para la prevención de HZ y sus complicaciones en adultos mayores de 60 años, incluidos aquellos con condiciones médicas crónicas; sin embargo, el embarazo, la inmunodeficiencia y los esteroides crónicos son contraindicaciones para Zostavax.⁶

El ensayo The Shingles Prevention Trial que condujo a la aprobación de la vacuna demostró una eficacia agrupada de la vacuna del 51% para la prevención de HZ y 66,5% para la prevención de la neuralgia postherpética.^{7,8} No obstante, la eficacia de la vacuna disminuyó con el aumento de la edad;⁸ en participantes de 70 a 79 años, la eficacia de la vacuna fue del 41% y se redujo a 18% en adultos mayores de 80 años.

En 2008, el ACIP recomendó Zostavax para todos los adultos de 60 años en adelante. Y en 2011, la FDA expandió la aprobación de Zostavax al incluir adultos de 50 a 59 años con base en un estudio de eficacia en este grupo edad más joven; pero el ACIP se negó a cambiar sus recomendaciones para incluir estos adultos jóvenes.⁹

El ACIP revisó la totalidad de los datos en 2011, 2013 y 2014 y concluyó que la vacunación en adultos jóvenes era poco probable que proporcionara protección a las personas que tienen el mayor riesgo de HZ y sus complicaciones, y que además no fue rentable.⁹

Según las estimaciones actuales, el 31% de los adultos estadounidenses mayores de 60 años han sido vacunados para HZ con la vacuna Zostavax.¹⁰

Shingrix es una subunidad recombinante de vacuna no viva que consiste en la glicoproteína VZV E (gE) antígeno.¹¹ Shingrix induce fuer-

tes respuestas inmunitarias específicas de glicoproteína E, incluidas las respuestas de células T CD4 + que son conservadas con la edad.¹² Shingrix es administrada en dos dosis, con la segunda dosis 60 días después de la primera.

La aprobación de Shingrix se basó en dos estudios grandes, aleatorizados, controlados con placebo, ciegos; estudios de eficacia multicéntricos con más de 29.000 participantes. En ZOE-50, un estudio de adultos de 50 años en adelante, la eficacia global de la vacuna fue 97,2%.¹³ En ZOE-70, un estudio en adultos de 70 años o más, la eficacia de la vacuna fue del 89,8%.¹⁴

En un análisis conjunto, la eficacia de la vacuna Shingrix fue 91,3%,¹¹ en marcado contraste con el 51% de eficacia de Zostavax.⁸ La eficacia de Shingrix fue similar en todos los grupos de edad. En participantes de 70 a 79 años, la eficacia fue 91,3%, y en participantes mayores de 80 años, 91,4%.¹¹ Esto está en contraste con los ensayos de Zostavax que demostraron rápida disminución de la eficacia con el avance de la edad: 64% en adultos de 60 a 69 años, 41% en adultos de 70 a 79 años, y solo el 18% en adultos de 80 años o más.⁸ Shingrix es más efectiva que Zostavax, especialmente en mayores.

No hubo preocupaciones significativas de seguridad en los ensayos de Shingrix. El sitio de inyección y las reacciones sistémicas fueron más comunes en los receptores de la vacuna que en los de placebo (74,1% comparado con 9,9%),¹⁴ pero fueron de intensidad leve a moderada, transitorias, y no aumentaron después de la segunda dosis

Menos de una semana después de la aprobación de Shingrix por la FDA, el ACIP votó a favor de recomendar Shingrix a personas de 50 años en adelante, incluidos los adultos previamente vacunados con Zostavax.¹ El ACIP también votó por recomendar Shingrix preferentemente a Zostavax debido a la eficacia sustancialmente mayor de la vacuna en todos los grupos de edad, especialmente en los ancianos, y la evidencia de que la eficacia de la vacuna disminuye más lentamente con el paso del tiempo.

El CDC generalmente adopta las recomendaciones del ACIP. Por lo tanto, es probable que las recomendaciones de Shingrix para adultos mayores de 50 años o más se convertirán en política y parte del cronograma de inmunización a principios de 2018.

Esta mujer de 67 años es una candidata apropiada para Shingrix. Con base en las recomendaciones del ACIP, ella debería recibir esta vacuna a pesar de que fue vacunada con Zostavax a los 60 años.

Referencias

1. Center for Disease Control and Prevention. *Shingles (Herpes Zoster): Vaccination*. www.cdc.gov/shingles/vaccination.html. Updated October 27, 2017.
2. Cohen JI. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255-263.
3. Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis*. 2015;15:502.
4. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833.
5. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1341-1349. Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(2):255.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017*. www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule-bw.pdf. Accessed November 28, 2017.
7. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):71-84.
8. Zostavax [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2006.
9. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR; Centers for Disease Control and

- Prevention (CDC). Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(33):729-731.
10. Williams WW, Lu P, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations—United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017;66(11):1-28.
 11. Shingrix [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2017.
 12. Dorrington MG, Bowdish DM. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front Immunol* 2013;4:171.
 13. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087-2096.
 14. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019-1032.

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

Conflicto de intereses

La Dra. Larkin reporta ser Ad Board Participant, Promotional Speaker: Valeant; Ad Board Participant: AMAG.

Índice de artículos volumen 23

	Pág.	Número
EDITORIAL		
La tecnología en la salud y la enfermedad	6	1
Peso y longevidad	68	2
Día Mundial de la Menopausia	6	3
Toma de decisiones con base en estudios recientes	6	4
ARTICULO DE INVESTIGACION		
Manejo quirúrgico del prolapso de la cúpula vaginal utilizando mallas de polipropileno y el abordaje por vía vaginal con la fijación bilateral al ligamento sacroespinoso	70	2
Asociación entre la ansiedad y el deterioro severo de la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas: análisis de un estudio multicéntrico de corte transversal latinoamericano	79	2
ARTÍCULO DE REVISION		
Endocrinología del embarazo y el trabajo de parto	8	1
Dispareunia en menopausia	94	2
Hiperplasia suprarrenal congénita: Deficiencia de 21a-hidroxilasa. A propósito de un caso	8	3
Síndrome de insensibilidad a andrógenos	8	4
ACTUALIDAD INMEDIATA		
Genética y enfermedad de Alzheimer	26	1
Riesgos del cáncer de mama, ovario y contralateral para las portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2	103	2
Posición NAMS 2017. Parte I La declaración de posición de terapia hormonal de 2017 de The North American Society de la Menopausia	19	3
Declaración de posición de la terapia hormonal NAMS 2017	44	3
La terapia hormonal tiene muchos efectos favorables en las mujeres recientemente menopáusicas. Hallazgos iniciales del estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)	46	3
USPSTF busca comentarios sobre el proyecto de recomendación con respecto a la terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones crónicas	48	3

Terapia hormonal para la prevención primaria de condiciones crónicas en mujeres posmenopáusicas. Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. Declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. USPSTF

21 4

MENOPAUSIA AL DÍA

Insuficiencia ovárica prematura

31 1

Menopausia y aumento de peso

33 1

Evaluación de factores de riesgo cardiovascular

35 1

Miomatosis, menopausia y TH

39 1

Acné en la edad mediana

41 1

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

44 1

Neoplasia intraepitelial de cervix

47 1

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

49 1

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

50 1

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

51 1

Función autonómica cardíaca y sofocos entre mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

52 1

Pérdida intencional de peso y riesgo de cáncer endometrial

53 1

Morbilidad psiquiátrica en mujeres perimenopáusicas

54 1

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

55 1

¿Puede una dieta que imita el ayuno volver atrás el reloj?

105 2

Migraña y estrógenos

50 3

Insuficiencia ovárica prematura (IOP)

52 3

Uso de testosterona

55 3

Citología. Virus del papiloma

57 3

Síndrome genitourinario menopáusico

60 3

	Pág.	Número
Densidad Mamaria. Imágenes diagnósticas	63	3
No se encontró un vínculo entre la terapia hormonal y las tasas de mortalidad por todas las causas o por causas específicas en Women Health Initiative. WHI 18 años después A pesar de la tendencia a la reducción de la mortalidad en mujeres más jóvenes que recibieron terapia hormonal, los hallazgos no respaldan su uso en la prevención de enfermedades crónicas	38	4
Las directrices revisadas de ACC/AHA categorizan a muchas más mujeres de mediana edad con presión arterial alta. Establecen umbrales más bajos incluso para las personas mayores para las que anteriormente se había pensado que el tratamiento intensivo era demasiado arriesgado	41	4

PERLAS

Obesidad osteosarcopénica: prevalencia y relación con la fragilidad y el rendimiento físico en mujeres de mediana edad y mayores	109	2
Relación entre la ingesta de frutas y hortalizas y el riesgo de síndrome metabólico y sus trastornos en las mujeres coreanas según el estado de la menopausia	110	2
Opinión del Comité 698: terapia hormonal en la insuficiencia ovárica primaria	111	2
UK, guía clínica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis	112	2
El efecto de la alta dosis de suplementos de vitamina D en la función muscular y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. Un ensayo controlado aleatorio	113	2
La seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento fraccionario de láser de CO2 en las mujeres que sufren de síndrome genitourinario de la menopausia	114	2
Fibrilación auricular y riesgo de fractura de cadera: un análisis poblacional de 113.600 individuos	115	2
Sueño durante la transición menopáusica: un seguimiento de seis años	116	2
Duración de los años reproductivos y el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en las mujeres de edad avanzada: datos de la Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición	117	2
Ingesta de vegetales y frutas y hospitalizaciones relacionadas con la fractura: un estudio prospectivo de mujeres mayores	118	2
El retraso en el comienzo del estrógeno se asocia con menor densidad mineral ósea en el síndrome de Turner	119	2
Factores de reproducción e incidencia de la insuficiencia cardíaca en el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI)	120	2
Patrón dietético bajo en grasa y enfermedad cardiovascular: resultados del ensayo controlado aleatorio del Women's Health Initiative	121	2

	Pág.	Número
Evaluación del patrón de dieta y aumento de peso en mujeres posmenopáusicas inscritas en el Estudio Observacional del Women's Health Initiative	122	2
Impacto de la salpingo-ooforectomía que reduce el riesgo en mujeres premenopáusicas	123	2
Nueva guía sobre el manejo de los síntomas de la menopausia en sobrevivientes de cáncer de mama	67	3
Estradiol transdérmico y la progesterona micronizada intermitente vs. placebo para prevenir el desarrollo de síntomas depresivos en la transición a la menopausia y en el período posmenopáusico temprano	44	4
Menopausia y terapia hormonal posmenopáusica y riesgo de pérdida auditiva	46	4
 CASOS DE INTERÉS		
¿Hasta cuándo la TH?	47	4
Vacunas contra Herpes Zoster en mujeres de edad mayor	54	4
Manejo de SVM y trastornos Cognitivos	50	4
Bajo peso y densidad mineral ósea	52	4
Vacunas contra Herpes Zoster en mujeres de edad mayor	54	4

Índice de autores

	Pág.	Número		Pág.	Número
Alejandra Vélez	8	3	José A. Hernández-Bueno	79	2
Alejandro González-Luna	79	2	Juan E. Blümel	79	2
Álvaro Monterrosa	79	2	Karoline B. Kuchenbaecker	103	2
Andrés Calle	79	2	Kelly - Anne Phillips	103	2
Antonis C. Antoniou	103	2	Konstantinos Tserotas	79	2
Ascanio Bencosme	79	2	Lisa LarkinFACP	54	4
Astrid Paola Cuervo M.	8	4	Luz M. Bravo	79	2
Daniel Flores	79	2	Mabel Martino	79	2
Daniel R. Barnes	103	2	Manson JEAragaki AKRossouw JE	38	4
David E. Goldgar	103	2	María C. Zúñiga	79	2
Desiree Mostajo	79	2	María S. Vallejo	79	2
Douglas F. Easton	103	2	María T. Espinoza	79	2
Edward Mezones-Holguín	79	2	Marie-José Roos-Blom	103	2
Eliana Ojeda	79	2	Mary Beth Terry	103	2
Flora E. van Leeuwen	103	2	Matti A. Rookus	103	2
Frank José Ospina Morales	6	3	Nadine Andrieu	103	2
Franklin José Espitia De La Hoz	70	2	Peter Chedraui	79	2
Germán Barón	79	2	Roger L. Milne	103	2
Gustavo Gómez Tabares	8	4	Sara Guevara	94	2
Gustavo Gómez Tabares	6	1	Sarah Jarvis	103	2
Gustavo Gómez Tabares	68	2	Selva Lima	79	2
Gustavo Gómez Tabares	8	1	Silvina Witis	79	2
Gustavo Gómez Tabares	8	3	Stephanie S Faubion	47	4
Gustavo Gómez Tabares	94	2	James H LiuNCMP	50	4
Gustavo Gómez	79	2	Alan C Dalkin	52	4
Hugo Sánchez	79	2	Thea M. Mooij	103	2
Jenny Aracely Herrera Jiménez	8	1	Whelton PKCarey RMAronow WS	41	4
John L. Hopper	103	2	William Onatra	79	2
Jorge L. Núñez-Pizarro	79	2	Zully Benítez	79	2

Índice de palabras clave

	Pág.	Número
América latina	79	2
Ansiedad	79	2
Breast cancer	19	3
Calidad de vida	79	2
Cardiovascular disease	19	3
Cinta quirúrgica	70	2
Cirugía	70	2
Climaterio	79	2
Cognition	19	3
Estrogen	19	3
Hormone therapy	19	3
Menopause	19	3
Menopausia	79	2
Mujeres	70	2
Position statement	19	3
Prolapso de órgano pélvico	70	2
Síntomas	79	2
Vagina	70	2
Vaginal atrophy	19	3
Vasomotor symptoms	19	3

CONGRESOS

CONGRESOS DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
WORLD MEETING ON SEXUAL MEDICINE 2018-20° CONGRESS
OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR SEXUAL MEDICINE ESSM &
21° CONGRESS INTERNATIONAL SOCIETY FOR SEXUAL MEDICINE ISSM
del 28 de febrero al 03 de marzo de 2018
Lisbos, Portugal

XX CONGRESO ACTUALIZACION GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.
FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ
del 02 al 04 de marzo de 2018
CARTAGENA DE INDIAS, Colombia

IV CONGRESO CROG - CONTROVERSIAS EN REPRODUCCIÓN
OBTETRÍCIA Y GINECOLOGÍA
del 07 al 09 de marzo de 2018
VALENCIA, España

XXXI CONGRESO FECASOG 2018
del 16 al 20 de abril de 2018
Ciudad de Panamá, Panamá

VII CONGRESO INTERNACIONAL ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA Y MAMARIA
del 03 al 05 de mayo de 2018
Lima, Perú

INICIACIÓN EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA
04 de mayo de 2018
Madrid, España

14TH CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF SEXOLOGY 2018
del 09 al 12 de mayo de 2018

SANTA EULALIA. ALBUFEIRA, PORTUGAL
XV EDICIÓN NACIONAL DE FORMACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO DE LA MENOPAUSIA
del 09 al 12 de mayo de 2018

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, ESPAÑA
CURSO ACTUALIZACIÓN MEDICINA MATERNO FETAL
del 20 al 24 de septiembre de 2018
Cartagena de Indias, Colombia

GERIATRÍA

NEFROLOGÍA PARA TODOS

14 de abril de 2018

Madrid, España

HERIDAS: LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO CORRECTO PARA EL TRATAMIENTO Y LOS CUIDADOS ADECUADOS

02 de junio de 2018

Madrid, España

II CONGRESO INTERNACIONAL DE GERIATRÍA Y SALUD MENTAL

22 de junio de 2018

Mealhada, Portugal

CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

SEGUNDAS JORNADAS DE MICROBIOTA INTESTINAL Y NUTRICIÓN

14 de abril de 2018

Madrid, España

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

Cartagena Abril 26-29 del 2018

3ª JORNADAS DE BOMBAS DE INSULINA Y SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA

del 22 al 23 de junio de 2018

Madrid, España

XXVII CONGRESO LATINOAMERICANO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

del 24 al 27 de octubre de 2018

CUSCO, Perú

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

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