

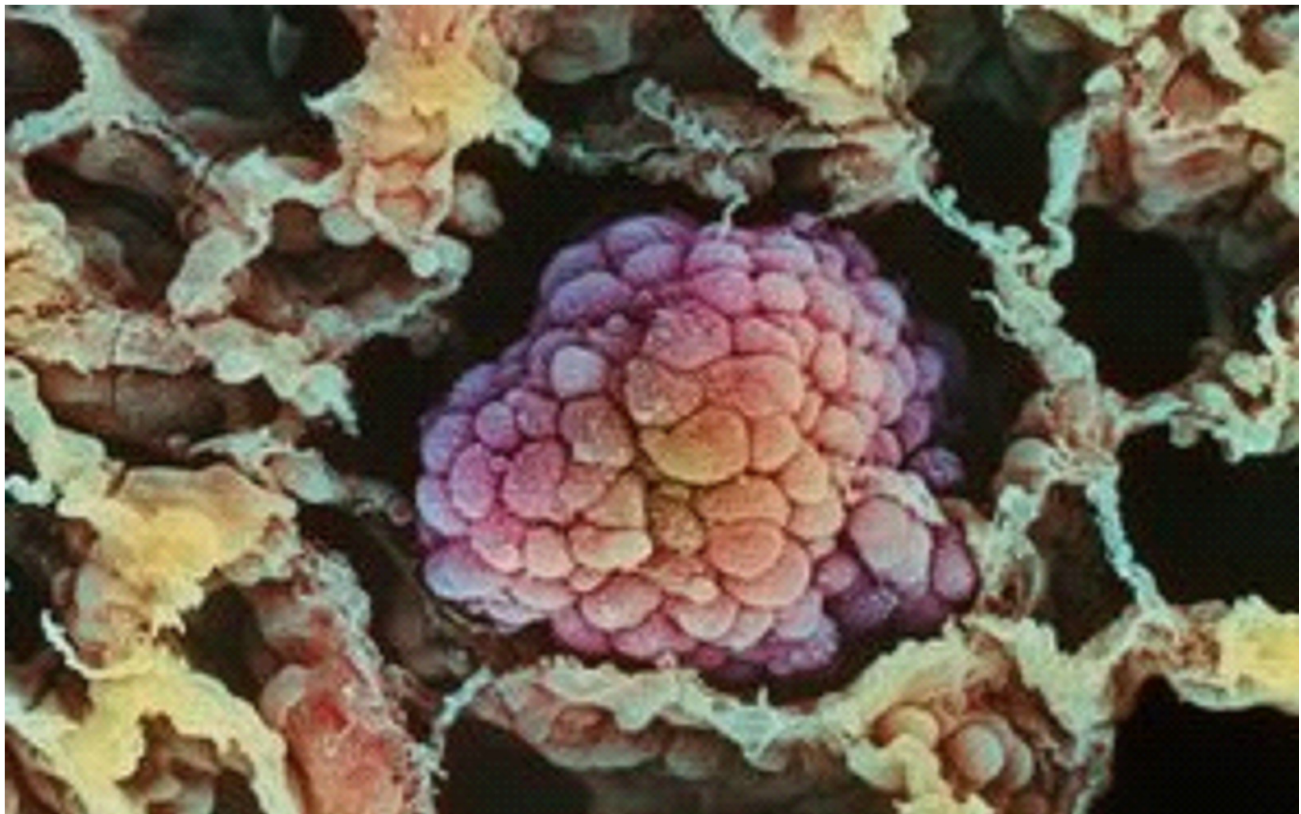


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 24 núm. 3

JULIO-SEPTIEMBRE DE 2018

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



**PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**  
**Resolución Mingobierno núm. 107 de 1995**

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia  
Resolución Mingobierno Núm. 107 de 1995

Volumen 24 - Núm. 3 - Año 2018

## Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares (Cali)

## Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

## Comité Financiero

Frank José Ospina Morales, Adriana Patricia Camero Lascano,  
Beatriz Sierra Londoño

## Comité Científico

Sergio A. Alvernia G.	Ginecólogo	Bucaramanga	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Andrés Calle M.	Ginecólogo	Quito	Camilo Rueda Beltz	Ginecólogo	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

## 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

Dirección, Junta Directiva Nacional

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 No. 48-26 Oficina 103

Teléfonos: 3164633026 - 2853173

Correo electrónico: [asomenopausianacional@gmail.com](mailto:asomenopausianacional@gmail.com)

Página Web: [www.asomenopausia.com](http://www.asomenopausia.com)

Bogotá, Colombia

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

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

**JUNTA DIRECTIVA NACIONAL**  
**Asociación Colombiana de Menopausia (2017-2019)**

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

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

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo Bogotá**

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta  
María Fernanda Martínez Florez, MD - Vicepresidenta  
Fernando Rosero Mera, MD - Tesorero  
Luis María Murillo Sarmiento, MD - Secretario  
Francisco Pardo Vargas, MD - Fiscal

**Capítulo de Antioquia**

Jorge Alberto Tirado Mejía, MD - Presidente  
María Elena Osorio Corte, MD - Vicepresidenta  
Margarita Rocío Álvarez Giraldo, MD - Secretaria  
Sandra Milena Escobar Osorio- Tesorera  
Luis Carlos Murillo Valencia, MD - Vocal  
Beatriz Sierra Londoño - Vocal  
María Cristina Betancur Hernández - Vocal  
Carlos Eduardo Moncada Aristizabal - Fiscal

**Periodo 2016 - 2018**

**Capítulo de Bolívar**

Janire Buelvas Caparros, 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 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  
Aura Sofía Arbeláez, MD - Vocal  
Héctor Jaime Hurtado Bedoya, MD - Fiscal

**Capítulo del Atlántico**

Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - Presidenta  
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**

Sonia Oliva Martínez, MD - Presidenta  
Dolly Pantoja, MD - Vicepresidenta  
Mauricio Caicedo, MD - Secretario  
Luis Fernando de los Ríos, MD - Tesorero  
Filipo Morán Montenegro, MD - Fiscal  
Jaime Vallejo, 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

**Capítulo Valle del Cauca**

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

---

# CONTENIDO

---

## EDITORIAL

### Los alimentos orgánicos y cáncer

Gustavo Gómez Tabares, MD

6

---

## ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

#### Insuficiencia ovárica prematura

Gustavo Gómez Tabares, Wilmar Saldarriaga, Liliana Hurtado

8

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Consenso. Parte I

#### Guías para evaluación y tratamiento de depresión perimenopáusica: recomendaciones

Pauline M. Maki, PhD, Susan G. Kornstein, MD, Hadine Joffe, MD, MSc, Joyce T. Bromberger, PhD, Ellen W. Freeman, PhD, Geena Athappilly, MD, William V. Bobo, MD, MPH, Leah H. Rubin, PhD, Hristina K. Koleva, MD, Lee S. Cohen, MD, Claudio N. Soares, MD, PhD, MBA

19

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia hormonal en la menopausia es neutral en la mortalidad por todas las causas a largo plazo

Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, et al.

38

### Cápsulas de estrógenos más progesterona ayudan a los SVM. Estudio REPLENISH

Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al.

40

### Sangrado posmenopáusico como estrategia de detección temprana de cáncer de endometrio

Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN

43

### USPSTF actualizó las recomendaciones para la detección del cáncer de cuello uterino

Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU., Curry SJ, Krist AH, et al.

45

### Mujeres premenopáusicas que van a ooforectomía bilateral tienen más riesgo de enfermedad renal crónica

Kattah AG, Smith CY, Gazzuola Rocca L, Grossardt BR, Garovic VD, Rocca WA. CKD

46

### A las mujeres con ataques cardíacos les va mejor con médicas mujeres

Greenwood BN, Carnahan S, Huang L.

47

### Alimentos orgánicos disminuyen la incidencia de cáncer

Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study Julia Baudry, PhD; Karen E. Assmann, PhD; Mathilde Touvier, PhD; et al. Benjamin Allès, PhD; Louise Seconda, MSc; Paule Latino-Martel, PhD; Khaled Ezzedine, MD, PhD; Pilar Galan, MD, PhD; Serge Hercberg, MD, PhD; Denis Lairon, PhD; Emmanuelle Kesse-Guyot, PhD

48

---

<b>DISCUSIÓN DE CASOS</b>	
Carcinoma de endometrio y TH	52
Menopausia prematura	55
Artículos seleccionados por el editor en jefe de «menopausia»	58

---

<b>CONGRESOS</b>	59
------------------	----

---

**Foto de portada:**

Allison, profesor de la Universidad de Texas M. D. Anderson Cancer Center en Houston, descubrió que una molécula llamada CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) actúa como un «freno» en el sistema inmunológico; retire el freno y, en muchos casos, se desencadenan células inmunitarias para combatir el cáncer. Cáncer de pulmón. *Credit: Getty Images. Premio Nobel medicina 2018. SC AM October 05, 2018*

## Los alimentos orgánicos y cáncer

En 2015, la International Agency for Research on Cancer<sup>1</sup> clasificó 3 pesticidas de uso frecuente en la agricultura, *glifosato*, *malatión* y *diazinon*, como carcinógenos para humanos (grupo 2A), basada en evidencia de estudios de exposición ocupacional en humanos y estudios de laboratorio en los animales. A través de exposición ocupacional (principalmente en entornos agrícolas), el *malatión* se asocia con cáncer de próstata, el *diazinon* está asociado con cáncer de pulmón, y los 3 pesticidas son individualmente relacionados con el linfoma no Hodgkin.

En los Estados Unidos, más del 90% de la población tiene pesticidas detectables en su orina y sangre.<sup>2</sup> Entre nosotros debe ser similar o mayor, pues los pesticidas son corrientemente usados por nuestros agricultores, amén del uso masivo de herbicidas para la erradicación de los cultivos ilícitos, que directa o indirectamente deben afectarnos.

Baudry et al., en JAMA Internal Medicine<sup>3</sup> (véase Menopausia al Día en este número), examinan la asociación entre ingesta de alimentos orgánicos, autonotificados, y riesgo de cáncer en la cohorte de NutriNet-Santé, hipotetizando que los consumidores de alimentos orgánicos tendrían un riesgo menor por la exposición reducida a plaguicidas. Participantes con mayor frecuencia de consumo de alimentos orgánicos tuvieron un riesgo 25% menor de ser diagnosticados con cáncer durante el seguimiento en comparación con aquellos con la frecuencia más baja.

Sin embargo, en el comentario del artículo se determinan fortalezas y varias debilidades importantes del estudio, declarando que debe ser considerado un estudio más, pues ya hay varios al respecto, para tener determinaciones definitivas.

Parcialmente contrario a los resultados del estudio de Baudry, la investigación Million Women Study en el Reino Unido encontró que el consumo de alimentos orgánicos estaba vinculado a un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama, lo que plantea dudas sobre el significado de estos hallazgos; pero que también<sup>4</sup> vinculó la ingesta de alimentos orgánicos autonotificada con un riesgo 21% menor de linfoma de Hodgkin.

Si bien el vínculo entre el riesgo de cáncer y la ingesta de alimentos orgánicos todavía es incierto, hay evidencia convincente de que mejorar otros factores, como el peso corporal, la actividad física y la dieta, puede disminuir el riesgo de cáncer.

Para la prevención del cáncer, la American Cancer Society recomienda consumir una dieta saludable que limita carnes rojas y procesadas y azúcares agregados, reemplazar granos refinados con granos integrales, y aumentar el consumo de frutas y verduras. Independientemente del uso de alimentos orgánicos, que no son alcanzables para la gran mayoría de la población por costos y disponibilidad, lo cierto es que los hábitos alimenticios siguen en primera línea para prevención y manejo de obesidad, dislipidemias, diabetes, hígado graso, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, etc. Y definitivamente hay que pensar que realmente «nosotros somos lo que comemos».

## Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs Volume 112: Evaluation of Five Organophosphate Insecticides and Herbicides*. Lyon, France: World Health Organization; March 20, 2015.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals: Updated Tables. Atlanta, GA: Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; March 2018.
3. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, et al. Association of frequency of organic food consumption with cancer risk: findings from the NutriNet-Santé prospective cohort study [published online October 22, 2018]. *JAM A Intern Med*. i:10.1001/jamainternmed.2018.4357
4. Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, et al; MillionWomen Study Collaborators. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2321-6. doi:10.1038/bjc.2014.148

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor jefe



## Insuficiencia ovárica prematura

GUSTAVO GÓMEZ TABARES\*, WILMAR SALDARRIAGA\*\*, LILIANA HURTADO\*\*\*

### Introducción

La menopausia es el paso final en el proceso denominado envejecimiento ovárico. La disminución relacionada con la edad en el número de folículos dicta el inicio de la irregularidad del ciclo y el cese final de la menstruación. En paralelo, la descomposición en la calidad de los ovocitos contribuye a la disminución gradual de la fertilidad y la aparición final de esterilidad.

Los cambios endocrinos se relacionan principalmente con la disminución en la retroalimentación negativa de los factores ováricos en la unidad hipotálamo-pituitaria. La cohorte decreciente de folículos antrales, con la edad, primero da como resultado niveles de FSH gradualmente elevados, seguidos por etapas posteriores de irregularidad del ciclo abierto. El declive gradual en el tamaño de la cohorte del folículo antral se representa mejor mediante la disminución de los niveles de la hormona antimülleriana.

La variabilidad del envejecimiento ovárico entre las mujeres es evidente por la gran variación en la edad de la menopausia. La identificación de mujeres que han disminuido severamente la reserva ovárica para su edad es clínicamente relevante.

Las pruebas de reserva parecen ser bastante precisas para predecir la respuesta a la estimulación ovárica en los entornos de tecnología reproductiva (ART). La capacidad de predecir las posibilidades de embarazo espontáneo o el embarazo después del ART parece muy limitada.

Cada mujer recibe una dotación de ovocitos durante el desarrollo fetal. En el cuarto mes de desarrollo fetal, los ovarios contienen unos 6 a

7 millones de ovocitos rodeados por una capa de células de granulosa planas para formar el grupo primordial de folículos. En particular, en cualquier edad cronológica, la gran mayoría de ovocitos en el ovario está presente como estos folículos primordiales no crecientes.<sup>1</sup>

Debido a una pérdida rápida de la gran mayoría de los folículos primordiales a través de la apoptosis en la segunda mitad de la vida fetal, al nacer solo quedan 1 a 2 millones de folículos primordiales. Después del nacimiento, esta alta tasa de pérdida de folículos se ralentiza un poco, para que en la menarquia al menos 300.000 a 400.000 folículos primordiales permanezcan. Durante los años reproductivos, la disminución continua y gradualmente acelerada causa que los números hayan caído por debajo de 1000 en el momento de menopausia<sup>13</sup> (figura 1).

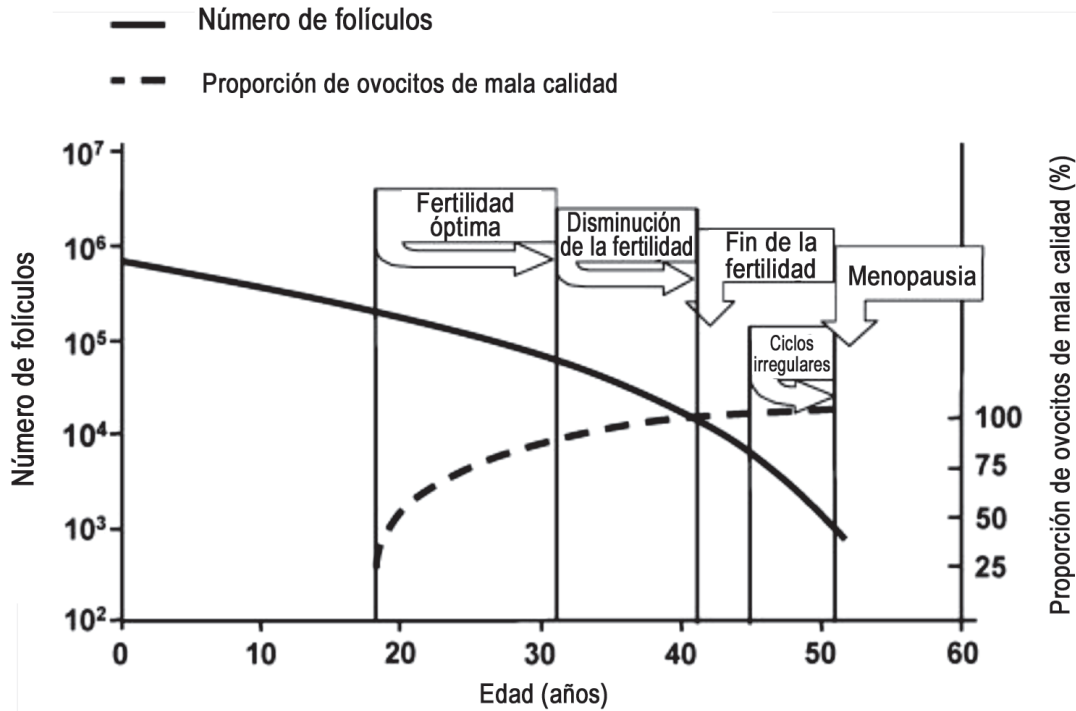
Junto con la disminución en el número de folículos, la calidad de los ovocitos también disminuye (al menos después de la edad de 31 años, cuando la fecundidad disminuye gradualmente). La pérdida de la calidad de los ovocitos se cree que se debe a un aumento en la no disyunción meiótica, lo que resulta en una tasa cada vez mayor de aneuploidía en el embrión temprano en edades femeninas más altas. Mecanismos subyacentes pueden implicar diferencias entre las células germinales en el momento en que se forman durante la vida fetal, acumulando daño de los ovocitos en el curso de la vida de una mujer, o cambios relacionados con la edad en la calidad de las células de la granulosa rodeando el ovocito<sup>2,3</sup>.

La pérdida temprana de fertilidad natural, como lo demuestra la respuesta pobre repetida a la estimulación ovárica para fertilización *in*

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

\*\* Profesor titular Dpto. de Genética. Universidad del Valle.

\*\*\* Residente rotante, Endocrinología Ginecológica.



**Figura 1.** Representación esquemática del número de folículos primordiales presentes en los ovarios y la calidad cromosómica de los ovocitos en relación con la edad femenina y los eventos reproductivos correspondientes.<sup>24</sup>

*vitro* (FIV), está estrechamente asociada con una aparición temprana de la transición menopáusica en varios informes. Además, estudios de seguimiento en voluntarias han demostrado que varias pruebas de reserva ovárica son predictivas de aparición precoz de la transición menopáusica o menopausia.

### Marcadores de envejecimiento ovárico

Se utilizan en la actualidad 3 marcadores de reserva y envejecimiento ovárico:

#### A. Conteo de folículos antrales (CFA)

Un rango estimado de 20 a 150 folículos de crecimiento temprano (0,05-2,00 mm de diámetro) están presentes en cualquier momento en los ovarios de mujeres de 25 a 40 años. Estos folículos son altamente sensibles y receptivos a FSH y pueden describirse como «seleccionables». Con el envejecimiento femenino, la disminución en los números de los folículos primordiales es paralela a la disminución en el tamaño de la cohorte de folículos antrales sensibles a FSH.

Varios estudios han sido publicados abordando la relación entre el CFA total (definido como el número total de folículos antrales, del tamaño de 2-5 o 2-10 mm, presente en ambos ovarios) y la respuesta ovárica en FIV. También se ha correlacionado esto con la ocurrencia de la transición a la menopausia, lo que indica que este parámetro se relaciona fuertemente con los aspectos cuantitativos de la reserva ovárica. Desafortunadamente, el estado de la calidad (crecimiento o atrésica) de los folículos no se puede evaluar mediante su apariencia al ultrasonido.<sup>4</sup>

#### B. Inhibina B

La inhibina B es un polipéptido dimérico que contiene inhibina A e inhibina B. Ambos son productos de células de la granulosa con inhibina B secretada predominantemente durante la fase folicular. Una disminución en la secreción de inhibina B, como resultado de una reducción en el tamaño de la cohorte con el envejecimiento, se asocia con niveles elevados de FSH y con disminución de la calidad de oocitos y potencial de fertilidad.

La inhibina B es probablemente un mejor indicador de la actividad ovárica que de la reserva ovárica, debido a su relación directa con folículos en crecimiento, y es mucho más influenciada por el aumento y la disminución de la función ovárica a menudo vista durante el envejecimiento ovárico tardío y en todo el ciclo menstrual.<sup>5</sup>

### C. Hormona antimülleriana

HAM, que también se conoció como Sustancia Inhibidora de Müller, es una glicoproteína dimérica producida exclusivamente por células granulosa de folículos preantral (primaria y secundaria) y antrales pequeños. Cuando los folículos se diferencian de los primordiales a la etapa primaria, la producción de HAM comienza y continúa hasta que los folículos han alcanzado etapas antrales medias con diámetros de 2 a 6 mm. Recientes estudios han sugerido que los niveles de HAM sérico representan la reserva cuantitativa ovárica en pacientes con FIV y pueden proporcionar un índice de edad de la menopausia.<sup>14</sup>

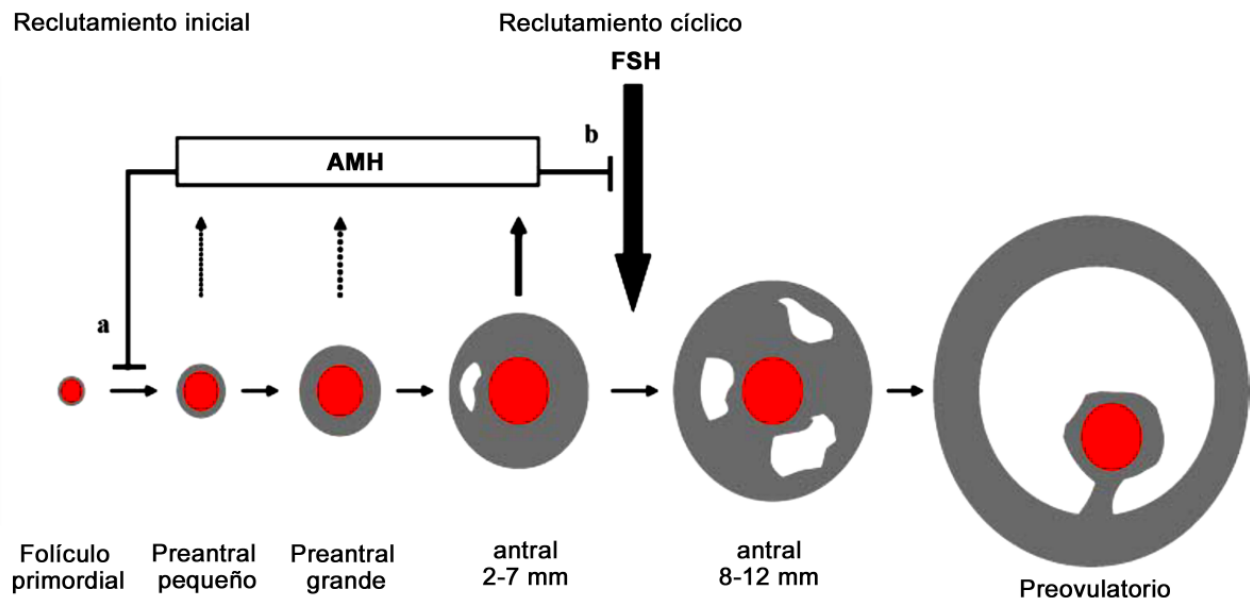
HAM parece el mejor parámetro para evaluar la extensión de agotamiento de folículos

ováricos y posiblemente será el mejor marcador para diagnosticar IOP<sup>6,7</sup> (figura 2).

### Insuficiencia ovárica prematura

Dentro de las causas de disfunción ovárica con repercusión en la fertilidad y la regularidad de los ciclos menstruales encontramos la falla o insuficiencia ovárica prematura, cuadro clínico caracterizado por un estado de hipogonadismo hipergonadotrópico, asociado a oligomenorrea o amenorrea secundaria con niveles de FSH (hormona folículo estimulante) mayores a 40 UI/L.

La «insuficiencia ovárica prematura» (IOP), con relación a la menstruación, o insuficiencia ovárica primaria (IOP), con relación a la afección primaria del ovario, es una causa común de infertilidad femenina atribuible a múltiples etiologías aunque, en la mayoría de casos, esta causa es incierta. A su vez, la IOP tiene implicaciones importantes a nivel psicosocial y en la salud de la mujer y ha cobrado mayor relevancia con el pasar de los años debido a que los cambios culturales y socioeconómicos de las últimas décadas han hecho que la mujer



**Figura 2.** Papel de la HAM en el desarrollo del folículo ovárico (el centro rojo representa el ovocito, y el área gris, la capa de células de la granulosa). Los efectos inhibitorios de HAM se muestran en el reclutamiento de folículos primarios del grupo de folículos primordiales en reposo (a) y la sensibilidad de los folículos antrales para FSH y su capacidad para convertirse en un folículo preovulatorio<sup>29</sup>.

retrase cada vez más su primer embarazo (hasta después de los 30 años), reduciendo así la probabilidad de lograr exitosamente un embarazo.<sup>8,9</sup>

En cuanto al cese definitivo de la menstruación, tenemos que fisiológicamente este se ha denominado con el término menopausia. Se presenta normalmente alrededor de los 50 años y está relacionado directamente con la depleción natural de la reserva ovárica. La reserva ovárica es uno de los elementos clave de la fertilidad femenina y está influenciada por muchos factores, incluyendo el factor genético. La función ovárica gira en torno a la foliculogénesis, proceso cíclico responsable de la maduración y liberación de los ovocitos de los ovarios. Estos 2 factores afectan el potencial reproductivo femenino y ellos dependen directamente del envejecimiento reproductivo natural. Sin embargo, algunas mujeres sufren de manera temprana una disminución de su función ovárica, lo cual resulta en lo que algunos denominan menopausia precoz.

La menopausia y la IOP comparten (a pesar de ser eventos totalmente opuestos en cuanto a normalidad se refiere) la pérdida de la función ovárica (disfunción ovárica folicular) y la disminución de la reserva ovárica (depleción de los folículos primordiales funcionales). Sin embargo, la menopausia difiere de la IOP en que en esta última podría existir algún grado de función ovárica intermitente e impredecible en aproximadamente el 50% de los casos, ovulaciones espontáneas en el 20%, y alrededor del 5 al 10% de las mujeres podrían concebir después del diagnóstico.

Se define entonces la IOP como la triada de amenorrea secundaria (ausencia de menstruaciones por un periodo mínimo de 4 meses), deficiencia en los niveles de esteroides sexuales, y 2 registros de FSH mayores a 40 UI/L, en mujeres menores de 40 años. Y se aclara que la denominación «insuficiencia ovárica prematura» refleja la naturaleza variable de la condición y es mucho menos emotiva que el nombre de «falla ovárica prematura», el cual señala un evento único en el tiempo y actualmente ha caído en desuso.<sup>10</sup>

Entonces, la insuficiencia ovárica prematura (IOP) se define como un hipogonadismo antes

de los 40 años en una mujer con un cariotipo normal y que previamente ha tenido ciclos menstruales normales ; por lo tanto, se refiere a una amenorrea secundaria.

## Epidemiología

Mucho se ha escrito acerca de la IOP. Sin embargo, hay pocos datos que hablen sobre la incidencia de esta condición. Se estima que la prevalencia de IOP es del 0,3 al 1%, calculando que el 1% de las mujeres menores de 40 años y el 0,1% menores de 30 años serán afectadas y que a los 20 años, una de cada 10.000 mujeres también lo estará.<sup>11</sup>

La IOP afecta aproximadamente al 1% de las mujeres, lo que las hace infértiles. De hecho, la IOP afecta al 1% de las mujeres menores de 40 años, al 0,1% con menos de 30 años y al 0,01% con menos de 20 años.

## Etiología

Las causas potenciales principales de IOP son múltiples y abarcan las siguientes: Iatrogénicas (cirugía ovárica, radioterapia o quimioterapia), ambientales, infecciones virales, enfermedades metabólicas y autoinmunes, alteraciones genéticas, y, como en la mayoría de casos, idiopáticas.

## Causas de IOP

- Autoinmune
- Síndrome autoinmune poliglandular, que también incluye suprarrenales, tiroides o enfermedad tímica
- Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica Síndrome APECED
- Iatrogenia
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Poscirugía de ovario
- Infecciones
- Infección de herpes
- Citomegalovirus

- Virus de las paperas
- **Cromosoma X**
- 45 Síndrome de XO Turner o variantes de mosaico
- Tri/polisomía X, o variantes de mosaico
- Macrodeleciones Xp/Xq
- Disgenesia gonadal 46 XY (tipo femenino Swyer)
- Premutación X frágil, FMR1
- Las mutaciones en el gen X conocidas localizada y funcionalmente relevantes
- BMP15, DIAPH2, POF2, DACH2, POF1B, BHLHB9, FMR2
- Translocaciones autosómicas/X
- **Autosómicas**
- Mutaciones en genes autosómicos funcionalmente relevantes conocidos: LH receptor, receptor de FSH, Inhibina-A, FOXL2, DAZL1, GALT, CYP 17, FSH β, EIF2B, CYP19, POLG, Noggin, LH, AIRE, ESR1, CYP1B1-4, NOBOX, DMC1, EIF5B, FIGLA, GDF9, GPR3, TGFBR3

Idiopático

- **Genéticas**

La función ovárica normal requiere de la presencia de muchos genes intactos funcionando de manera normal y coordinada.

La asociación entre la edad menopáusica de las madres y las hijas, y también entre parejas hermanas ha sido demostrada convincentemente. Estas observaciones implican que los factores genéticos deben estar involucrados en los procesos del envejecimiento reproductivo. Las estimaciones de esta heredabilidad para la edad de la menopausia varían entre 30 y 85%.<sup>30</sup>

Los estudios genéticos pueden ayudar a identificar los diversos procesos subyacentes al envejecimiento ovárico y su variación y también pueden proporcionar herramientas para la predicción de la vida reproductiva.

La IOP puede ofrecer un modelo único para el estudio sobre los mecanismos genéticos del

envejecimiento ovárico porque hay muchas asociaciones entre pequeñas variaciones genéticas en que se ha demostrado IOP.<sup>31</sup>

Genes que ejercen efectos hormonales conocidos (FSH, FSHR, LH, LHR, CYP17, CYP19) afectan principalmente la función del folículo; otros afectan la tasa de reclutamiento inicial de la agrupación de folículos primordiales en folículos en crecimiento (BMP15, GDF9, y GPR3). Se han observado ocasionalmente en humanos mutaciones en estos genes, y pequeñas variaciones en estos genes podrían contribuir a la longevidad y variación de la vida reproductiva. Genes expresados durante la ovogénesis pueden conducir a diversos grados de formación de células germinales e incluyen proteínas de unión al ADN y factores de transcripción, como NOBOX y LHX8, y proteínas de unión a ARN, como NANOS. Las mutaciones que causan directamente IOP han sido identificadas en pocas mujeres (NOBOX, GDF9, LDX8). Un reciente análisis ha revelado una región candidata vinculada al gen ADAMTs9. Finalmente, variaciones en la estructura cuantitativa de loci genéticos (variación del número de copias [CNV]) se han sugerido como posibles contribuyentes al fenotipo IOP.<sup>32</sup>

Las anomalías cromosómicas y genéticas mayormente implicadas en IOP son las que afectan al cromosoma X; sin embargo, también se ha descrito compromiso autosómico. De todas maneras y a pesar de identificar un gran número de genes relacionados, los mecanismos genéticos exactos de la patogénesis son inciertos.<sup>21,22</sup>

## Del cromosoma X

La función ovárica normal parece depender obligatoriamente de la presencia de 2 cromosomas X, y ambos brazos, largo y corto, desempeñan un papel importante. Por ejemplo, las deleciones que afectan la región proximal del brazo corto se asocian a IOP. Pero son las aneuploidias sexuales las principales causas de esta patología. La monosomía X o síndrome de Turner (45X0) afecta a una de 2.500 nacidas vivas; se presenta con talla baja, amenorrea primaria, disgenesia gonadal y pérdida de la reserva ovárica antes de la pubertad; es causal de IOP en 4 a 5%. Sin embargo, hasta un 5% de

afectadas podrían menstruar y desarrollar caracteres sexuales secundarios. Esta última característica se asocia más a cariotipos mosaico (45X0/46XX).

### **Falla ovárica relacionada con el síndrome X Frágil**

La falla ovárica relacionada con el síndrome X Frágil (FXPOI, abreviatura derivada de las palabras en inglés: *premature ovarian insuficiencia related with fragile X síndrome*, es una de las patologías descritas en portadores de la premutación en el gen *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*). En la región no traducida del *FMR1* puede existir un número variable de la tripleta de nucleótidos CGG (citocina guanina guanina), produciendo 4 alelos: hasta 44 repeticiones: normal, entre 45 y 54: zona gris, entre 55 y 200: permutación, y mayor de 200 repeticiones: mutación completa (MC).<sup>26</sup>

En hombres con la mutación completa no se produce la FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) y presentan el fenotipo clásico del síndrome X Frágil (SXF), con discapacidad intelectual (DI), autismo, orejas grandes y macroorquidismo. Mujeres con la mutación completa tienen un fenotipo variable en el que se puede presentar desde DI severa hasta coeficiente intelectual normal. El SXF es la primera causa de discapacidad intelectual heredable y la segunda de origen genético, después del síndrome de Down; no cumple con los criterios de las enfermedades con patrón de herencia mendeliano y es clasificado dentro de las enfermedades secundarias a repetición de tripletas.<sup>21</sup>

En los portadores de la premutación se han descrito patologías, FXTAS (abreviatura derivada de las palabras en inglés): *fragile X-associated tremor-ataxia syndrome*; y el FXPOI. En aproximadamente el 20% de las mujeres portadoras de la premutación se ha descrito falla ovárica prematura; esta frecuencia está aumentada 20 veces al compararla con la población general, en la que la Insuficiencia Ovárica Prematura es alrededor del 1%. También, se ha encontrado que la frecuencia de insuficiencia ovárica está aumentada en las portadoras en todas las edades en que se han logrado desarrollar estudios: a los 18

años, 1,4%; a los 29 años, 3%; mientras que en la población general la frecuencia es de 1 en 1000. Además, tienen menopausia a más temprana edad después de los 40 años.<sup>23, 24, 25</sup>

La explicación fisiopatológica del FXPOI no se ha encontrado. La propuesta basada en los modelos de STAXF de que niveles elevados de mRNA del *FMR1* podrían alterar el eje hormonal hipotálamo-hipófisis-gónada o directamente el ovario no ha podido sustentarse con estudios experimentales; sin embargo, los estudios apuntan a que el problema sería intrínseco del ovario y que el péptido FMRpoliG tendría un papel importante.<sup>26</sup>

En Ricaurte, corregimiento al norte del Valle del Cauca, Colombia, se ha descrito un conglomerado geográfico genético de SXF, con la mayor prevalencia del mundo reportada para individuos con la mutación completa y la premutación del gen *FMR1*. En Ricaurte se encontró con la MC a uno de cada 21 hombres y una de cada 49 mujeres, equivalentes a 48,2 (95% RC: 36,3-61,50) por 1.000 y 20,5 (95% RC: 13,5-28,6) por 1.000 habitantes, respectivamente; la prevalencia de MC fue 343,3 y 226,7 veces mayor que la prevalencia global aceptada para la enfermedad. La premutación fue encontrada en uno de cada 71 en hombres y en una de cada 28 en mujeres, equivalente a 13,4 (95% RC: 7,4-20,7) por 1.000 y 35,8 (95% RC: 26,5-46,20) por 1.000, respectivamente; estas prevalencias fueron 11,1 y 9,4 veces más elevadas que las globalmente aceptadas para hombres y mujeres.

En esa localidad se diagnosticaron 20 mujeres con la premutación, y de las mayores de 40 años el 35% cumplían con criterios de FXPOI. Esos datos nos muestran que el FXPOI es una patología presente en nuestro medio y que justifica que en los protocolos médicos de estudios de falla ovárica prematura se incluya PCR con doble o triple cebador para cuantificación de tripletas del *FMR1*.<sup>27</sup>

### **Autosómicas**

Algunos de los genes de autosomas cuyas mutaciones se han visto asociadas a IOP son: *FSHR*, *GNAS*, *FOXL2*, *GALT*, *AIRE*, *STAR*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *eIF2B*, *NOG*, *ATM*, *POLG*, *PMM1*, *BMPR1B* y *GJA4*.

## **Metabólicas**

La galactosemia clásica es desencadenada por una mutación en el gen galactosa-1-fosfato uridil-transferasa (GALT) localizado en el cromosoma 9p13. Estas pacientes se presentan con hipogonadismo hipergonadotrófico, amenorrea primaria y retraso puberal o amenorrea secundaria que progresa a IOP. La disfunción ovárica puede ser transitoria, presentándose como resistencia a las gonadotropinas y alternando con ciclos ovulatorios. Se cree que la causa de la IOP asociada a esta patología es la acumulación de galactosa y de sus subproductos tóxicos que generan daño directo al ovario.

Otra condición asociada es el defecto de Inhibina. Esta hormona actúa como un modulador de la síntesis de FSH en la hipófisis y tiene acción paracrina en el ovario, lo cual indica que juega un papel de importancia en la regulación de la función ovárica y de la foliculogénesis, y por tal motivo se entiende que su deficiencia podría relacionarse con el desarrollo de IOP.

## **Autoinmunes**

Hay una fuerte asociación entre IOP y disfunción autoinmune y esto puede estar relacionado con el papel del cromosoma X en la autoinmunidad. La patología autoinmune se caracteriza por células T autorreactivas y la presencia de auto-anticuerpos específicos/ inespecíficos.<sup>18</sup>

La asociación más importante es la de IOP con la enfermedad de Addison autoinmune dentro de los síndromes autoinmunes poliendocrinos. La incidencia de IOP en este grupo es variable, pero puede ser hasta del 60%. Estos síndromes se asocian también a diabetes tipo 1 hasta en un 2,5% y a hipotiroidismo en un 25%.

Otra entidad reconocida es la ooforitis autoinmune. Esta enfermedad autoinmune consiste en la presencia de autoanticuerpos ováricos séricos estimulados por los siguientes antígenos: zona pelúcida, células de la granulosa, células de la teca, cuerpo lúteo y enzimas esteroideogénicas.<sup>15</sup>

## **Infeciosas**

La ooforitis secundaria el virus de la parotiditis puede presentarse en 5% de casos y

se asocia a desarrollo de IOP, pero la incidencia de esta última es incierta. En la mayoría de mujeres, sin embargo, la función ovárica retorna a la normalidad una vez hay recuperación de la infección.

La infección por el VIH y los fármacos antirretrovirales pueden afectar la función ovárica y desencadenar IOP.

Se han documentado también otras infecciones virales en asociación a IOP como la varicela y el CMV, pero la frecuencia real de la IOP debida a infecciones virales es incierta.

## **Iatrogénicas**

Estas causas son cada vez más comunes, ya que cada vez más aumentan las posibilidades de acceder a manejos quirúrgicos, así como a quimioterapia y radioterapia.<sup>19</sup>

Casi cualquier cirugía pélvica podría potencialmente dañar el tejido ovárico al afectar su irrigación, generando respuesta inflamatoria en tejido circundante o disminuyendo la cantidad de tejido ovárico secundario a procedimientos escisionales. El riesgo exacto de generar IOP en cirugía es desconocido, pero se cree que es muy bajo.

También, hay que tener en cuenta que una de cada 49 mujeres será diagnosticada con algún tipo de cáncer antes de los 40 años y que estas mujeres diagnosticadas muy probablemente requerirán de manejo con quimio y/o radioterapia. Estas terapias podrían generar gonadotoxicidad, dependiendo de la dosis administrada y de la edad a la que se reciben. La quimioterapia induce apoptosis de los folículos maduros (reducción del número de folículos), fibrosis del tejido y daño vascular; y la exposición a radiación por encima de los 700 R produce daño ovárico irreversible, independiente de la edad.

## **Otras causas**

Otras sustancias como metales pesados, disolventes, pesticidas, productos químicos industriales y el tabaco podrían tener asociación con IOP.

## **Diagnóstico**

Se debe sospechar IOP en una mujer menor de 40 años de edad que cursa con amenorrea

primaria o secundaria, y esta última si cursa con síntomas propios de la menopausia.

Se debe realizar una historia clínica completa indagando sobre historia familiar, antecedentes quirúrgicos, patologías previas, patologías autoinmunes y exposición a agentes quimioterapéuticos y/o a radioterapia.

El examen físico debe enfocarse en la presencia o no de caracteres sexuales secundarios y la presencia o no de atrofia genital –falta o insuficiencia–.

Los estudios para evaluar esta patología son los siguientes:

- Hormonales:  
Niveles de FSH (> 40mUI/ml en 2 ocasiones)
- Genéticos:  
Cariotipo  
Prueba de mutación del gen FMR1
- Estudios de reserva ovárica:  
Conteo de folículos antrales (< 10)  
HAM (< 1,0 ng/ml)  
Inhibina (Corte: 40-45pg/ml)
- Estudios inmunológicos  
Anticuerpos antiováricos, adrenocorticales y/o esteroideogénicos
- Imagenología  
Ecografía pélvica TV  
Densitometría ósea (evalúa complicación ósea de IOP)

Dentro de los estudios complementarios, con el fin de descartarse diagnósticos diferenciales de disfunción ovárica, se debe evaluar la función tiroidea con solicitud de TSH y T4 libre, anticuerpos antitiroideos (microsomales y antitiroglobulina) niveles de FSH y LH con el fin de evaluar la posibilidad de disfunción hipotalámica y niveles de prolactina.

## Complicaciones

Las consecuencias de la IOP pueden dividirse en consecuencias a corto y largo plazo.

Las consecuencias a corto plazo son secundarias a la depleción rápida de estrógenos como por ejemplo, síntomas vasomotores, palpitaciones o dolores de cabeza.<sup>1</sup>

Los riesgos a largo plazo asociados a IOP son infertilidad, la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y un mayor riesgo de muerte prematura. También puede asociarse a síntomas psicológicos como irritabilidad, olvido, insomnio y mala concentración y relacionados con la sexualidad.<sup>2</sup>

## Manejo

El manejo de las mujeres en quienes se confirma el diagnóstico de IOP debe estar dirigido al control de los síntomas y a la protección ósea, pero sobre todo esto: se debe brindar apoyo psicosocial dado lo devastador que es este diagnóstico para las mujeres jóvenes, sobre todo si aún no tienen su paridad satisfecha.<sup>16,25</sup>

Toda mujer con IOP debe recibir terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progestinas, si esta no está contraindicada, hasta la edad normal esperada de la menopausia en mujeres con amenorrea secundaria a IOP, con el ánimo de reducir el riesgo cardiovascular y de osteoporosis y para aliviar los síntomas asociados (inestabilidad vasomotora, disfunción sexual, estado de ánimo, entre otros).<sup>23</sup>

## Estrógenos

Se encuentran diversas presentaciones como orales, vaginales y transdérmicos. Estos dos últimos se prefieren, ya que evitan el metabolismo hepático de primer paso y se asocian en menor frecuencia a eventos tromboembólicos.<sup>22</sup>

La idea es imitar las concentraciones sanguíneas fisiológicas de estrógenos en la mitad del ciclo menstrual (aproximadamente 100 pg/ml).

El manejo de la dosis de estrógenos (y progesterona) deben ser de reemplazo hormonal entre otras cosas para que si la paciente recobra su actividad ovárica (entre otras causas por sensibilización de los receptores de FSH) y la posible ovulación espontánea, no sean bloqueadas por altas dosis de esteroides, sobre todo en pacientes con deseos de fertilidad.



## Progesterona

Una vez se decide el esquema de estrógenos, se debe iniciar progesterona de manera cíclica para evitar el riesgo de cáncer endometrial asociado al estímulo estrogénico constante.

Se puede emplear acetato de medroxiprogesterona en dosis de 10 mg/día o progesterona natural 100-200 mg/día por 10 a 14 días de cada mes de manera secuencial para lograr sangrado menstrual o bien podría darse de manera continua en caso de que la mujer prefiera no presentar sangrado.

Los andrógenos pueden ser considerados en caso de que los síntomas de fatiga y falta de libido persistan a pesar del reemplazo adecuado de estrógenos, siempre y cuando se haya descartado un episodio depresivo causal. Esta terapia se debe utilizar con gran precaución y por períodos cortos de tiempo.

El uso de prednisona o dexametasona para suprimir anticuerpos antiováricos no está indicado porque representa un riesgo de osteoporosis y puede dar cabida a un síndrome de Cushing iatrogénico.

Por último, se recomiendan los cambios en el estilo de vida, como realización de actividad física con el ánimo de evitar la pérdida mineral ósea y la sarcopenia, y se pueden administrar 1200 mg de calcio elemental al día con o sin adición de vitamina D como parte de la terapia preservadora de la densidad ósea. Si se desea adicionar vitamina D, la dosis recomendada es de 800 a 1000 UI/día.

## Seguimiento

Las pacientes con insuficiencia ovárica prematura deben tener visitas al menos de manera anual para monitorear su terapia hormonal.

Se deben buscar síntomas y signos de enfermedad tiroidea e insuficiencia suprarrenal, se deben vigilar los niveles de TSH al menos cada 3 a 5 años o cada año si la paciente tiene títulos antiperoxidasa positivos.

Si durante la evaluación inicial se evidenció presencia de anticuerpos suprarrenales, la paciente tiene alto riesgo de desarrollar insuficiencia

adrenal y debe ofrecerse la prueba de estimulación de ACTH de manera anual.

## Conclusión

La insuficiencia ovárica prematura es una poco común pero devastadora causa de hipoestrogenismo e infertilidad femenina. Sus etiologías son múltiples, pero principalmente se le atribuye a desórdenes genéticos y en un 90% a causas idiopáticas. Es una patología que no solo afecta de manera negativa el futuro reproductivo de la mujer que la padece, sino que además trae consecuencias biológicas negativas a largo plazo, unas similares a las que sufren las pacientes que entran en menopausia de manera fisiológica, pero otras relacionadas directamente con las causas de base que generan la condición. Esta debe sospecharse en mujeres menores de 40 años con amenorrea por más de 4 meses, y se deben llevar a cabo los estudios pertinentes para poder ser diagnosticada y de esta manera ofrecer tratamiento oportuno con terapia de reemplazo hormonal, la cual es el pilar del tratamiento de esta enfermedad. Esto sin dejar de lado el seguimiento de las demás patologías que pueden presentarse de forma paralela a esta condición y que requieren de igual atención, ya que podrían ser potencialmente mórbidas y mortales.

## Referencias

1. Block E. A quantitative morphological investigation of the follicular system in newborn female infants. *Acta Anat (Basel)*. 1953;17:201-6.
2. Markström E, Svensson ECh, Shao R, Svanberg B, Billig H. Survival factors regulating ovarian apoptosis—dependence on follicle differentiation. *Reproduction*. 2002;123:23-30.
3. Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;163:43-8.
4. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;81:35-41.
5. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod*. 1999;14:409-15.

6. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2005;83:979-87.
7. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2001;142:4891-9.
8. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007 September 11; 69(11):1074-83.
9. Wang H, Chen H, Qin Y, Shi Z, Zhao X, Xu J, Ma B, Chen ZJ. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women. *Reproduction Biomedics Online.* 2015 April; 30(4):401-7.
10. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:499-509.
11. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604-6.
12. Johnson AL. Intracellular mechanisms regulating cell survival in ovarian follicles. *Anim Reprod Sci.* 2003 Oct 15; 78(3-4):185-201. Review.
13. A pilot study of premature ovarian senescence: I. Correlation of triple CGG repeats on the FMR1 gene to ovarian reserve parameters FSH and anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril.* 2009 May; 91(5):1700-6.
14. Alipour F, Rasekhjahromi A, Maalagh M, Sobhanian S, Hosseinpour M. Comparison of Specificity and Sensitivity of AMH and FSH in Diagnosis of Premature Ovarian Failure. *Dis Markers.* 2015.
15. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Human Reproduction Update.* 2008 Jul-Aug; 14(4):359-66. doi: 10.1093/humupd/dmn013. Epub 2008 May 22. Review.
16. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human Reproduction Update.* 1999 Sep-Oct; 5(5):483-92. Review.
17. Folsom LJ, Fuqua JS. reproductive issues in women with turner syndrome. *Endocrinologic and Metabolic Clinics of North America.* 2015 Dec; 44(4):723-37. doi: Epub 2015 Sep
18. Komorowska, B. Autoimmune premature ovarian failure, *Menopause Rev* 2016;15(1): 210-4.
19. Overbeek A, Berg MH Van Den, Leeuwen FE Van, Kaspers GJL, Lambalk CB, & Broeder EVD. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews.* 2016.
20. Stopa AP, Grymowicz ACM, & Katulski RSK. Premature ovarian insufficiency: the context of long term effects. 2016. *Journal of Endocrinological Investigation.*
21. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L, & Persani L. Genetics of Primary ovarian insufficiency. 2011. doi: 10.1111/cge.12921
22. Christ JP, Gunning MN, Palla G, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2018;109(4):594.e1-600.e1.
23. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric.* 2010 Oct;13(5):419-28.
23. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J Midlife Health.* 2015;6(4): 147-53.
24. Sherman S, Allen EG, Jessica S. Clinical manifestation and management of FXPOI. In: Tassone F, Hall DA, editors. *FXTAS, FXPOI, and Other Premutation Disorders.* Second. Switzerland: Springer; 2016. p. 199-224.
25. Wheeler AC, Raspa M, Green A, Bishop E, Bann C, Edwards A, et al. Health and reproductive experiences of women with an FMR1 premutation with and without fragile X premature ovarian insufficiency. *Front Genet.* 2014 Sep;5:300.
26. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Colomb Med (Cali). 2014 Dec 30;45(4):190-8. Síndrome de X Frágil. Collection 2014 Oct-Dec. Review. PMID: 25767309
27. Saldarriaga W, Forero-Forero JV, González-Teshima LY, Fandiño-Losada A, Isaza C, Tovar-

- Cuevas JR, Silva M, Choudhary NS, Tang HT, Aguilar-Gaxiola S, Hagerman RJ, Tassone F. Genetic cluster of fragile X syndrome in a Colombian district. *J Hum Genet.* 2018 Apr;63(4):509-16. doi: 10.1038/s10038-017-0407-6. April 2018.
28. Lawson R, El-Toukhy T, Kassab A, Taylor A, Braude P, Parsons J, Seed P. Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum Reprod.* 2003;18:527-33.
29. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:340-7.
30. Murabito JM, Yang Q, Fox C, Wilson PW, Cupples LA. Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3427-30.
31. Skillern A, Rajkovic A. Recent developments in identifying genetic determinants of premature ovarian failure. *Sex Dev.* 2008;2:228-43.
32. Knauff EA, Franke L, van EsMA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JSE, Lambalk CB, Hoek A, Goverde AJ, Christin-Maitre S, Hsueh A, Wijmenga C, Fauser BC. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene. *Hum Reprod.* 2009;10.1093/humrep/dep197

## Consenso. Parte I

### Guías para evaluación y tratamiento de depresión perimenopausica: recomendaciones

---

PAULINE M. MAKI, PHD,<sup>1</sup> SUSAN G. KORNSTEIN, MD,<sup>2</sup> HADINE JOFFE, MD, MSC,<sup>3</sup> JOYCE T. BROMBERGER, PHD,<sup>4</sup> ELLEN W. FREEMAN, PHD,<sup>5</sup> GEENA ATHAPPILLY, MD,<sup>6</sup> WILLIAM V. BOBO, MD, MPH,<sup>7</sup> LEAH H. RUBIN, PHD,<sup>8</sup> HRISTINA K. KOLEVA, MD,<sup>9</sup> LEE S. COHEN, MD,<sup>10</sup> CLAUDIO N. SOARES, MD, PHD, MBA,<sup>11</sup>. ON BEHALF OF THE BOARD OF TRUSTEES FOR THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY (NAMS) AND THE WOMEN AND MOOD DISORDERS TASK FORCE OF THE NATIONAL NETWORK OF DEPRESSION CENTERS

#### Abstract

There is a new appreciation of the perimenopause – defined as the early and late menopause transition stages as well as the early postmenopause - as a window of vulnerability for the development of both depressive symptoms and major depressive episodes. However, clinical recommendations on how to identify, characterize and treat clinical depression are lacking. To address this gap, an expert panel was convened to systematically review the published literature and develop guidelines on the evaluation and management of perimenopausal depression. The areas addressed included:

1) epidemiology; 2) clinical presentation; 3) therapeutic effects of antidepressants; 4) effects of hormone therapy; and 5) efficacy of other therapies (eg, psychotherapy, exercise, and natural health products). Overall, evidence generally suggests that most midlife women who experience a major depressive episode during the perimenopause have experienced a prior episode of depression. Midlife depression presents with classic depressive symptoms commonly in combination with menopause symptoms (ie, vasomotor symptoms, sleep disturbance), and psychosocial challenges.

Menopause symptoms complicate, co-occur, and overlap with the presentation of depression. Diagnosis involves identification of menopausal stage, assessment of co-occurring psychiatric and menopause symptoms, appreciation of the psychosocial factors common in midlife, differential diagnoses, and the use of validated screening instruments. Proven therapeutic options for depression (ie, antidepressants, psychotherapy) are the front-line treatments for perimenopausal depression. Although estrogen therapy is not approved to treat perimenopausal depression, there is evidence that it has antidepressant effects in perimenopausal women,

---

1 Departments of Psychiatry, Department of Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago IL USA

2 Department of Psychiatry and Institute of Women's Health, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA USA

3 Connors Center for Women's Health and Department of Psychiatry, Brigham and Women's Hospital and Dana Farber Cancer Institute/ Harvard Medical School, Boston, MA, USA

4 Department of Epidemiology, Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

5 Departments of Obstetrics & Gynecology, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

6 Edith Nourse Rogers Memorial Veterans Hospital, Bedford MA; Harvard Medical School, Boston MA USA

7 Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

8 Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD USA

9 University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA USA

10 Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA USA

11 Department of Psychiatry, Queen's University School of Medicine, Ontario CA.

particularly those with concomitant vasomotor symptoms. Data on estrogen plus progestin are sparse and inconclusive.

**Key words:** antidepressants, depression, depressive symptoms, estrogen, menopause, perimenopause, psychotherapy.

## Resumen

Hay una nueva apreciación de la perimenopausia, definida como las etapas de transición temprana y tardía de la menopausia, también como la posmenopausia temprana, como una ventana de vulnerabilidad para el desarrollo de síntomas depresivos y episodios depresivos mayores. Sin embargo, las recomendaciones clínicas sobre cómo identificar, caracterizar y tratar la depresión clínica están faltando.

Para abordar esta brecha, se convocó un panel de expertos para revisar sistemáticamente la literatura publicada y desarrollar lineamientos sobre la evaluación y manejo de la depresión perimenopáusica. Las áreas abordadas incluyeron:

1) epidemiología; 2) presentación clínica; 3) efectos terapéuticos de los antidepresivos; 4) efectos de la terapia hormonal; y 5) la eficacia de otras terapias (por ejemplo, psicoterapia, ejercicio y productos naturales para la salud).

En general, la evidencia sugiere que la mayoría de las mujeres de mediana edad que experimentan un episodio depresivo mayor durante la perimenopausia han tenido un episodio previo de depresión. La depresión de la mediana edad se presenta con síntomas depresivos clásicos comúnmente en combinación con síntomas de la menopausia (es decir, síntomas vasomotores, trastornos del sueño) y problemas psicosociales.

Los síntomas de la menopausia se complican, coexisten y se superponen con la presentación de la depresión. El diagnóstico implica la identificación de la etapa menopáusica, la evaluación de los síntomas psiquiátricos y de la menopausia (los cuales son concurrentes), apreciación de los factores psicosociales comunes en la mediana edad, diagnósticos diferenciales y el uso de pruebas de detección con instrumentos validadas.

Las opciones terapéuticas probadas para la depresión (es decir, antidepresivos, psicoterapia) son la primera línea de tratamientos para la depresión perimenopáusica. Aunque la terapia con estrógenos no está aprobada para tratar la perimenopausia, existe evidencia de que tiene efectos antidepresivos en mujeres perimenopáusicas, particularmente en aquellas con síntomas vasomotores concomitantes. Los datos sobre estrógeno más progestina son escasos y no concluyentes.

**Palabras clave:** antidepresivos, depresión, síntomas depresivos, estrógeno, menopausia, perimenopausia, psicoterapia.

La existencia de síntomas del estado de ánimo relacionados con las hormonas o «ventanas de vulnerabilidad» para personas relacionadas con la reproducción:

La depresión a lo largo del ciclo de vida femenino ha ganado atención en las últimas décadas.<sup>1,2</sup> Hallazgos epidemiológicos, datos en animales y observaciones clínicas han arrojado algo de luz en las hipótesis mecanicistas plausibles sobre por qué algunas, pero no todas las mujeres, pueden ser

particularmente sensibles a los cambios en el medio hormonal experimentados premenstrualmente, durante el período posparto o durante la transición de la menopausia.<sup>3-9</sup>

La noción de una depresión asociada a la menopausia, sin embargo, ha sido objeto de debate clínico y científico durante años.

La falta de consenso sobre este tema también ha llevado a una falta de claridad en cómo evaluar y tratar la depresión en mujeres.

Para hacer frente a esta brecha durante la transición menopáusica y el período posmenopáusico y proporcionar directrices para la atención de la salud, profesionales de la sociedad de menopausia de América del Norte (NAMS) y la Red Nacional de Centros de Depresión y el Grupo de trabajo sobre mujeres y trastornos del estado de ánimo (NNDC) colaboraron en convocar a un panel de expertos de 11 miembros para revisar sistemáticamente la literatura científica sobre trastornos depresivos y síntomas depresivos en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas y desarrollar guías clínicas.

El panel abordó cinco temas relacionados con los síntomas depresivos y trastornos depresivos durante la perimenopausia, que incluyen: 1) epidemiología; 2) presentación clínica; 3) efectos terapéuticos de los antidepresivos; 4) efectos de la terapia hormonal (TH); y 5) eficacia de otras terapias (p. ej., psicoterapia, ejercicio y productos naturales para la salud). Esta revisión no se centró en los beneficios del estado de ánimo de la TH y los tratamientos no hormonales para síntomas vasomotores (VMS), ya que están cubiertos en la Declaraciones de posición de NAMS del 2017.<sup>10,11</sup>

Las pautas generales para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD) están disponibles;<sup>12</sup> por lo tanto, esas cuestiones no están cubiertas aquí. En cambio, estas pautas se enfocan en temas relacionados específicamente con los síntomas y trastornos depresivos en mujeres de mediana edad.

## Metodología

Los miembros del panel revisaron la literatura publicada relacionada con mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas en las siguientes áreas: epidemiología de los síntomas depresivos y trastornos depresivos (JB, LR); la presentación clínica de la depresión (HJ, GA); los efectos terapéuticos de la medicación antidepresiva en la depresión clínica (LC, HK); los efectos de la terapia hormonal sobre la depresión (CS); y el efecto de otras terapias en la depresión (WB, EF). Cada subgrupo de expertos revisó la literatura publicada (Medline / PubMed / PsychInfo / EMBase) para estudios clínicos relevantes utilizando términos de búsqueda

(véase cada sección a continuación), luego escribieron un resumen de su revisión de la literatura y redactaron un conjunto de recomendaciones clínicas.

Estas fueron compartidas con cada miembro del panel por correo electrónico para retroalimentación y cada subgrupo fue asignado a que revisara cuidadosamente otra área temática. Los copresidentes del panel (PM, SK) redactaron un conjunto de pautas basadas en las opiniones en la literatura.

Los miembros del panel examinaron las directrices y votaron un conjunto final de recomendaciones. Las pautas preliminares fueron presentados en la Reunión Anual NAMS 2016 y el Congreso Mundial de Salud Mental de la Mujer 2017, y la retroalimentación de esas presentaciones se incorporó en el examen final de las directrices, incluida la adición de una sección sobre poblaciones específicas para abordar temas relacionados con la depresión, la histerectomía con o sin ooforectomía y la insuficiencia ovárica primaria.

Se revisó la literatura (solo en inglés) en cada sección, de manera sistemática para publicaciones entre 1980 y 2015. Cada sección incluyó una búsqueda con los siguientes términos: «depresión», «deprimido», «depresivo», «ansiedad» o «estado de ánimo» en combinación con los términos «perimenopausia», «transición menopáusica», «menopausia», «posmenopáusica», «premenopausia» o «midlife (edad mediana)», así como términos adicionales y criterios de inclusión/exclusión específicos de esa sección.

Adicionalmente se utilizaron términos de búsqueda para cada área temática, incluida la epidemiología («epidemiología», «prevalencia» o «riesgo»), la presentación clínica («síntomas», «presentación», «diagnóstico», «análisis», «escalas»), los antidepresivos («antidepresivo», «SSRI», «SNRI»), la terapia hormonal («estrógeno terapia», «terapia hormonal», «terapia de reemplazo hormonal», «estrógeno» y «estradiol») y otras terapias («psicoterapia», «terapia electroconvulsiva», «neuromodulación», «estimulación magnética transcraneal», «estimulación del nervio vago», «estimulación cerebral profunda», «luminoterapia», «terapia de luz brillante», «privación del sueño», «terapia de estela», «acupuntura», «ejercicio»,

«Hypericum perforatum», «la hierba de St John», «cimifuga racemosa», «Black cohosh», «S-adenosil-L-metionina», «SAME», «fitoestrógenos», «ginseng», «ginkgo biloba», «folato», «L-metilfolato» y «ácidos grasos omega 3»).

Cada una de las tres secciones de intervención incluyó solamente aquellos ensayos clínicos que reclutaron selectivamente mujeres con depresión clínica y estudios que examinaron los beneficios del estado de ánimo en mujeres no deprimidas.

La sección de epidemiología abordó las siguientes tres preguntas con revisiones sistemáticas: 1) *En los estudios transversales, ¿cuál es la relación entre el estadio de la perimenopausia y los síntomas depresivos?* 2) *En los estudios longitudinales, ¿cuál es la relación entre la etapa perimenopáusica y los síntomas depresivos?* 3) *En los estudios longitudinales, ¿cuáles son los factores de riesgo para los síntomas/trastornos depresivos en la perimenopausia?*

Se aplicaron los cuatro criterios de inclusión: 1) muestras de vivienda en la comunidad, no entornos clínicos, 2) tamaño de la muestra 200, con 50 o más en cada etapa de la menopausia, 3) un estudio de depresión estándar con una puntuación de corte validada para indicar «síntomas depresivos» o el uso de una entrevista clínica estructurada para indicar «trastorno depresivo diagnosticado» y 4) especificación y aplicación de criterios estándar para determinar el estado de la menopausia (p. ej., Stages of Reproductive Aging WorkshopPlus 10 [STRAW p10]<sup>13</sup> o Study of Women's Health Across the Nation [SWAN]<sup>14</sup>; criterios específicos de irregularidad, número de periodos perdidos, último sangrado). Utilizamos la definición de perimenopausia a partir de los criterios STRAWp10, donde la perimenopausia se define como las etapas temprana y tardía de la transición de la menopausia, así como la posmenopausia temprana.

Teniendo en cuenta que esta definición difiere de SWAN, donde perimenopausia incluye la perimenopausia temprana y tardía, pero no la posmenopausia y además, dado que el estudio SWAN proporciona el período de seguimiento más largo –13 años de seguimiento para una muestra de mujeres de 42 a 52 años al inicio del estudio–, es importante reconocer que este cuerpo de trabajo incluye mujeres con una edad

máxima de 65 años y no está destinado a abordar el tema de depresión geriátrica.

Adicionalmente, las siguientes dos secciones se agregaron siguiendo la retroalimentación de NAMS: 4) ¿Es la histerectomía, con y sin ooforectomía, un factor de riesgo para síntomas/trastornos de la depresión? y 5) ¿Está la insuficiencia ovárica prematura (IOP) vinculada a la depresión?

La sección sobre la presentación de la depresión aborda estas preguntas:

1) ¿Existe una presentación clínica única o característica de trastornos depresivos durante la transición a la menopausia?

2) ¿Cómo se diagnostica la depresión durante la transición de la menopausia? ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la depresión durante la transición menopáusica?

3) ¿Qué síntomas ocurren comúnmente con depresión en mujeres de mediana edad?

4) ¿Cuáles son los desafíos psicosociales únicos asociados a la transición menopáusica que podrían contribuir a los síntomas depresivos? y

5) ¿Qué medidas de tamizaje han sido validadas para evaluar la depresión y los síntomas depresivos?

Se evaluaron estudios que se publicaron en una revista revisada por pares, publicada en el idioma inglés, y que utilizan una escala de detección validada o estándar para evaluar uno o más de los siguientes aspectos:

i) síntomas menopáusicos, ii) sufrimiento psicológico, iii) trastornos depresivos, iv) síntomas depresivos, v) síntomas y estado de ánimo y vi) calidad de vida durante la menopausia.

La sección sobre antidepresivos abordó cuatro preguntas:

1) ¿Cuáles son los efectos terapéuticos de los antidepresivos en los principales episodios depresivos (MDE) en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas?

2) ¿Existen diferencias en la eficacia entre tipos de antidepresivos en el tratamiento de la peri o posmenopausia en mujeres con TDM?

3) ¿Tienen respuesta clínica a los antidepresivos y difieren según el estado de la menopausia?

4) ¿La terapia con estrógenos hace mejorar la respuesta antidepresiva en mujeres peri o posmenopáusicas con DMD?

Solo se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios: a) uso de instrumentos validados para medir la depresión (p. ej., Escala de Clasificación de depresión de Hamilton, [HDRS], Grado de depresión de Montgomery-Asberg escala [MADRS], Inventario de depresión de Beck [BDI], Cuestionario de salud Paciente-9 [PHQ-9]).

La sección sobre terapia hormonal abordó las siguientes preguntas:

1) ¿Tiene la TH un efecto sobre los trastornos depresivos en mujeres perimenopáusicas?

2) ¿Tiene la TH un efecto sobre trastornos depresivos en mujeres posmenopáusicas? y

3) la TH previene los síntomas depresivos durante la transición menopáusica?

La sección fue guiada por una reciente y completa revisión sistemática sobre la eficacia de las intervenciones con estrógenos.<sup>15</sup> Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

1) administración clínica de TH basada en estrógenos y

2) evaluación de los síntomas del estado de ánimo/depresión con instrumentos estandarizados.

Estudios de no intervención y estudios de preparados que no son a base de estrógenos o agentes hormonales análogos (moduladores selectivos del receptor de estrógeno [SERM]) fueron excluidos de una consideración ulterior. Además, siguiendo una retroalimentación de NAMS, se agregó una sección sobre anticonceptivos hormonales para las mujeres perimenopáusicas.

La sección acerca de otras terapias sobre depresión abordada y la eficacia de las modalidades de tratamiento en clases incluyen:

1) psicoterapias,

2) terapias somáticas/físicas (tratamientos neuromoduladores, terapia de luz, ejercicio) y

3) productos naturales (es decir, terapias nutraceuticas y productos botánicos/terapias herbales).

## **Epidemiología de síntomas depresivos y trastornos depresivos en mujeres de edad mediana**

En los estudios transversales, ¿cuál es la relación entre etapa perimenopáusica y síntomas depresivos?

Numerosos estudios transversales han abordado si las mujeres perimenopáusicas demuestran una mayor prevalencia de o están en riesgo de síntomas depresivos en comparación con mujeres premenopáusicas.

Los tamaños de muestra en estas secciones transversales en los estudios oscilaron entre 376 y 6.383 mujeres (mediana, 927), y la mayoría de las muestras incluyeron mujeres de entre 40 y 60 años, representando a seis países diferentes, una gama de etnias, y una gama de logros educativos.

Aunque todos los estudios tenían un tamaño de muestra adecuado para proporcionar una estimación de prevalencia aceptable de síntomas depresivos elevados en la muestra global, comparaciones de elevación de síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas versus premenopáusicas pueden haber tenido poca potencia en muestras con una baja prevalencia de síntomas depresivos elevados y muestra relativamente pequeña.

El enfoque analítico varió, con algunos estudios que informaron resultados ajustados y otros no ajustados. Ocho de los doce estudios incluidos encontraron que los síntomas depresivos elevados fueron significativamente más prevalentes en la perimenopausia versus mujeres premenopáusicas, y seis de ellas se ajustaron para covariables.<sup>16-20</sup> Estos estudios sugieren que del 45% al 68% de las mujeres perimenopáusicas reportan síntomas depresivos elevados comparadas con 28% a 31% de las mujeres premenopáusicas<sup>17,20</sup>. En cuanto a la perimenopausia intempestiva, 28% a 47% de las mujeres



reportaron síntomas depresivos elevados<sup>16,19</sup>, y la probabilidad de síntomas depresivos elevados en esta etapa fue mayor que en la etapa premenopáusicas. En una gran cohorte de mujeres étnicamente diversas, las mujeres que habían tenido menopausia temprana mostraron un aumento de 1,74 veces en las probabilidades de presentar síntomas depresivos durante la perimenopausia temprana<sup>19</sup>, y entre las mujeres hispanas hubo un aumento de 2,45 veces.<sup>16</sup>

Es difícil concluir si las mujeres en la etapa de la perimenopausia tardía muestran síntomas depresivos elevados en los dos estudios transversales que incluyeron específicamente a este grupo de mujeres; uno incluyó solo 57 mujeres en esta etapa<sup>19</sup> y el otro solo examinó los síntomas depresivos de forma continua.<sup>21</sup>

### ***En estudios longitudinales, ¿cuál es la relación entre etapa perimenopáusicas y síntomas depresivos?***

Estudios longitudinales prospectivos de tres cohortes estadounidenses abordaron si la etapa perimenopáusicas es un período de mayor riesgo tanto de síntomas depresivos como de trastornos depresivos, medidos por entrevistas clínicas de diagnóstico. Estas cohortes incluyen el SWAN,<sup>14,22-24</sup> el Estudio Penn del envejecimiento ovárico (POAS),<sup>25-28</sup> y el Estudio de salud de la mujer de mediana edad de Seattle.<sup>29</sup>

Comparados con estudios transversales, los estudios longitudinales están diseñados de manera más óptima para abordar la asociación entre la etapa de transición de la menopausia y la depresión, así como la dirección de la asociación.

Los tamaños de las muestras en los estudios longitudinales variaron de 151 a 3.302 (mediana, 332), y la mediana de seguimiento fue 7 años (rango, 3-15 a). Las mujeres a través de los estudios fueron étnicamente diversas y principalmente bien educadas. De los 11 estudios longitudinales revisados, seis (54%) sugieren un mayor riesgo de síntomas depresivos durante la transición,<sup>14,24,26,27,29,30</sup> con estimaciones de un aumento de 1,30 a 1,55 de probabilidad de los síntomas depresión en la transición temprana y el aumento de 1,71 a 2,89 en la transición tardía.<sup>14,24,27</sup> Dos estudios indican que en mujeres sin historia previa de depresión,<sup>26,27,30</sup> la

transición plantea un mayor riesgo de síntomas depresivos elevados que siguen siendo premenopáusicos, especialmente en aquellas con antecedentes de eventos adversos en la vida<sup>30</sup> o síntomas vasomotores (SVM) durante la perimenopausia.<sup>30</sup> Aunque la mayoría de estudios están centrados en la transición menopáusicas, los POAS examinaron el riesgo en relación con el período menstrual final (FUM). Cuando un número considerable de mujeres alcanzó la posmenopausia en el POAS, el riesgo de síntomas depresivos elevados fue significativamente mayor antes de la FUM, con un menor riesgo después de la FUM.<sup>25</sup> Las mujeres con mayor racismo y diversidad económica muestran que no está claro el mismo riesgo de TDM, ya que el sesgo de selección puede afectar las estimaciones de la depresión de nueva aparición, particularmente en estudios que seleccionan mujeres sin antecedentes de MDD.<sup>31</sup>

Dos estudios longitudinales evaluaron el riesgo de un MDE durante la transición de la menopausia utilizando la Evaluación de la Atención Primaria de los trastornos mentales (POAS)<sup>27</sup> o la Entrevista clínica estructurada para la depresión (SWAN).<sup>22</sup> En análisis ajustado, el SWAN informó que las mujeres tenían de dos a cuatro veces más probabilidad de experimentar un episodio depresivo mayor durante la transición de la menopausia y la posmenopausia temprana mientras que no se encontró un mayor riesgo durante estos períodos en el POAS.<sup>26,27</sup> En el POAS, pocas mujeres hicieron la transición perimenopáusicas tardía y posmenopáusicas, por lo que hay mayor confianza en los hallazgos relacionados con la perimenopausia precoz que más adelante en la transición.<sup>26,27</sup> En SWAN, las mujeres en mayor riesgo de MDE durante y después de la transición de la menopausia fueron aquellas con un historial de TDM antes de la mediana edad.<sup>23,32</sup> De hecho, en los estudios más grandes no han encontrado que el riesgo de un episodio de TDM durante la transición se incrementa cuando no hay historia previa de MDD.<sup>23</sup> Un estudio longitudinal de SWAN comparó factores de riesgo para un episodio de MDD en 151 mujeres con antecedentes de MDD en comparación con 274 mujeres sin antecedentes de TDM.<sup>23</sup> Mujeres con un historial de MDD tenían un mayor riesgo de desarro-

llar MDD durante la mediana edad en comparación con las mujeres sin una historia de MDD (59% vs. 28%).<sup>23</sup> Además, el riesgo de MDD era superior en la etapa perimenopáusica versus premenopáusica solo para mujeres con antecedentes de TDM.<sup>23</sup> En general, el riesgo elevado para el TDM en la perimenopausia en comparación con la premenopausia fue visto principalmente entre las mujeres con una historia de MDD, con evidencia inconsistente de un mayor riesgo en mujeres sin TDM antes de la mediana edad.

### ***En estudios longitudinales, ¿cuáles son los factores de riesgo para síntomas/trastornos depresivos durante la perimenopausia?***

Estudios longitudinales de los Estados Unidos, Holanda y Australia revelaron una amplia gama de factores de riesgos para los síntomas y trastornos depresivos. Estos incluyen características demográficas (problemas financieros; desempleo; étnico, negro, hispano o japonés; ser menor de 50 años; baja educación); síntomas somáticos (SVM, síntomas molestos, problemas de sueño); temas relacionados con la salud (depresión previa, mala autoestima, salud previa, quejas premenstruales, síndrome premenstrual severo, uso de medicamentos psicotrópicos, alto índice de masa corporal, historia de «melancolía» posparto, nuliparidad, uso actual de antidepresivo, tabaquismo, historial de ansiedad, condición médica crónica, bajo rol de funcionamiento debido a problemas físicos); factores psicosociales (muerte del compañero, vida estresante mayor, actitudes negativas hacia el envejecimiento y la menopausia, molestias diarias, bajo apoyo social, alta ansiedad de riesgo, pocos amigos cercanos, tendencia a rumiar); y hormonas (media y variabilidad en la hormona estimulante del folículo [FSH] y estradiol, e inhibina). Evidencia de una asociación entre los SVM y el estado de ánimo depresivo es inconsistente.

En el estudio SWAN existe una fuerte asociación entre SVM y síntomas depresivos elevados<sup>14</sup>, pero solo un límite de asociación significativa ( $p < 0,10$ ) entre SVM frecuentes y un episodio de MDD.<sup>21</sup> Los POAS encontraron el patrón opuesto de resultados, con una asociación significativa entre SVM y MDE, pero no

síntomas depresivos.<sup>27</sup> Las inconsistencias pueden ser debido a las diferentes definiciones de SVM (por ejemplo, cualquiera  $\geq 6$  días/2 semanas) y a la forma en que se evaluó el TDM. Para SVM la asociación es principalmente con síntomas depresivos, más que MDD. En general, las exposiciones múltiples y variables, incluyendo características socioeconómicas, individuales psicológicas y sociales, y los factores de salud, están asociadas con mayor riesgo de síntomas depresivos y TDM durante la transición de la menopausia.

### ***¿Es la histerectomía con y sin ooforectomía un factor de riesgo para los síntomas/trastornos depresivos?***

Estudios que examinan la asociación entre depresión e histerectomía con o sin ooforectomía han dado lugar a resultados mixtos.<sup>33-37</sup> En un ensayo aleatorio temprano de TE o TE más terapia con andrógenos en mujeres premenopáusicas depresivas, los síntomas empeoraron inmediatamente después de la histerectomía con ooforectomía, y mejoró significativamente más con TE o TE más terapia con andrógenos que el placebo<sup>36,38</sup>.

El metaanálisis de los estudios publicados antes de 2012 identificó 22 estudios aceptables para inclusión (tamaño máximo de muestra = 1.162 mujeres; seguimiento máximo = 12 años) y finalizado en que los síntomas de la depresión fueron significativamente reducidos después de la histerectomía.<sup>33</sup> Sin embargo, los análisis cuantitativos combinaron mujeres posmenopáusicas y mujeres con ooforectomía, lo que excluye la consideración de los efectos de suspensión de estrógenos en la depresión en mujeres premenopáusicas.

Los estudios longitudinales desde entonces han revelado un elevado riesgo de depresión después de una histerectomía con y sin conservación ovárica.<sup>34,35</sup> Por ejemplo, un estudio de 5.336 mujeres del Australian Longitudinal Study on Women's Health encontró que el riesgo de síntomas depresivos elevados fue 20% mayor en mujeres con histerectomía y conservación de ovario y 44% mayor en mujeres con histerectomía sin conservación ovárica en comparación con las mujeres sin una histerectomía.<sup>35</sup> Las

mujeres con TE en ese estudio informaron mayores niveles de síntomas depresivos que las mujeres sin TE.

Sin embargo, debido a que este no fue un ensayo aleatorio de TE, esta asociación podría no reflejar un efecto causal de la TE en la depresión, pero en su lugar podría indicar que se prescribió TH para tratar síntomas depresivos, aunque sus síntomas depresivos persistieron. Un estudio basado en una población de 8.441 mujeres taiwanesas seguidas hasta por 10 años reveló que comparando las mujeres sin histerectomía con aquellas con histerectomía, estas tenían un riesgo 78% mayor de síntomas depresivos elevados y un 84% de riesgo de MDD.<sup>34</sup>

### ***¿Se relaciona la insuficiencia ovárica prematura con la depresión?***

La insuficiencia ovárica prematura o insuficiencia ovárica primaria (IOP) es un síndrome clínico definido por la pérdida de actividad ovárica antes de los 40 años y afecta al 1% de las mujeres.<sup>39</sup> Existen pocos estudios que examinen la prevalencia de la depresión en mujeres con IOP. La prevalencia de por vida de la depresión fue significativamente mayor en las mujeres con 46, XX IOP espontáneos (54,5%) comparadas con la población general (20%) y ocurrió comúnmente antes como después del inicio de la irregularidad menstrual—un síntoma para las primeras etapas de la insuficiencia ovárica—.<sup>40</sup> Además de los síntomas de la menopausia, la preocupación por la fertilidad y, a largo plazo, por las consecuencias para la salud se asocia con una reducción de bienestar psicológico en mujeres con IOP.<sup>41,42</sup>

## **Presentación clínica de la depresión**

### ***¿Existe una presentación clínica única o característica de trastornos depresivos durante la transición a la menopausia?***

La depresión durante la mediana edad se presenta con síntomas depresivos clásicos, comúnmente en combinación con síntomas menopáusicos específicos y desafíos psicosociales. La transición menopáusica y la etapa posmenopáusica temprana son etapas reproductivas asociadas con un mayor riesgo de

MDE22 y también son ventanas transitorias de vulnerabilidad para el desarrollo de síntomas depresivos por debajo del umbral.<sup>26,27,29,30,43,44</sup> La transición menopáusica generalmente se extiende de 4 a 8 años; sin embargo, el inicio de la transición de la menopausia, en comparación con otras transiciones reproductivas, es menos distinto y refleja cambios hormonales subyacentes que preceden a los marcadores clínicos por un período variable de tiempo.<sup>45</sup> Las dificultades para establecer la asociación temporal de la aparición de cambios de humor con los marcadores menstruales de la transición de la menopausia pueden en parte explicar la relativa escasez de datos que describen presentaciones únicas de depresión clínica durante y después de la transición menopáusica.<sup>46</sup> Además, aunque los grandes avances han sido hechos para asegurar la estandarización, históricamente no ha sido una falta de consistencia en la definición de la depresión durante la transición de la menopausia, distinguiendo las severidades de la depresión en esta etapa y utilizando herramientas de calificación uniformes<sup>47</sup>.

### ***¿Cómo se diagnostica la depresión durante la transición menopáusica?***

El diagnóstico integral de trastornos depresivos durante la mediana edad puede implicar una identificación de la etapa de la menopausia, así como la valoración clínica de los síntomas depresivos y otras condiciones psiquiátricas. El diagnóstico diferencial de depresión durante la transición de la menopausia y después de la cirugía incluye MDD, depresión subsindrómica, trastorno de ajuste, sufrimiento psicológico, duelo, depresión bipolar, y causas médicas generales de la depresión. Más mujeres que experimentan un MDE durante la transición de la menopausia han tenido una historia de MDD; por lo tanto, el episodio representa la recurrencia de su enfermedad.

El MDD durante la transición de la menopausia es menos común. Durante la transición de la menopausia y la posmenopausia, una mujer puede experimentar más pérdidas en comparación con las anteriores etapas de su vida. Del mismo modo, ella también puede experimentar factores de estrés únicos en su etapa de la mediana edad (por ejemplo, cuidar el envejecimiento de los padres, a veces mientras cuidan a

los niños; cambios de carrera); por lo tanto, el trastorno de duelo y ajuste son importantes para considerar en el diagnóstico diferencial.

Algunas mujeres también pueden experimentar angustia psicológica relacionada con la conciencia del envejecimiento, los cambios corporales asociados con envejecimiento reproductivo y las condiciones de salud concurrentes<sup>48</sup>.

Aunque la menopausia quirúrgica puede presentar inquietudes acerca de fertilidad y envejecimiento prematuro, datos que rodean la menopausia quirúrgica asociación con mayor o menor riesgo de estrés psicológico está en gran parte mezclada<sup>49</sup>.

El estrés psicológico debe diferenciarse de la depresión subsindrómica o depresión menor.<sup>50</sup> La depresión menor se caracteriza por exhibir dos a cuatro síntomas de un MDE, incluyendo disforia o anhedonia, con angustia asociada y/o deterioro funcional.

Los cambios de humor también son comunes durante la transición menopáusica.<sup>51</sup> Una historia psiquiátrica previa, y la delineación colateral y cuidadosa de los síntomas, puede ayudar a diferenciar cambios de humor comúnmente experimentados durante la menopausia.

El trastorno bipolar es también común en la transición menopáusica. Los estudios han demostrado una mayor probabilidad de exacerbación del estado de ánimo (depresión del estado de ánimo, así como la elevación) en aquellas mujeres con antecedentes de trastorno bipolar durante la menopausia tardía, la transición y la posmenopausia temprana<sup>52</sup>.

### ***¿Qué síntomas coexisten comúnmente con la depresión en mujeres de mediana edad?***

Varios síntomas comunes de la transición de la menopausia y la posmenopausia natural o quirúrgica (SVM, sueño y trastornos sexuales, cambios de peso/energía, cambios cognitivos, y síntomas urinarios) coexisten y se superponen con la presentación de la depresión durante esta etapa. La depresión en sí puede presentarse con sueño, y dificultades de apetito sexual, energía y concentración. Los SVM y trastornos del sueño son especialmente comunes y pueden ser grave después de la menopausia quirúrgica.<sup>54,55</sup>

Una evaluación de la ocurrencia concomitante de síntomas depresivos y los síntomas de la menopausia se realizó a través de un análisis de agrupación en una muestra de 797 mujeres sin antecedentes de TDM que participaron en los ensayos del estudio MSFlash.<sup>56</sup> Al inicio del estudio, hubo dos grupos de síntomas que incluyeron mujeres con elevados síntomas depresivos. En un grupo (14% de la muestra total), los síntomas depresivos elevados se agruparon con altos niveles de insomnio, muy baja calidad de sueño y moderadamente altos SVM. En un grupo más pequeño (7% de la muestra total), los síntomas depresivos elevados se agruparon con ansiedad elevada, pero mínimamente con otros síntomas. En el grupo caracterizado por el nivel más alto de SVM (11% de la muestra), los síntomas depresivos fueron bajos, lo que indica que los síntomas depresivos no están presentes de manera uniforme, incluso cuando los SVM son graves.

Debido a que estos mismos síntomas también pueden ser secundarios a la menopausia, se vuelve difícil de analizar contribuyendo etiologías, aportaciones relativas de cada etiología, y potenciales efectos aditivos.<sup>53,57</sup> Además, los síntomas únicos de la transición de la menopausia y la posmenopausia, incluyendo SVM y sequedad vaginal, tienen el potencial de magnificar o complicar los síntomas individuales y la experiencia clínica global de trastornos depresivos durante esta etapa.<sup>58</sup> Además, la depresión puede afectar la apreciación de un individuo del grado de la molestia de los síntomas somáticos comúnmente encontrados durante la transición de la menopausia; por lo tanto, se amplía aún más el efecto de los síntomas en la calidad de vida<sup>59</sup>.

### **Síntomas vasomotores y sueño**

Se ha estudiado la interrelación entre los síntomas depresivos, SVM, y los trastornos del sueño. La teoría del dominó afirma que los sudores nocturnos pueden estar relacionados causalmente con los disturbios del sueño que, a su vez, están relacionados causalmente con síntomas depresivos.<sup>60</sup> Estudios posteriores han apoyado algunos aspectos de esta teoría y cuestionaron a otros.<sup>61</sup> Un estudio que examina los

efectos de SVM en el sueño a través de la inducción por el agonista de liberador de gonadotropinas demostró una relación causal entre SVM y dificultad para dormir.<sup>62</sup> En la cohorte de POAS, donde todas las mujeres eran premenopáusicas al inicio del estudio, los síntomas depresivos fueron más propensos a preceder a SVM en la transición menopáusica entre las mujeres que no tenían experiencia de cualquiera de los síntomas antes de la transición; los hallazgos que desafían las relaciones causales de la teoría de dominó como explicación universal de la asociación entre estos síntomas<sup>63</sup>.

Estudios experimentales que examinan la relación del estado de ánimo con SVM concurrente y trastornos del sueño han usado agonistas liberadores de gonadotropina para inducir síntomas en mujeres sanas no deprimidas<sup>64</sup> y, por separado, han aleatorizado mujeres con un MDE a terapia de estrógeno o placebo.<sup>65,66</sup> Estos estudios han demostrado que para mujeres sin MDE, la aparición de síntomas depresivos con los agonistas hormonales está relacionada con la aparición de perturbación del sueño, específicamente la interrupción del sueño, y con el inicio de SVM nocturnos, pero no SVM diurnos.<sup>64</sup> En contraste, entre mujeres con MDE aleatorizado a terapia con estrógenos, los síntomas depresivos mejoran en concierto con la mejora en la alteración del sueño, pero no en asociación con SVM.<sup>66</sup> Estudios epidemiológicos han demostrado de manera similar que los SVM están vinculados con riesgo de desarrollar síntomas depresivos posteriores,<sup>24,26,65,66</sup> pero no MDE,<sup>23,26</sup> aunque hay una tendencia estadística hacia una asociación de SVM con posterior aparición de primeros inicios en toda la vida de MDD en el SWAN<sup>23</sup>. Y un estudio POAS temprano mostró una asociación significativa entre SVM y nuevos inicios de MDD.<sup>27</sup> En conjunto, estos estudios experimentales y epidemiológicos proporcionan evidencia de que la relación entre los síntomas depresivos y SVM difiere entre aquellas mujeres con y sin MDE, con asociaciones observadas casi exclusivamente entre aquellas sin MDE.<sup>67</sup> La alteración del sueño se ha relacionado con la depresión en mujeres de mediana edad. En mujeres con SVM, las características del sueño que distinguen a aquellas con versus aquellas sin el trastorno

depresivo incluye latencia prolongada del inicio del sueño, y reducción de la calidad percibida del sueño, la eficiencia del sueño, y duración total del sueño.<sup>61</sup> Sobre la base de estos estudios, parece que los SVM están relacionados causalmente con la dificultad para dormir.

La dificultad para dormir, a su vez, parece estar asociada con síntomas depresivos.<sup>64,66</sup> La transición de la menopausia y la posmenopausia natural o quirúrgica temprana pueden superponerse y los síntomas compuestos son comunes a la depresión.

### **Cognición:**

La depresión y la menopausia en sí pueden ejercer efectos sobre la concentración, lo que dificulta su desenredo de aportaciones individuales.<sup>53,57</sup> Quejas subjetivas de cambios cognitivos son comunes durante la transición menopáusica; estudios longitudinales del SWAN proporcionan alguna validación objetiva de las quejas subjetivas porque demuestran un deterioro transitorio en el aprendizaje durante la transición a la menopausia.<sup>68</sup> Los síntomas depresivos y la ansiedad concurrentes se asocian con una velocidad de procesamiento más lenta y la ansiedad también se asoció con peor memoria, pero los síntomas no representaron un menor rendimiento en la perimenopausia tardía en comparación con la premenopausia.<sup>69</sup> Consistente con el SWAN, los POAS demostraron una disminución en el aprendizaje y el recuerdo en mujeres que transitaban a través de la menopausia incluso después de tener en cuenta la edad, la depresión, la ansiedad y otros factores.

Eso puede influir en la cognición.<sup>70</sup> En mujeres de mediana edad con depresión también puede presentarse una ralentización cognitiva concurrente y los déficits en la codificación y, por lo tanto, tienen el potencial de amplificar los cambios cognitivos existentes durante la transición menopáusica.<sup>69,71</sup>

### **Fatiga:**

Además de los rasgos neurovegetativos seleccionados de la depresión (disminución de energía, aumento del apetito), pueden superponerse quejas subjetivas compuestas de fatiga así como aumentos de peso comúnmente reporta-

dos durante y después de la transición a la menopausia.<sup>72</sup>

### ***Función sexual:***

Cambios genitourinarios que acompañan la menopausia pueden afectar la función sexual y el deseo<sup>73</sup>.

La disminución de la libido también puede ser un síntoma de depresión.<sup>74</sup>

El doble efecto de la depresión y la transición de la menopausia en el deseo sexual y el rendimiento puede ser un efecto aditivo;<sup>75</sup> esto puede ser especialmente cierto para la menopausia quirúrgica.<sup>76,77</sup>

### ***Incontinencia urinaria:***<sup>80-82</sup>

Existe una pequeña e inconsistente literatura que sugiere una asociación bidireccional entre la incontinencia urinaria y la depresión en mujeres de mediana edad. Estudios de cohorte han encontrado que los síntomas depresivos son un factor de riesgo para la incontinencia urinaria persistente.<sup>78,79</sup> Otros estudios transversales han informado que las mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria tienen más probabilidades de tener síntomas depresivos y de ansiedad<sup>80</sup>. En contraste, otros estudios no han observado un vínculo claro entre la depresión y la incontinencia urinaria en mujeres de mediana edad con depresión.<sup>22,23</sup> La base de esta asociación potencial no se entiende, pero podría estar relacionada con la disminución de los niveles de serotonina en el sistema nervioso central que se han correlacionado con el aumento de la frecuencia urinaria y contracciones de la vejiga<sup>81,82</sup>.

### ***¿Cuáles son los desafíos psicosociales únicos asociados con la transición de la menopausia que podrían contribuir a síntomas depresivos?***

Los factores psicosociales observados durante la menopausia, la transición y la posmenopausia pueden ser exclusivos de la mediana edad.

Los estudios postulan los síntomas depresivos, previamente denominados «melancolía involutiva»,<sup>83</sup> expresión que surgió de un fenómeno de «nido vacío». Es decir que las mujeres pueden ser propensas a síntomas depresivos

cuando los niños abandonan el hogar.<sup>84</sup> Esta teoría desde entonces ha sido refutada con datos empíricos que sugieren una mejoría del bienestar en las mujeres cuando los niños se van del hogar y ningún efecto del retorno de los hijos adultos («puerta giratoria») sobre el estado de ánimo.<sup>85</sup> No obstante, la menopausia puede representar un momento singularmente desafiante para las mujeres.

Las mujeres se enfrentan a una serie de factores estresantes que incluyen el cuidado de padres ancianos, la muerte de los padres, enfermedad médica en sí mismas y en la familia, además de las secuelas emocionales y físicas de la menopausia quirúrgica y otros problemas de salud que son comunes en esta etapa de la vida, los niños que abandonan el hogar, y cambios en el estado civil con el inicio del parto a una edad cada vez más tardía; así, las mujeres se enfrentan a menudo con la doble responsabilidad de criar niños pequeños en medio del cuidado del envejecimiento de los padres mientras navegan por sus carreras y consiguen desafíos.

Estas múltiples demandas a menudo se enfrentan sin apoyos, en lugar de identificar o abordar la angustia consiguiente colocada en una mujer durante esta etapa.

### ***¿Qué medidas de tamizaje se han validado para la evaluación de la depresión y síntomas depresivos?***

Hay varias medidas de tamizaje general validadas para la clínica, incluido –pero no exclusivo– el PHQ-9, que puede ser utilizado para la determinación categórica de los diagnósticos de trastornos del estado de ánimo.

Durante la transición de la menopausia como lo son en otras poblaciones, en entornos de investigación, cuestionarios como el del Centro de Estudios Epidemiológicos, Escala de Depresión (CES-D), así como el Inventario Rápido de Depresores Sintomatología-autoinforme, también puede ser útil para capturar la gravedad de los síntomas y son predictivos, aunque no diagnósticos, de DMD durante la mediana edad.<sup>86,87</sup> Es importante señalar que varios síntomas comunes de la transición de la menopausia (SVM, cambios cognitivos, alteraciones del sueño) pueden afectar la puntuación.

HDRS también se utiliza comúnmente en estudios de investigación, y es administrado por un médico.<sup>88</sup> Un trastorno del estado de ánimo específico para la menopausia.

La escala aún no existe, pero otras escalas de medición específica de los síntomas y la calidad de vida (QOL) de la menopausia han sido validadas.

Los parámetros más generales pueden ser útiles. La Escala de Calificación de Menopausia (MRS) incorpora un rango de medidas perimenopáusicas que incluyen pero no son exclusivas del estado de ánimo, la libido y la sequedad vaginal.<sup>89</sup> La escala de calidad de vida específica de la menopausia (MENQOL) evalúa e identifica aspectos psicológicos y parámetros somáticos que afectan la calidad de vida durante la transición de la menopausia.<sup>90</sup> Otras escalas de uso común incluyen la Escala climática de Greene y escala de calidad de vida.<sup>91,92</sup>

Aunque estas escalas abordan dominios de síntomas psiquiátricos, no distinguen la angustia de la depresión mayor o depresión subsindrómica. Además, tampoco capturan necesariamente la duración de los síntomas o el efecto de alteración del estado de ánimo en la función.

## **Efectos terapéuticos de medicamentos antidepresivos para la depresión clínica en mujeres peri y posmenopáusicas**

### ***¿Cuáles son los efectos terapéuticos de los antidepresivos sobre MDE en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas?***

Dos grandes ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, examinaron la eficacia de la desvenlafaxina para el TDM en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas y definieron el uso de Criterios de STRAW.<sup>93,94</sup> El tratamiento a corto plazo con dosis de 50 mg y 100-200 mg de desvenlafaxina condujo a significativas mejoras en los síntomas depresivos en comparación con placebo.<sup>93,94</sup> Análisis *post hoc* de datos agrupados de estos ensayos mostraron una mejoría significativa con desvenlafaxina en los subgrupos de perimenopáusicas y posmenopáusicas, incluyendo una menor carga de síntomas y unas mayores tasas de remisión.<sup>95,96</sup> Hasta la fecha, no se han estu-

diado otros antidepresivos en grandes ensayos aleatorios controlados con placebo de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas bien definidos con TDM.

Ha habido una serie de pequeños estudios abiertos de otros antidepresivos, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; citalopram, escitalopram, vortioxetina), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN; venlafaxina, duloxetina) y mirtazapina para tratar el TDM en la perimenopausia y mujeres posmenopáusicas, que han demostrado un efecto positivo en el estado de ánimo, así como SVM, sueño, ansiedad y dolor.<sup>97-99,100-103</sup> Bupropión, un inhibidor de la recaptación norepinefrina-dopamina (NDRI), a veces se prescribe solo o en combinación con un SSRI/SNRI para mujeres perimenopáusicas porque no produce tanto aumento de peso, disfunción sexual o somnolencia como ISRS/ISRS<sup>104</sup>. Sin embargo, no hay ECAs de bupropión en la mujer perimenopáusicas.

### ***¿Existen diferencias en la eficacia entre los tipos de antidepresivos en el tratamiento de mujeres peri o posmenopáusicas con TDM?***

Un gran ensayo aleatorizado doble ciego comparó el SNRI desvenlafaxina y el SSRI escitalopram en MDD en mujeres posmenopáusicas definidas utilizando criterios de STRAW; no se observó diferencia significativa en la eficacia después de 8 semanas de tratamiento de fase aguda, ni después de 6 meses de fase de tratamiento de continuación.<sup>105</sup> Estos hallazgos estuvieron en contraste con un análisis previo de un gran conjunto de datos agrupados por sexo y edad (usando un límite de 50) comparando las tasas de remisión con venlafaxina, ISRS o placebo que encontró una ventaja significativa en tasas de remisión que favorecen la venlafaxina SNRI sobre los SSRI en mujeres mayores.<sup>106</sup> Otros análisis *post hoc* de datos de ensayo clínico sobre el estado de la menopausia definida por edad no mostraron diferencias en la eficacia de la SNR venlafaxina frente a la ISRS fluoxetina en mujeres más jóvenes o mayores.<sup>107</sup> Del mismo modo, un conjunto de análisis de ensayos de etiqueta abierta no mostró diferencias en tasas de res-

puesta a la reboxetina, sertralina o venlafaxina en mujeres mayores y jóvenes.<sup>108</sup> Algunos estudios han observado un efecto superior de un ISRS sobre un inhibidor de la captación (NRI) tricíclico o norepinefrínico en mujeres premenopáusicas, pero no se encontraron diferencias en mujeres posmenopáusicas en estos estudios<sup>109-111</sup>.

### **¿Existen respuestas clínicas a los antidepresivos según el estado de la menopausia?**

Los estudios han examinado si existen diferencias en la respuesta de los antidepresivos en mujeres premenopáusicas frente a posmenopáusicas, y todos utilizan la edad como una variable proxy para el estado de la menopausia. En el análisis combinado de los ensayos clínicos de venlafaxina, ISRS y placebos discutidos anteriormente, se observó una respuesta más pobre a los ISRS en la posmenopausia en comparación con las mujeres premenopáusicas, mientras que la respuesta a venlafaxina no difirió según el estado de la menopausia<sup>106</sup>. Otro análisis agrupado no mostró diferencias en la respuesta antidepresiva a ningún bupropión o ISRS por estado de menopausia,<sup>112</sup> ni tampoco una gran estudio de venlafaxina y fluoxetina.<sup>107</sup> Al igual que en el estudio Thase 2005<sup>106</sup>, varios estudios abiertos han demostrado una resistencia relativa a los ISRS y otros antidepresivos en mujeres posmenopáusicas versus premenopáusicas; otros<sup>113-115</sup> no encontraron una diferencia por estado de menopausia.<sup>111,116-118</sup> Solo un estudio examinó el estado de la menopausia como un predictor de la recurrencia de la depresión durante el tratamiento con antidepresivos; las tasas de recurrencia de la TDM durante el tratamiento con venlafaxina o fluoxetina no difirieron en mujeres premenopáusicas versus posmenopáusicas<sup>107</sup>.

### **¿El tratamiento con estrógenos mejora la respuesta antidepresiva en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas?**

Dos análisis *post hoc* de estudios aleatorizados controlados con placebo de ISRS en mujeres mayores con MDD encontraron una intervención entre el uso de la terapia concomitante de estrógeno y el efecto del tratamiento antidepresivo, lo que sugiere que el estrógeno puede aumentar la respuesta antidepresiva a los ISRS

en mujeres deprimidas posmenopáusicas.<sup>119,120</sup> Dos ensayos pequeños de etiqueta abierta mostraron una respuesta mayor o acelerada a los ISRS en mujeres posmenopáusicas que también tomaron estrógeno,<sup>121,122</sup> mientras los otros estudios no mostraron diferencias en las tasas de respuesta o remisión en mujeres con depresión peri o posmenopáusicas tratadas con ISRS que tomaron versus no tomaron estrógeno<sup>123,124</sup>. En el análisis del gran conjunto de datos de los ensayos de venlafaxina, ISRS y placebo que se discutió anteriormente, el uso concomitante de TH en mujeres posmenopáusicas eliminó la disparidad en las tasas de respuesta a los ISRS en las mujeres pre vs. posmenopáusicas; la TH no afectó las respuestas a la venlafaxina.<sup>106</sup> En un pequeño estudio ciego controlado con estrógeno, el aumento de estrógenos mejoró la respuesta antidepresiva en mujeres perimenopáusicas con TDM en remisión parcial.<sup>125</sup>

## **Referencias**

1. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:815-22.
2. Soares CN, Maki PM. Menopausal transition, mood, and cognition: an integrated view to close the gaps. *Menopause* 2010;17:812-4.
3. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:599-611.
4. Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 1996;41:633-9.
5. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry* 1998;44:839-50.
6. Lokuge S, Frey BN, Foster JA, Soares CN, Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry* 2011;72:e1563-e1569.
7. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002;32:119-32.



8. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:3-8.
9. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371:1200-10.
10. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53.
11. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22:1155-72.
12. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition. *Am J Psychiatry* 2010;167:1.
13. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop p 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012;19:387-95.
14. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007;103:267-72.
15. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: So Much Promise and So Few Answers. *Depress Anxiety* 2015;32:539-49.
16. Bromberger JT, Harlow S, Avis N, Kravitz HM, Cordal A. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2004;94:1378-85.
17. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JA, Tracy JK. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas* 2009;62:184-9.
18. Lin HL, Hsiao MC, Liu YT, Chang CM. Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population-based study in Taiwan. *Climacteric* 2013;16:381-6.
19. Maki PM, Rubin LH, Cohen M, et al. Depressive symptoms are increased in the early perimenopausal stage in ethnically diverse human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Menopause* 2012;19:1215-23.
20. Timur S, Sahin NH. The prevalence of depression symptoms and influencing factors among perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:545-51.
21. Mauas V, Kopala-Sibley DC, Zuroff DC. Depressive symptoms in the transition to menopause: the roles of irritability, personality vulnerability, and self-regulation. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:279-89.
22. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011;41:1879-88.
23. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med* 2015;45:1653-64.
24. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal MAKI ET AL 14 Menopause, 2018;25(10). The North American Menopause Society Copyright \_ 2018 The North American Menopause Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited. transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:598-607.
25. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatry* 2014;71:36-43.
26. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-82.
27. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62-70.
28. Morrison MF, Freeman EW, Lin H, Sammel MD. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal

- transition: results from the PENN Ovarian Aging Study. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:375-82.
29. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:223-32.
  30. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-90.
  31. Harlow BL, MacLehose RF, Smolenski DJ, et al. Disparate rates of newonset depression during the menopausal transition in 2 community based populations: real, or really wrong? *Am J Epidemiol* 2013;177:1148-1156.
  32. Bromberger JT, Kravitz HM, Matthews K, Youk A, Brown C, Feng W. Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women. *Psychol Med* 2009;39:55-64.
  33. Darwish M, Atlantis E, Mohamed-Taysir T. Psychological outcomes after hysterectomy for benign conditions: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:5-19.
  34. Chou PH, Lin CH, Cheng C, et al. Risk of depressive disorders in women undergoing hysterectomy: A population-based follow-up study. *J Psychiatr Res* 2015;68:186-91.
  35. Wilson L, Pandeya N, Byles J, Mishra G. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;1-12.
  36. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-9.
  37. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, et al. Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol* 2012;119:935-41.
  38. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:325-35.
  39. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI Webber L, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-37.
  40. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278-E287.
  41. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167-74.
  42. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428-37.
  43. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Leher P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004;11:563-68.
  44. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-44.
  45. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol* 1992;4:37-46.
  46. Kornstein SG, Young EA, Harvey AT, et al. The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women. *Menopause* 2010;17:828-39.
  47. Harsh V, Meltzer-Brody S, Rubinow DR, Schmidt PJ. Reproductive aging, sex steroids, and mood disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17:87-102.
  48. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91:1435-42.
  49. Shifren JL, Avis NE. Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality. *Menopause* 2007;14:586-91.
  50. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-51). *American Psychiatric Pub*; 2013.
  51. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal

- transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008;111:127-36.
52. Marsh WK, Gershenson B, Rothschild AJ. Symptom severity of bipolar disorder during the menopausal transition. *Int J Bipolar Disord* 2015;3:35.
  53. Soares CN, Taylor V. Effects and management of the menopausal transition in women with depression and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl 9):16-21.
  54. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003;10:19-28.
  55. Wilson LF, Pandeya N, Byles J, Mishra GD. Hot flushes and night sweats symptom profiles over a 17-year period in mid-aged women: The role of hysterectomy with ovarian conservation. *Maturitas* 2016;91:1-7.
  56. Woods NF, Hohensee C, Carpenter JS, et al. Symptom clusters among MsFLASH clinical trial participants. *Menopause* 2016;23:158-65.
  57. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198-206.
  58. Joffe H, Soares CN, Cohen LS. Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:563-80.
  59. Seritan AL, Iosif AM, Park JH, DeatherageHand D, Sweet RL, Gold EB. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause* 2010;17:410-5.
  60. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:31-47.
  61. Joffe H, Soares CN, Thurston RC, White DP, Cohen LS, Hall JE. Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms. *Menopause* 2009;16:671-9.
  62. Joffe H, Crawford S, Economou N, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep. *Sleep* 2013;36:1977-85.
  63. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009;16:728-34.
  64. Joffe H, Crawford SL, Freeman MP, et al. Independent Contributions of Nocturnal Hot Flashes and Sleep Disturbance to Depression in Estrogen-Deprived Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3847-55.
  65. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.
  66. Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1044-E1054.
  67. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014;77:111-7.
  68. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-57.
  69. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2010;171:1214-24.
  70. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3829-38.
  71. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:111-9.
  72. Baune BT, Stuart M, Gilmour A, Wersching H, Arolt V, Berger K. Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:478-92. Perimenopausal Depression Guidelines *Menopause*, 2018;25(10), 15 Copyright 2018 The North American Menopause Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
  73. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference P.

- Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014;21:1063-8.
74. Derogatis LR, Burnett AL. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2008;5:289-300.
  75. Prairie BA, Wisniewski SR, Luther J, et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep, and sexual problems in midlife women: cross sectional data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:119-26.
  76. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254-61.
  77. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:3576-82.
  78. Maserejian NN, Minassian VA, Chen S, Hall SA, McKinlay JB, Tennstedt SL. Treatment status and risk factors for incidence and persistence of urinary incontinence in women. *Int Urogynecol J* 2014;25:775-82.
  79. Devore EE, Minassian VA, Grodstein F. Factors associated with persistent urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:145e1-6.
  80. Cagnacci A, Palma F, Carbone MM, Grandi G, Xholli A. Association between urinary incontinence and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2017;24:77-84.
  81. Lai HH, Shen BX, Rawal A, Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *Bmc Urology* 2016;16:60.
  82. de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59:30-6.
  83. Kraepelin E. Psychiatrie; ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 8, vollständig umgearb. Aufl. ed. Leipzig: Barth; 1909.
  84. Harkins EB. Effects of Empty Nest Transition on Self-Report of Psychological and Physical Well-Being. *J Marriage Fam* 1978;40:549-56.
  85. Dennerstein L, Dudley E, Guthrie J. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and re-entering the home. *Psychol Med* 2002;32:545-50.
  86. Knight RG, Williams S, McGee R, Olanan S. Psychometric properties of the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in a sample of women in middle life. *Behav Res Ther* 1997;35:373-80.
  87. Reilly TJ, MacGillivray SA, Reid IC, Cameron IM. Psychometric properties of the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2015;60:132-40.
  88. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
  89. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28.
  90. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 2008;61:107-21.
  91. Greene JG. Factor Analytic Study of Climacteric Symptoms. *J Psychosom Res* 1976;20:425-30.
  92. Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002;9:402-10.
  93. Kornstein SG, Jiang Q, Reddy S, Musgnung JJ, Guico-Pabia CJ. Shortterm efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebocontrolled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1088-96.
  94. Clayton AH, Kornstein SG, Dunlop BW, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1010-17.
  95. Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, Guico-Pabia CJ. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major

- depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:281-90.
96. Kornstein SG, Clayton A, Bao W, Guico-Pabia CJ. Post hoc analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause* 2014;21:799-806.
  97. Joffe H, Groninger H, Soares CN, Nonacs R, Cohen LS. An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. *J Womens Health Gen Based Med* 2001;10:999-1004.
  98. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:943-50.
  99. Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL, Cohen LS. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 473-79.
  100. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006;13:780-86.
  101. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005;22:94-7.
  102. Freeman MP, Hill R, Brumbach BH. Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:857-61.
  103. Freeman MP, Cheng LJ, Moustafa D, et al. Vortioxetine for major depressive disorder, vasomotor, and cognitive symptoms associated with the menopausal transition. *Ann Clin Psychiatry* 2017;29:249-57.
  104. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259-66.
  105. Soares CN, Thase ME, Clayton A, et al. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause* 2010;17:700-11.
  106. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:609-16.
  107. Kornstein SG, Pedersen RD, Holland PJ, et al. Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patients with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:62-8.
  108. Eker SS, Kirli S, Akkaya C, Cangur S, Sarandol A. Are there differences between serotonergic, noradrenergic and dual acting antidepressants in the treatment of depressed women? *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:400-8.
  109. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1445-52.
  110. Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:227-32.
  111. Vermeiden M, van den Broek WW, Mulder PG, Birkenhager TK. Influence of gender and menopausal status on antidepressant treatment response in depressed inpatients. *J Psychopharmacol* 2010;24:497-502.
  112. Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:226-9.
  113. Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:405-7.
  114. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord* 2006;93:53-60.

115. Pae CU, Mandelli L, Kim TS, et al. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomed Pharmacother* 2009;63:228-35. Maki et al. 16 Menopause, 2018;25(10). The North American Menopause Society Copyright 2018. The North American Menopause Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
116. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry* 2002;159:1848-54.
117. Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies. *Psychol Med* 2003;33:1473-7.
118. Cassano P, Soares CN, Cusin C, Mascarini A, Cohen LS, Fava M. Antidepressant response and well-being in pre-, peri- and postmenopausal women with major depressive disorder treated with fluoxetine. *Psychother Psychosom* 2005;74:362-5.
119. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:97-106.
120. Schneider LS, Small GW, Clary CM. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:393-9.
121. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L. Estrogen-replacement therapy for depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1738.
122. Zanardi R, Rossini D, Magri L, Malaguti A, Colombo C, Smeraldi E. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:400-5.
123. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999;55:11-7.
124. Kornstein SG, Toups M, Rush AJ, et al. Do Menopausal Status and Use of Hormone Therapy Affect Antidepressant Treatment Response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\_D) Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:121-31.
125. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:774-80.

## La terapia hormonal en la menopausia es neutral en la mortalidad por todas las causas a largo plazo

*Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, et al. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow-up in a population based cohort [published online ahead of print August 14, 2018]. BJOG.*

Un estudio de cohorte prospectivo basado en la población danesa investigó los patrones de mortalidad a largo plazo en mujeres menopáusicas según diferentes modalidades de terapia hormonal (TH).

El estudio inscribió a 29.243 mujeres posmenopáusicas entre las edades de 50 y 64 años que usaron TH en la Cohorte Dieta, Cáncer y Salud entre 1993 y 1997 y las siguieron hasta el 31 de diciembre de 2013 (mediana de seguimiento, 17,6 años).

Los cuestionarios autoadministrados proporcionaron datos sobre el uso de TH, y los datos de mortalidad por causas y causas específicas vinieron de un estudio de vinculación al Registro de Causas de Muerte de Dinamarca.

Hubo 4.098 muertes durante el período de seguimiento. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para períodos cada vez más largos de tiempo de seguimiento para estimar los patrones de mortalidad de acuerdo con el uso de hormonas basales.

En las usuarias iniciales, la mortalidad cardiovascular inicial más baja se observó después de 5 años (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0,54; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,32-0,92), pero esto se disipó con un seguimiento más prolongado. La menor mortalidad por cáncer colorrectal (HR, 0,64; IC del 95%, 0,46-0,89) y la mayor mortalidad por cáncer de mama (CRI, 1,34; IC del 95%, 1,05-1,72) se hicieron evidentes después de 15 años de seguimiento; sin embargo, no hubo asociaciones significativas para la mortalidad por otros cánceres o accidentes cerebrovasculares.

Después de ajustar los factores de riesgo de estilo de vida relevantes, los investigadores no

pusieron encontrar que el uso de hormonas tuviera algún efecto sobre la mortalidad por todas las causas, independientemente de la modalidad. La investigación de la mortalidad por causas específicas reveló asociaciones significativas aunque débiles, diferenciales según las causas de muerte y el tiempo.

### Comentario

La terapia de hormonas para mujeres posmenopáusicas tiene un patrón complejo de beneficios y riesgos, con una reducción significativa en los síntomas de la menopausia (fogajes, sudores nocturnos y trastornos del sueño) y prevención de fracturas de cadera, pero está relacionada con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular (principalmente con terapia oral) y un aumento (poco frecuente) del cáncer de mama con la terapia combinada de estrógeno y progestina observada en el estudio Women's Health Initiative (WHI).<sup>1</sup>

La información sobre los efectos al momento de inicio de la TH no estaba disponible en el artículo de Holm y sus colegas porque no se obtuvo ni la edad de inicio ni el tiempo transcurrido desde la menopausia o la duración del uso. La mayoría de la cohorte utilizó TH oral, lo que limita las comparaciones sobre diferentes tipos, formulaciones o riesgos diferentes de la oral en comparación con las terapias transdérmicas.

Los hallazgos a largo plazo de ausencia de asociación entre TH y mortalidad global o muerte por enfermedad cardiovascular (ECV) o cáncer para mujeres que inician TH en todas las edades son similares a los efectos neutros de TH observados para la mortalidad por todas las

causas en el acumulado de 18 años de datos de seguimiento de la cohorte del WHI general (27.347 mujeres posmenopáusicas con edades entre 50 y 70 años).<sup>2</sup> Ambos estudios son reafirmantes para aquellos que consideran el uso de TH para los síntomas de la menopausia.

Aunque la TH iniciada dentro de los 10 años de la menopausia o en mujeres de 60 años o menos para el alivio de los síntomas de la menopausia o prevención de la pérdida ósea tiene la mejor relación beneficio-riesgo,<sup>3</sup> el seguimiento a largo plazo para esta cohorte poblacional encontró que los datos de mortalidad por todas las causas fueron neutrales. Ni este estudio ni el seguimiento a largo plazo del ensayo WHI2 respaldan el uso de TH para la prevención de ECV o para reducir la mortalidad por cualquier causa a largo plazo. Se observaron señales de una mortalidad reducida más favorable con TH en mujeres de 50 a 59 años en ambos ensayos; sin embargo, no se encontraron beneficios a largo plazo sobre la mortalidad por cualquier causa en ninguno de los ensayos.

Los hallazgos de este estudio afirman la declaración de posición de NAMS 2017 sobre terapia hormonal, sobre la seguridad y eficacia de la TH cuando se inició en mujeres dentro de los 10 años de la menopausia o mayores de 60 años para los síntomas de la menopausia o en riesgo elevado de fractura, pero no principalmente para la prevención de enfermedades crónicas.<sup>3</sup> La decisión sobre el inicio de la terapia depende de los riesgos individuales, edad, tiempo de la menopausia y objetivos de la terapia, mientras que la terapia más «apropiada» dependerá del tipo de TH y su formulación, dosis, ruta

de administración y duración del uso, con el objetivo de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos para las mujeres menopáusicas.

## Referencias

1. 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):321-33.
2. 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):927-38.
3. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.

JoAnn V Pinkerton, MD, FACOG,  
NCMP  
NAMS Executive Director  
Professor of Obstetrics  
and Gynecology  
University of Virginia  
Charlottesville

## Declaración de intereses

El Dr. Pinkerton no reporta relaciones financieras relevantes.



## Cápsulas de estrógenos más progesterona ayudan a los SVM. Estudio REPLENISH

**Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al 17-estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):161-70.**

El estudio REPLENISH, un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3, de 12 meses, evaluó la eficacia, la seguridad endometrial y la seguridad general de una sola cápsula de 17-estradiol más progesterona (E + P) para el tratamiento moderado a síntomas vasomotores severos (SVM).

Las mujeres de 40 a 65 años con SVMs y útero se asignaron al azar a E + P diario (1/100 mg, 0,5 / 100 mg, 0,5 / 50 mg, o 0,25 / 50 mg). Las mujeres en un subestudio con fogajes de moderados a graves (7/días o 50/semanas) también se asignaron al azar a las mismas dosis de E + P.

El REPLENISH inscribió a 1.845 mujeres, randomizadas de agosto de 2013 a octubre de 2015; 1.835 medicamentos recibidos (población de seguridad); 1.255 fueron elegibles para la población de seguridad endometrial; y 726 comprendieron el subestudio de SVM (edad media, 55 años; índice de masa corporal medio [IMC], 27). Un tercio eran afroamericanas.

La frecuencia y gravedad de los SVM disminuyeron significativamente desde el inicio con 1 mg de estradiol y 100 mg de progesterona y con 0,5 mg de estradiol y 100 mg de progesterona en comparación con placebo en la semana 4; 0,5 mg de estradiol y 50 mg de progesterona mejoraron la frecuencia y severidad en la semana 12, y 0,25 mg de estradiol y 50 mg de progesterona mejoraron la frecuencia pero no la gravedad en las semanas 4 y 12.

No se observó hiperplasia endometrial, y E + P de cápsula única proporcionó mejoras clínicamente significativas en SVM moderado a severo.

### Comentario

Lobo y colegas informan los resultados del ensayo REPLENISH, un estudio que sigue los

informes farmacéuticos como un ensayo de fase 3. Un número significativo de personas se inscribieron y luego continuaron a lo largo de las diferentes fases de este ensayo complejo, lo que proporcionó una inferencia importante.

Las estimaciones de potencia y las determinaciones del tamaño de muestra se planificaron con una tasa de abandono del 20%; pero al cabo de un año, el 30% de las participantes abandonaron el estudio. No está claro si se produjo alguna cointervención o si alguna mujer asignada al azar al brazo placebo cruzó y tomó E + P. Los tamaños de muestra fueron aproximadamente los mismos en cada uno de los cuatro brazos activos, cada uno 2,8 veces mayor que en el brazo de placebo.

Como fase 3, aleatorizado, ensayo clínico farmacéutico, hubo una cantidad significativa de criterios de exclusión e inclusión claramente descritos para el ingreso, lo que permitió a los investigadores evaluar la eficacia pero no necesariamente la efectividad. Todas las mujeres estaban sanas y no tenían obesidad de clase 3 ni otras comorbilidades significativas.

Los laboratorios de referencia se informan como normales. No está claro qué porcentaje de participantes tenía algún elemento de síndrome metabólico o alguna forma de dislipidemia. El IMC promedio era menos de 27; sin embargo, el IMC tenía que ser de 34 o menos para ingresar al estudio.

El promedio fue de 5,9 años después de la menopausia al inicio del estudio. La cantidad semanal promedio de SVMs de moderado a severo varió de 72,1 a 77,0. La media de los puntajes semanales de severidad varió de 2,50 a 2,54 en el subestudio SVM al inicio del estudio.

El objetivo es ayudar a determinar cómo una sola cápsula de E + P, que usa estradiol puro y

progesterona pura, afecta a los puntos finales importantes en el manejo de la menopausia. De interés es qué dosis parece ser el punto óptimo que mejor protege el endometrio y, sin embargo, permite el máximo alivio de los SVMs con el menor número de efectos adversos (EA).

Los EA graves fueron afortunadamente poco comunes en cualquiera de los brazos.

Después de 12 semanas, todas las preparaciones parecían reducir la frecuencia de los sofocos, y cuanto mayor era la dosis de la medicación, más pronto la mejora para la mayoría de las mujeres.

Como siempre, el placebo mejoró la frecuencia y la gravedad de los fogajes; sin embargo, las mujeres en los brazos activos tuvieron aproximadamente 20 sofocos menos por semana y una reducción media en la gravedad de 0,6 más que la reducción de 0,4 con placebo.

El artículo se centró en la protección contra el cáncer de endometrio, y no se produjo ninguno durante este ensayo relativamente corto. Es de destacar que se observaron endometriosis proliferativos o pólipos en los brazos activos pero no en el brazo de placebo, de nuevo con una incidencia baja. Las dosis más altas de estradiol se asociaron con menos tiempo para la amenorrea.

La combinación de E + P había sido desafiante previamente debido a las diferencias en su estructura y solubilidad. Un E + P combinado en una sola cápsula (en comparación con el cíclico) puede ser más conveniente para las mujeres que las cápsulas separadas. Esta preparación parece enfocarse en la preocupación de que muchas mujeres creen que su preparación no es natural. El medicamento contiene esteroides que se encuentran en una mujer que normalmente menstrúa, aunque se usan de forma continua aquí en varias preparaciones de dosis. Diversas progestinas pueden tener diferentes efectos sobre el riesgo tromboembólico. Por ejemplo, en el estudio de cohortes E3N de 80.308 mujeres posmenopáusicas, con un seguimiento promedio de 10,1 años, hubo un riesgo trombótico significativamente aumentado con progestinas de norpregnanos en comparación con progesterona, pregnanos y derivados

de 19-nortestosterona.<sup>1</sup> En general, la medroxi-progesterona, el uso de acetato (AMP), parece tener un mayor riesgo con respecto a los resultados múltiples, incluidos los efectos cardiovasculares, la presión arterial, la tromboembolia venosa (TEV), probablemente accidente cerebrovascular y cáncer de mama. El uso a corto plazo, de menos de 5 años, sin embargo, no parece estar asociado con un aumento significativo del riesgo.<sup>2</sup> La progesterona micronizada comparada con el AMP puede tener mejores resultados con respecto a los efectos cardiovasculares, presión arterial, TEV, probablemente apoplejía y cáncer de mama.

El artículo no aborda los problemas de costo ni compara los efectos de los productos transdérmicos o vaginales con el diseño, lo que puede evitar efectos de primer paso en el hígado. No se informan los efectos en otros criterios de valoración de interés, como la densidad mamaria, el cambio en el perfil de coagulación de la densidad ósea, los efectos vaginales y otros.

Las limitaciones de este estudio incluyen su duración más corta; el hecho de estudiar una población de mujeres más sanas que la población general, aunque esto es típico para los ensayos de eficacia de los SVMs y seguridad de fase 3; y la investigación solo de mujeres estadounidenses. La tasa de interrupción de aproximadamente 30% es otra limitación.

La disponibilidad de este medicamento ofrece otra opción para nuestras pacientes, particularmente aquellas preocupadas por el origen del uso o el riesgo definido incompleto con los preparados más comúnmente usados en el mercado hoy en día.

Es útil señalar que los objetivos de un ensayo aleatorizado y controlado de fase 3 para demostrar la eficacia son diferentes de los objetivos de otros estudios para abordar EA. De interés para el médico es qué tan bien la dosis y la preparación decidieron comercializarse con base en este ensayo de fase 3 que funciona en otras mujeres. También es de interés cuán seguro es este medicamento no solo para mujeres sanas sino también para aquellas que tienen otras comorbilidades médicas, pero sin contraindicaciones para el uso de estrógenos, que necesitan alivio de los síntomas de la menopausia.

## Referencias

1. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):340-5.
2. Stanczyk FZ, Bhavnani BR. Reprint of "Use of medroxyprogesterone acetate for hormone therapy in postmenopausal women: Is it safe" *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:151-9.

Robert Wild, MD, PhD, MPH,  
NCMP  
Professor and Vice Chair  
for Research and Development Department of  
Obstetrics  
and Gynecology  
University of Oklahoma Health  
Sciences Center  
Oklahoma City

## Conflicto de intereses

El Dr. Wild reporta ser Consultante: Amgen, NHLBI through the University of Oklahoma.

## Sangrado posmenopáusico como estrategia de detección temprana de cáncer de endometrio

*Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2018;178(9):1210-22.*

Esta revisión sistemática y metanálisis evaluó los estudios observacionales que informan la prevalencia de la hemorragia posmenopáusica (HPM) en mujeres con cáncer de endometrio, así como el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con HPM en poblaciones no seleccionadas. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia de HPM en mujeres con cáncer de endometrio y el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con HPM.

Se realizaron búsquedas en PubMed y Embase para estudios en inglés publicados desde el 1 de enero de 1977 hasta el 31 de enero de 2017. Los investigadores incluyeron estudios originales con datos primarios que informaban la prevalencia de HPM en mujeres con cáncer de endometrio y el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con HPM. Los estudios, que incluyeron poblaciones especiales, carecieron de criterios de inclusión detallados; 25 mujeres o menos fueron excluidas.

Los investigadores analizaron 129 estudios únicos que incluyeron 34.432 mujeres con HPM y 6.358 con cáncer de endometrio (40,790 mujeres). La prevalencia combinada de HPM en mujeres con cáncer de endometrio fue del 91% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 87% - 93%), independientemente de la etapa del cáncer. En mujeres con HPM, el riesgo agrupado de cáncer de endometrio fue del 9% (IC 95%, 8% -11%). El riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con HPM fue más bajo en América del Norte (5%, IC 95%, 3% -11%) y Europa del Norte (7%; IC 95% 5% -8%) y más alto en Europa Occidental (13%, 95% CI, 9% -19%).

El riesgo agrupado de cáncer de endometrio fue significativamente mayor en los 41 estudios que excluyeron a las mujeres que usaron terapia

hormonal (HT; 12%; IC 95%, 9% -15%) en comparación con los 51 estudios que incluyeron mujeres que usaron TH (7%; 95 % CI, 6% -9%).

Los autores concluyeron que las estrategias de detección temprana centradas en las mujeres con HPM pueden capturar hasta el 90% de los diagnósticos de cáncer de endometrio, pero a la mayoría de las mujeres con HPM no se les diagnosticará cáncer de endometrio.

### Comentario

Los proveedores de menopausia comúnmente vemos mujeres para la evaluación de HPM. Según nuestra práctica habitual, el siguiente paso en la mayoría de las situaciones es el muestreo uterino para descartar el cáncer de endometrio. Posteriormente, la mayoría de nosotros hemos tenido una conversación bastante incómoda con una mujer que involucra la palabra cáncer e induce pánico incluso en el paciente aparentemente más tranquilo.

Este estudio proporciona algunas estadísticas útiles que podemos utilizar para el asesoramiento al paciente: que para una mujer típica con HPM, el riesgo de diagnóstico de cáncer de endometrio es de alrededor del 9% (5% en América del Norte). Este es un riesgo lo suficientemente grande como para justificar las pruebas, pero lo suficientemente bajo como para calmar el pánico del paciente.

Se proyecta que en 2018 se diagnosticará cáncer endometrial a 63.230 mujeres en los Estados Unidos.<sup>1</sup> El cáncer endometrial se diagnostica comúnmente en una etapa temprana, y el 67% de las mujeres se presentan con enfermedad en estadio I o II, lo que confiere un 95% de tasa de supervivencia a 5 años. La tendencia

a diagnosticar el cáncer de endometrio en una etapa temprana se debe a que generalmente tiene un síntoma: HPM.

El estudio de Clarke y colegas informa que en mujeres con cáncer de endometrio, la prevalencia de HPM es del 91%. Por lo tanto, la HPM es un síntoma altamente sensible de cáncer de endometrio y amerita una mayor evaluación.

Sin embargo, los autores también informan que sus hallazgos indican que en mujeres con HPM, solo alrededor del 9% serán diagnosticadas con cáncer de endometrio, lo que indica un bajo valor predictivo positivo (VPP). Aunque el VPP puede parecer bajo, la evaluación de 100 mujeres con HPM para diagnosticar nueve nuevos casos de cáncer de endometrio parece razonable en comparación con la prueba de mujeres asintomáticas.

De interés fue que el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con HPM fue menor en los estudios que incluyeron mujeres en TH en comparación con aquellas que excluyeron a este grupo. Las razones para esto son multifactoriales.

Primero, se ha demostrado que ciertas formulaciones combinadas de estrógeno más progestina tienen un efecto protector sobre el endometrio<sup>2</sup>. Además, el sangrado uterino irregular es un efecto adverso conocido de la TH, particularmente al principio del tratamiento.<sup>3</sup> Debido a que este estudio mostró una prevalencia de cáncer de endometrio del 7% en mujeres que usan TH, los médicos deben considerar el estado TH de la mujer en la toma de decisiones clínicas y, potencialmente, proceder con un manejo menos agresivo.

Otro hallazgo notable fue que el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con HPM difería según la región internacional. Las mujeres en América del Norte con HPM tenían una prevalencia del 5% de cáncer de endometrio en comparación con el 7% en el norte de Europa y el 13% en Europa occidental. Los factores de riesgo asociados con el cáncer de endometrio, como las tasas de paridad y obesidad promedio, pueden diferir en estas regiones. Otros factores en juego pueden incluir pautas de diagnóstico en cada región o acceso a la atención médica.

Una de las principales fortalezas de este estudio es que esta es la primera revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la prevalencia de

HPM en cáncer de endometrio junto con el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con HPM. Los metaanálisis y la revisión sistemática estuvieron limitados por la gran cantidad de estudios transversales versus prospectivos. Debido al bajo número de estudios prospectivos, los investigadores no pudieron predecir el riesgo a largo plazo de cáncer de endometrio.

Si hay un aspecto positivo con respecto al cáncer de endometrio, es el hecho de que generalmente tiene un síntoma temprano. De hecho, este estudio demostró que 9 de cada 10 mujeres con cáncer de endometrio en etapa inicial presentan HPM; por lo tanto, HPM puede conducir a un diagnóstico y tratamiento rápidos que conduzcan a un buen pronóstico. Sin embargo, la mayoría de las mujeres con HPM no tendrán cáncer de endometrio, y esto puede y debe ser comunicado a las mujeres. En general, los proveedores de atención de la salud de mujeres menopáusicas pueden usar los datos de este estudio para mejorar el asesoramiento del paciente.

## Referencias

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. Accessed September 18, 2018.
2. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2): 417-26.
3. Lindendorf EA, Langer RD. Bleeding patterns of the hormone replacement therapies in the Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions trial. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 pt 1):853-63.

## Conflicto de intereses

El Dr Christianson no declara conflicto de interés financieros relevantes.

Mindy S Christianson, MD. Assistant Professor Associate Fellowship Director Division of Reproductive Endocrinology and Infertility Department of Gynecology and Obstetrics Johns Hopkins University School of Medicine Lutherville, Maryland

## Otra investigación digna de mención

### USPSTF actualizó las recomendaciones para la detección del cáncer de cuello uterino

*Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU., Curry SJ, Krist AH, et al. Detección de cáncer de cuello uterino: declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. JAMA. 2018; 320 (7): 674-85.*

El número de muertes por cáncer de cuello uterino en los Estados Unidos ha disminuido sustancialmente desde la implementación del tamizaje generalizado de cáncer de cuello uterino y ha disminuido de 2,8 a 2,3 muertes por 100.000 mujeres entre 2000 y 2015.

El USPSTF revisó la evidencia sobre la detección de cáncer de cuello uterino, con un enfoque en ensayos clínicos y estudios de cohortes que evaluaron el cribado con pruebas de alto riesgo de virus del papiloma humano (hrHPV) solo o hrHPV y citología juntas (cotesting) en comparación con la citología cervical sola. El USPSTF también evaluó la edad para comenzar y finalizar el tamizaje, el intervalo óptimo para el hacerlo, la efectividad de las diferentes estrategias de tamizaje y los beneficios y daños relacionados de las diferentes estrategias de cribado.

Sobre la base de estas evaluaciones, el USPSTF recomienda:

- Detección de cáncer de cuello uterino cada 3 años con citología cervical sola en mujeres de 21 a 29 años. Recomendación A.

- Examen cada 3 años con citología cervical sola, cada 5 años con pruebas de hrHPV solo, o cada 5 años con pruebas de hrHPV en combinación con citología (cotesting) en mujeres de 30 a 65 años. Recomendación A.

También sobre la base de estas evaluaciones, USPSTF NO recomienda:

- Detección de cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 21 años. Recomendación D.
- Detección de cáncer de cuello uterino en mujeres mayores de 65 años que se han sometido a una detección previa adecuada y que, por lo demás, no están en alto riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Recomendación D.
- Detección de cáncer de cuello uterino en mujeres que se han sometido a una histerectomía con extirpación del cuello uterino y que no tienen un historial de lesión precancerosa de alto grado o cáncer de cuello uterino. Recomendación D.

## Mujeres premenopáusicas que van a ooforectomía bilateral tienen más riesgo de enfermedad renal crónica

**Kattah AG, Smith CY, Gazzuola Rocca L, Grossardt BR, Garovic VD, Rocca WA. CKD in patients with bilateral oophorectomy [published online ahead of print September 19, 2018]. Clin J Am Soc Nephrol.**

Debido a los beneficios potenciales del estrógeno en la función renal, los investigadores estudiaron si las mujeres que se someten a ooforectomía bilateral podrían tener un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC). Realizaron un estudio de cohortes basado en la población de 1.653 mujeres que se sometieron a ooforectomía bilateral desde 1988 hasta 2007, cuando tenían menos de 50 años, y antes del inicio de la menopausia.

Las mujeres fueron identificadas como parte del Estudio de Cohorte de la Clínica Mayo de Ooforectomía y Envejecimiento-2, y todos los datos utilizados para este estudio se derivaron del sistema de vinculación de registros médicos del Proyecto de Epidemiología de Rochester. Las mujeres se emparejaron por edad ( $\pm 1$  año) a 1.653 mujeres de referencia que no se sometieron a ooforectomía.

Las mujeres fueron seguidas durante una mediana de 14 años para evaluar la incidencia de Enfermedad Renal Crónica, ERC, definida principalmente utilizando la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR  $<60$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> en dos ocasiones  $> 90$  de diferencia). Las relaciones de riesgo se obtuvieron utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox.

Los aumentos de riesgo absolutos se derivaron usando curvas de Kaplan-Meier a los 20 años. Todos los análisis se ajustaron para 17 condiciones presentes en la fecha del índice, incluida la raza, la educación, el índice de masa corporal, el tabaquismo y la edad.

Las mujeres que se sometieron a ooforectomía bilateral tenían un mayor riesgo de ERC basada en eGFR (211 eventos para ooforectomía, 131 para las mujeres referentes, cociente de riesgo ajustado [aHR], 1,42, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,14-1,77; aumento del riesgo absoluto [ARI], 6,6%). El riesgo fue mayor en las mujeres menores de 45 años que se sometieron a ooforectomía (110 eventos para ooforectomía, 60 para las mujeres de referencia, HRH, 1,59, IC 95%, 1,15-2,19, IRA, 7,5%).

La terapia con estrógenos (ET) pareció mediar un tanto este riesgo elevado. El riesgo de ERC en el incidente fue mayor en las mujeres que no recibieron ningún TE antes de los 46 años (HR, 2,07; IC del 95%: 0,72-5,92; IRA, 11,9%) en comparación con las mujeres que recibieron TE (HR, 1,52; IC del 95% , 1,05-2,20; ARI 12,5%), aunque estas diferencias no se consideraron estadísticamente significativas.

## A las mujeres con ataques cardíacos les va mejor con médicas

**Greenwood BN, Carnahan S, Huang L. Patient-physician gender concordance and increased mortality among female heart attack patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(34):8569-74**

Los investigadores examinaron las disparidades entre los géneros de los pacientes en las tasas de supervivencia después de los infartos agudos de miocardio (ataques cardíacos) según el sexo del médico tratante. Utilizando un censo de pacientes con un ataque cardíaco ingresados en hospitales de la Florida entre 1991 y 2010, encontraron una mayor mortalidad en pacientes mujeres que son tratadas por médicos hombres y, en general, tienen menos probabilidades de sobrevivir que los hombres.

Los pacientes masculinos y las mujeres experimentan resultados similares cuando son tratados por mujeres médicas, lo que sugiere que surgen desafíos únicos cuando los médicos varones tratan a pacientes mujeres. Los médicos varones con mayor exposición a pacientes femeninas y médicas tienen más éxito en el tratamiento de pacientes mujeres.

La tasa de supervivencia de los hombres tratados por las médicas es del 88,1% en comparación con el 86,6% de las mujeres tratadas

por médicos hombres. Estas diferencias persistieron incluso después de que los investigadores explicaron factores como los años de experiencia de los médicos y las edades de los pacientes, la etnia, otras enfermedades, el nivel educativo o los hospitales a los que fueron admitidos.

Estos resultados sugieren una razón por la cual la desigualdad de género en la mortalidad por ataque cardíaco persiste, dicen los autores: la mayoría de los médicos son hombres, y los médicos varones parecen tener problemas para tratar a las pacientes femeninas.

Aunque las tasas de mortalidad de las pacientes tratadas por médicos varones disminuyen a medida que el médico trata a más pacientes femeninas, esta disminución puede producirse a expensas de pacientes femeninas más tempranas. Dado el costo del aprendizaje de los médicos varones en el trabajo, puede ser más eficaz aumentar la presencia de médicos mujeres en la emergencia.



## Alimentos orgánicos disminuyen la incidencia de cáncer

***Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study* Julia Baudry, PhD; Karen E. Assmann, PhD; Mathilde Touvier, PhD; et al Benjamin Allès, PhD; Louise Seconda, MSc; Paule Latino-Martel, PhD; Khaled Ezzedine, MD, PhD; Pilar Galan, MD, PhD; Serge Hercberg, MD, PhD; Denis Lairon, PhD; Emmanuelle Kesse-Guyot, PhD**

*JAMA Intern Med. Published online October 22, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4357*

En todo el mundo, el número de casos nuevos de cáncer se estimó en 2012 en más de 14 millones,<sup>1,2</sup> y el cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en Francia. Entre los factores de riesgo ambientales para el cáncer, existen preocupaciones sobre la exposición a diferentes clases de pesticidas, en particular a través de la exposición ocupacional.<sup>3</sup> Una revisión reciente<sup>4</sup> concluyó que el papel de los pesticidas para el riesgo de cáncer no podía ponerse en duda dado el creciente cuerpo de evidencia que vincula el desarrollo del cáncer a la exposición a plaguicidas. Si bien las respuestas a dosis de tales moléculas o los posibles efectos de coctel no se conocen bien, se ha sugerido un aumento de los efectos tóxicos, incluso a bajas concentraciones de mezclas de pesticidas.<sup>5</sup>

Mientras tanto, el mercado de alimentos orgánicos continúa creciendo rápidamente en los países europeos,<sup>6</sup> impulsado por preocupaciones ambientales y de salud.<sup>7-10</sup> Las normas de alimentos orgánicos no permiten el uso de fertilizantes sintéticos, pesticidas y organismos modificados genéticamente y restringen el uso de medicamentos veterinarios.<sup>11</sup> Como resultado, es menos probable que los productos orgánicos contengan residuos de pesticidas que los alimentos convencionales.<sup>12,13</sup> Según un informe de 2018 de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria<sup>13</sup>, el 44% de las muestras de alimentos producidas convencionalmente contenían uno o más residuos cuantificables, mientras que el 6,5% de las muestras orgánicas contenían residuos medibles de plaguicidas. En línea con este informe, las dietas que consisten

principalmente en alimentos orgánicos se vincularon a niveles más bajos de pesticidas en la orina en comparación con las «dietas convencionales» en un estudio observacional<sup>14</sup> de adultos realizado en los Estados Unidos (la concentración media de dialquifosfato entre los consumidores bajos de alimentos orgánicos fue de 163 nmol/g de creatinina, mientras que entre los consumidores regulares de alimentos orgánicos se redujo a 106 nmol/g de creatinina). Este hallazgo fue más marcado en un estudio clínico<sup>15</sup> de Australia y Nueva Zelanda (se observó una reducción del 90% en los biomarcadores urinarios de dialquifosfato totales después de una intervención de dieta orgánica) realizado en adultos.

Debido a su menor exposición a los residuos de pesticidas, se puede suponer que los consumidores altos de alimentos orgánicos pueden tener un menor riesgo de desarrollar cáncer. Además, los pesticidas naturales permitidos en la agricultura orgánica en la Unión Europea<sup>16</sup> exhiben efectos tóxicos mucho menores que los pesticidas sintéticos utilizados en la agricultura convencional.<sup>17</sup> Sin embargo, solo un estudio<sup>18</sup> hasta la fecha se ha centrado en la asociación entre la frecuencia del consumo de alimentos orgánicos y el riesgo de cáncer y un menor riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) solamente. Sin embargo, el consumo de alimentos orgánicos se evaluó utilizando solo una pregunta básica. Múltiples estudios<sup>19-24</sup> han reportado una fuerte asociación positiva entre el consumo regular de alimentos orgánicos y hábitos alimenticios saludables y otros estilos de vida. Por lo tanto, estos factores deben ser considerados cuidado-

samente en estudios etiológicos en este campo de investigación. En el presente estudio de cohorte basado en la población entre voluntarios adultos franceses, se buscó examinar prospectivamente la asociación entre la frecuencia de consumo de alimentos orgánicos, evaluada a través de un puntaje que evalúa la frecuencia de consumo de las categorías de alimentos orgánicos, y el riesgo de cáncer en la gran escala actual (Cohorte de NutriNet-Santé francesa). Las fechas de seguimiento del estudio fueron del 10 de mayo de 2009 al 30 de noviembre de 2016.

## Resumen

*Importancia:* Aunque los alimentos orgánicos tienen menos probabilidades de contener residuos de pesticidas que los alimentos convencionales, pocos estudios han examinado la asociación del consumo de alimentos orgánicos con el riesgo de cáncer.

*Objetivo:* Investigar prospectivamente la asociación entre el consumo de alimentos orgánicos y el riesgo de cáncer en una gran cohorte de adultos franceses.

*Diseño, entorno y participantes:* En este estudio de cohorte prospectivo basado en la población entre voluntarios adultos franceses, se incluyeron datos de los participantes con información disponible sobre la frecuencia del consumo de alimentos orgánicos y la ingesta dietética. Para 16 productos, los participantes informaron su frecuencia de consumo de alimentos orgánicos etiquetados (nunca, ocasionalmente o la mayoría del tiempo). Luego se calculó una puntuación de alimentos orgánicos (rango, 0-32 puntos). Las fechas de seguimiento fueron del 10 de mayo de 2009 al 30 de noviembre de 2016.

*Principales resultados y medidas:* Este estudio estimó el riesgo de cáncer en asociación con la puntuación de los alimentos orgánicos (modelados como cuartiles) mediante el uso de modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustados por los posibles factores de riesgo de cáncer.

*Resultados:* Entre 68.946 participantes (78,0% mujeres; edad media [DE] al inicio del estudio,

44,2 [14,5] años), se identificaron 1340 casos de cáncer de primer incidente durante el seguimiento, con 459 cánceres de mama más prevalentes, 180 cánceres de próstata, 135 cánceres de piel, 99 cánceres colorrectales, 47 linfomas no Hodgkin y otros 15 linfomas. Las puntuaciones altas en alimentos orgánicos se asociaron inversamente con el riesgo general de cáncer (índice de riesgo para el cuartil 4 frente al cuartil 1, 0,75; IC del 95%, 0,63-0,88; P para la tendencia = .001; reducción del riesgo absoluto, 0,6%; índice de riesgo para un aumento de 5 puntos, 0,92; IC del 95%, 0,88-0,96).

*Conclusiones y relevancia:* Una mayor frecuencia de consumo de alimentos orgánicos se asoció con un riesgo reducido de cáncer. Aunque es necesario confirmar los resultados del estudio, promover el consumo de alimentos orgánicos en la población general podría ser una estrategia preventiva prometedora contra el cáncer.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210PubMedGoogle Scholar Crossref
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. <https://www.iarc.fr/>. Accessed August 4, 2017.
3. Dossier: par INSERM [salle de presse]. Pesticides: effets sur la santé, une expertise collective de l'INSERM. <http://presse.inserm.fr/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-linserm/8463/>. Published June 13, 2013. Accessed August 21, 2016.
4. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*. 2017;91(2):549-99. doi:10.1007/s00204-016-1849-xPubMedGoogle ScholarCrossref
5. Graillot V, Takakura N, Hagarat LL, Fessard V, Audebert M, Cravedi JP. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. *Environ Mol Mutagen*. 2012;53(3):173-84. doi:10.1002/em.21676PubMedGoogle ScholarCrossref
6. IFOAM EU and FiBL. Organic in Europe: prospects and developments: 2016. <https://>

- shop.fibl.org/CHen/mwdownloads/download/link/id/767/ref=1. Published 2016. Accessed September 3, 2017.
7. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(9):893-8. doi:10.1136/jech-2014-205263PubMedGoogle ScholarCrossref
  8. Andreeva VA, Deschamps V, Salanave B, et al. Comparison of dietary intakes between a large online cohort study (Etude NutriNet-Santé) and a nationally representative cross-sectional study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: addressing the issue of generalizability in e-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2016;184(9):660-9. doi:10.1093/aje/kww016PubMedGoogle ScholarCrossref
  9. Hughner RS, McDonagh P, Prothero A, Shultz CJ, Stanton J. Who are organic food consumers? a compilation and review of why people purchase organic food. *J Consum Behav*. 2007;6(2-3):94-110. doi:10.1002/cb.210Google ScholarCrossref
  10. Padilla Bravo C, Cordts A, Schulze B, Spiller A. Assessing determinants of organic food consumption using data from the German National Nutrition Survey II. *Food Qual Prefer*. 2013;28(1):60-70. doi:10.1016/j.foodqual.2012.08.010Google ScholarCrossref
  11. Règlement (CE) No. 834/2007 Du Conseil. Du 28 Juin 2007: relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) No. 2092/91. [http://www.agencebio.org/sites/default/files/upload/documents/3\\_Espace\\_Pro/RCE\\_BIO\\_834\\_2007\\_oct08.pdf](http://www.agencebio.org/sites/default/files/upload/documents/3_Espace_Pro/RCE_BIO_834_2007_oct08.pdf). Published 2007. Accessed July 18, 2016.
  12. Baranski M, Srednicka-Tober D, Volakakis N, et al. Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses. *Br J Nutr*. 2014;112(5):794-811. doi:10.1017/S0007114514001366PubMedGoogle ScholarCrossref
  13. European Food Safety Authority. Monitoring data on pesticide residues in food: results on organic versus conventionally produced food. *EFSA Support Publ*. 2018;15(4):1397E. <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1397>. Accessed April 26, 2018. Google Scholar
  14. Curl CL, Beresford SAA, Fenske RA, et al. Estimating pesticide exposure from dietary intake and organic food choices: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect*. 2015;123(5):475-83. doi:10.1289/ehp.1408197PubMedGoogle ScholarCrossref
  15. Oates L, Cohen M, Braun L, Schembri A, Taskova R. Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. *Environ Res*. 2014;132:105-11. doi:10.1016/j.envres.2014.03.021PubMedGoogle ScholarCrossref
  16. European Commission. EU: pesticides database. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/>. Published 2016. Accessed August 20, 2016.
  17. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, et al. PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D1202-D1213. doi:10.1093/nar/gkv951PubMedGoogle ScholarCrossref
  18. Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, et al; Million Women Study Collaborators. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2321-6. doi:10.1038/bjc.2014.148PubMedGoogle ScholarCrossref
  19. Kesse-Guyot E, Baudry J, Assmann KE, Galan P, Hercberg S, Lairon D. Prospective association between consumption frequency of organic food and body weight change, risk of overweight or obesity: results from the NutriNet-Santé study. *Br J Nutr*. 2017;117(2):325-34. doi:10.1017/S0007114517000058PubMedGoogle ScholarCrossref
  20. Torjusén H, Brantsæter AL, Haugen M, et al. Reduced risk of pre-eclampsia with organic vegetable consumption: results from the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMJ Open*. 2014;4(9):e006143. doi:10.1136/bmjopen-2014-006143PubMedGoogle ScholarCrossref
  21. Eisinger-Watzl M, Wittig F, Heuer T, Hoffmann I. Customers purchasing organic food: do they live healthier? results of the German National Nutrition Survey II. *Eur J Nutr Food Saf*. 2015;5(1):59-71. doi:10.9734/EJNFS/2015/12734Google ScholarCrossref
  22. Baudry J, Allès B, Péneau S, et al. Dietary intakes and diet quality according to levels of organic food consumption by French adults: cross-

sectional findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Public Health Nutr.* 2017;20(4):638-48. doi:10.1017/S1368980016002718PubMed Google Scholar

23. Petersen SB, Rasmussen MA, Strøm M, Halldorsson TI, Olsen SF. Sociodemographic characteristics and food habits of organic consumers: a study from the Danish National Birth Cohort. *Public Health Nutr.* 2013;16(10):1810-19. doi:10.1017/S1368980012004119PubMed Google ScholarCrossref

24. Simões-Wüst AP, Moltó-Puigmartí C, van Dongen MC, Dagnelie PC, Thijs C. Organic food consumption during pregnancy is associated with different consumer profiles, food patterns and intake: the KOALA Birth Cohort Study. *Public Health Nutr.* 2017;20(12):2134-44. doi:10.1017/S1368980017000842PubMed Google ScholarCrossref

## Carcinoma de endometrio y TH

Una mujer de 35 años se presenta a su clínica. Estado: posoperatorio de histerectomía abdominal; salpingooforectomía bilateral y pélvica; radiación hace 2 años para la etapa 1, grado 2, de adenocarcinoma endometrial. Ella no tiene evidencia actual de la enfermedad. Tiene un índice de masa corporal de 28, y su historia es significativa para el síndrome de ovario poliquístico.

La terapia hormonal con estradiol no está aprobada por su oncólogo debido a los receptores estrógenos positivo (ER +) del estado de su tumor.

Actualmente está experimentando fogajes y está preocupada por la salud a largo plazo: las implicaciones de la menopausia inducida en su salud ósea y cardiovascular.

¿Qué opciones de tratamiento le ofrecerían a esta paciente para tratar sus fogajes, y cómo le aconsejarían sobre sus huesos y su salud cardiovascular?

### Comentario

En 2016, se calculó que 106.000 mujeres estadounidenses fueron diagnosticadas con una malignidad ginecológica. Treinta a cuarenta por ciento de ellas eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico.<sup>1</sup> El tratamiento, que implica cirugía para eliminación de los órganos reproductivos, quimioterapia sistémica y / o radioterapia, resulta en menopausia inducida.<sup>2</sup> Debido a avances en el tratamiento de los cánceres ginecológicos, muchas mujeres se curarán de su cáncer, aunque las secuelas de la pérdida de función ovárica afectarán a su salud general a corto y largo plazo.<sup>1</sup>

Los síntomas de la menopausia inducida son a menudo más repentinos y severos que los de la menopausia de forma natural debido al abrupto cese de la función ovárica; por lo general, comienzan dentro de unos días de la ooforec-

tomía y dentro de las 12 semanas de radioterapia.<sup>2</sup> Las manifestaciones características incluyen síntomas vasomotores, sequedad vaginal, fatiga, alteraciones del sueño y cognitivas, disminución y cambios de humor.<sup>1-4</sup> Los síntomas menopáusicos graves, junto con otros desafíos físicos y psicológicos asociados con el cáncer, afectan negativamente la calidad de vida.<sup>1</sup> Además, a largo plazo la deficiencia de estrógenos aumenta el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular (ECV) y deterioro cognitivo.

Al examen físico, es requerido el tratamiento para los síntomas de la menopausia inducida, así como la prevención de secuelas a largo plazo.

La terapia hormonal (TH) es efectiva en aliviar los síntomas asociados con la menopausia y en la prevención de osteoporosis y ECV.<sup>2</sup> La terapia hormonal es el nivel de atención en mujeres que se someten a menopausia prematura; sin embargo, el tratamiento en mujeres con antecedentes de cáncer ginecológico es complicado.<sup>5</sup>

En mujeres de los EE. UU, el cáncer de endometrio es el cuarto más común.<sup>6</sup> El cáncer endometrio se divide en tipo 1 y tipo 2.

El tipo 1 abarca el grado 1 y el grado 2, subtipos endometrioides, y cuenta por el 90% de casos.<sup>2</sup> El tipo 2 incluye carcinoma grado 3 endometrioides, seroso papilar uterino y subtipos de células claras.<sup>1</sup> La mayoría del tipo 1 de cánceres endometriales será RE + y receptor de progesterona (RP) +; sin embargo, los pacientes se presentarán temprano y tendrán baja reparación (del cáncer). El uso de TH en pacientes con historia de cánceres ginecológicos, especialmente cánceres dependientes de hormonas, es controvertido debido al riesgo teórico de que el estrógeno exógeno estimule las células cancerosas ocultas.<sup>4</sup>

No hay ensayos controlados aleatorizados a gran escala que hayan evaluado la TH en mujeres

con antecedentes de cáncer de endometrio. El grupo ginecológico de oncología aleatorizó a 137 mujeres con cáncer endometrial en etapa temprana para terapia de estrógenos (TE) o placebo; sin embargo, la prueba se detuvo antes de la finalización debido a la baja inscripción.<sup>2,5</sup> Aunque no alcanzó sus metas de inscripción, los investigadores no encontraron ninguna asociación entre uso de TE y recurrencia en mujeres con historia de cáncer endometrial de bajo grado, etapa I. Revisiones completas de ambos estudios observacionales y retrospectivos tampoco muestran un mayor riesgo de recurrencia o cambio en la supervivencia en mujeres tratadas con TH.<sup>1-5</sup> Aunque alentadores, los estudios son limitados y no consideran el estado del tumor-receptor, que ha demostrado ser un fuerte factor pronóstico.

Un porcentaje considerable de los cánceres endometriales tipo 1 serán ER + y PR +.<sup>2</sup> Por esta razón, el Instituto Nacional del Cáncer recomienda evaluar el estado del receptor en cánceres endometriales en etapas I y II. La terapia hormonal solo debe considerarse para aquellas mujeres con estado de receptor negativo. En este tiempo, las mujeres deberían ser manejadas en forma individual con la contribución del oncólogo ginecólogo antes de iniciar cualquier TH.<sup>1-5</sup>

Se deben usar intervenciones alternativas en mujeres que no son candidatas para TH. Los objetivos del tratamiento deben ser aliviar los síntomas de la menopausia y proteger el hueso y la salud cardiovascular. Medicamentos no hormonales, recetados y complementarios en las modalidades de medicina alternativa (CAM), pueden ser probados.<sup>7</sup> Aunque en la mayoría de los CAM no se ha demostrado que sean una modalidad más eficaz que el placebo, lo cierto es que los tratamientos CAM como los fitoestrógenos pueden ser problemáticos para su uso en estas mujeres. Algunas mujeres han reportado beneficio en el síntoma y alivio y calidad de vida con su uso. Yo, por lo tanto, aconsejaría a nuestra paciente en cuanto a los posibles beneficios y riesgos de diferentes tratamientos CAM.

El manejo de la salud del hueso y del sistema cardiovascular es multifactorial. La edad natu-

ral de la menopausia es, en promedio, 52 años. Mujeres que se someten a la menopausia temprana debido a la cirugía, como nuestra paciente, tendrán una abrupta cesación de la producción de hormonas, que puede precipitar la pérdida ósea rápida, lo que aumenta el riesgo de fractura.

En general, se recomienda el análisis de absorciometría (DXA) con una radiografía de energía dual inicial para las mujeres a la edad de 65 años.<sup>8</sup> Sin embargo, el riesgo de fractura de mujeres que se someten a la menopausia y no pueden usar TH debe ser calculado. Yo recomendaría esta en las mujeres si el riesgo calculado de fractura es elevado; ellas deben tener una exploración DXA, y repetirla cada 2 a 3 años. El T-score será indicativo si la intervención está justificada.<sup>2,9</sup>

Además, se debe aconsejar a las mujeres sobre los beneficios de los ejercicios de levantamiento de pesas, suplementos nutricionales adecuados con calcio y vitaminas, y modificación del estilo de vida, incluida la cesación del tabaco y el evitar el consumo severo de alcohol.<sup>9</sup> Recomendaciones similares son dadas para la prevención de ECV. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades recomiendan mantener una dieta saludable y peso, actividad física regular, abstinencia de fumar u otras formas de tabaco, y uso limitado de alcohol. En tal caso, el tamizaje de presión arterial, colesterol y diabetes también debe ser realizado regularmente.

## Referencias

1. Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecological cancers. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):427-35.
2. O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(1):32-41.
3. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: a narrative review of the literature. *Maturitas.* 2016;92:86-96.
4. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Gallo M. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas.* 2015;82(3):296-8.

5. Angioli R, Luvero D, Armento G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;124:51-60.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
7. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16. Erratum in: *ObstetGynecol*. 2016;127(1):166.
8. García C, Lyon L, Conell C, Littell RD, Powell CB. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(3):723-6.
9. Pavone V, Testa G, Giardina SMC, Vescio A, Restivo DA, Sessa G. Pharmacological therapy of osteoporosis: a systematic current review of literature. *Front Pharmacol*. 2017;8:803.

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

### **Conflicto de intereses**

El Dr. Christmas no reporta relaciones financieras relevantes.

## Menopausia prematura

Una mujer negra de 36 años tiene menopausia prematura. Le hicieron una histerectomía hace un año por un sangrado abundante y avanzado.

La histerectomía condujo a la falla ovárica. Ella está presentando bochornos y ha sido diagnosticada con depresión y trastorno de pánico. Tenía reacciones severas a todos los medicamentos psicotrópicos y se le aconsejó dejar de tomar terapia hormonal porque sus niveles de cortisol estaban altos. Ella mide 5 '3,5" de alto y pesa 183 libras. Ha ganado 35 libras por encima los últimos 2 años, y está encontrando cada vez más difícil perder peso. De hecho, anhela dulces y carbohidratos, y come en exceso. Se emborracha a diario. También está teniendo problemas con dolor crónico. La fibromialgia es sospechosa. Ella quiere saber qué puede ayudarla a regular su estado de ánimo y ansiedad, disminuir sus síntomas vasomotores (VMS) y mejorar su calidad de vida general.

### Comentario

Esta mujer de 36 años ha sido sometida a histerectomía, una de las cirugías ginecológicas más comúnmente realizadas en los Estados Unidos.<sup>1</sup> Aproximadamente el 50% de las histerectomías se realizan en mujeres de 44 años de edad y menos, y las mujeres negras son el grupo étnico que presenta las tasas más altas de histerectomía.<sup>2</sup> La histerectomía, incluso con la preservación de los ovarios, se ha vinculado a un mayor riesgo de insuficiencia ovárica y la menopausia adelantada por casi 4 años.<sup>2,3</sup>

Las mujeres que entran en la menopausia prematuramente (menores de 40 años) tienen un mayor riesgo de experimentar SVM molestos (sofocos y sudoraciones nocturnas), disfunción sexual, depresión<sup>4</sup>, ansiedad, imagen corporal alterada, y confianza en sí mismas comprometida.<sup>5</sup> La edad más temprana de la menopausia también pone a estas mujeres más jóvenes en riesgo de osteoporosis, envejecimiento cardio-

vascular, deterioro cognitivo, y un aumento en mortalidad por todas las causas.<sup>2</sup>

Esta joven mujer prematuramente menopáusica está experimentando una multitud de síntomas, incluyendo bochornos molestos, depresión, ansiedad, ataques de pánico, aumento de peso, dolor crónico y estrés crónico. Una disminución en la producción del ovario de estrógenos es la causa subyacente de sus SVM; también puede aumentar su riesgo de depresión y ansiedad de 2 a 4 veces<sup>5,6</sup> y contribuir al aumento de su apetito.<sup>7</sup>

Su aumento de peso es probablemente multifactorial, relacionado con cambios en su metabolismo, hiperfagia emocional y estrés mediado por alteraciones en su eje hipotalámico-pituitaria-suprarrenal (HPA).<sup>8</sup> Su hipersensibilidad al dolor es probable que esté vinculada a una temprana transición a la menopausia y una disminución en estrógeno, que puede ser un factor de promoción para la fibromialgia.<sup>9</sup>

Además, sus síntomas relacionados con la menopausia pueden estar amplificándose unos a otros; por ejemplo, su aumento de peso puede causar más SVM molestos directa e indirectamente, aumentando su riesgo de desarrollar apnea obstructiva del sueño (AOS). El sueño no reparador puede contribuir a su hipersensibilidad al dolor, que a su vez podría empeorar su estado de ánimo y amplificar sus SVM.

El cuidado de esta mujer implicará tres amplios aspectos: tratamiento de sus SVM; tratamiento de síntomas asociados (depresión, ataques de pánico, aumento de peso, hiperfagia, elevado cortisol, dolor crónico, AOS); y a largo plazo, estrategia hacia una prevención de cuidado integral (osteoporosis, prevención de enfermedad cardiovascular, detección de diabetes).

La terapia hormonal (TH) es el tratamiento más efectivo para SVM. Para mejorar estos síntomas de la mujer y su calidad de vida, sería recomendable la terapia estrogénica no oral (TE), aprobada por la FDA.



Consecuente con esto, la progesterona no es necesaria debido a su estado de histerectomía.

TE no orales evitarán la estimulación enterohepática de la coagulación, la síntesis de proteínas y elevaciones en proteína C-reactiva, globulina fijadora de hormonas sexuales y triglicéridos.

La paciente podría elegir una de las varias opciones para el estradiol, incluidos parches para la piel, geles, y espray. La dosis de estradiol sería dirigida a obtener un buen control de sus síntomas y a un objetivo nivel estradiol sérico de aproximadamente 100 pg/ml. Se cree que este nivel imita el promedio de producción endógena diario de estradiol ovárico en mujeres premenopáusicas más jóvenes.<sup>10</sup>

La terapia hormonal ha demostrado mejorar el humor en mujeres prematuramente menopáusicas y probablemente pueda ayudar a esta joven mujer que está experimentando depresión y ansiedad.<sup>11</sup> El beneficio del estado de ánimo es de particular importancia en su situación, debido a su intolerancia a la medicamentos psicotrópicos.

Dada la gravedad de sus síntomas del estado de ánimo, la evaluación psiquiátrica en profundidad para su estado de ánimo también sería recomendable. Ella podría beneficiarse de los enfoques no farmacológicos como la terapia de comportamiento cognitivo.

Puede también ser razonable que ella se someta a pruebas de farmacogenómica para identificar la posible causa de la intolerancia a la medicación psicotrópica y para su consideración en cuanto a recomendaciones de medicación alternativa o aumentativa.<sup>12</sup>

Parece que la TH de esta mujer se detuvo debido a un nivel elevado de cortisol.

La literatura muestra que los niveles de cortisol pueden ser altos en algunas mujeres durante la transición menopáusica. Los niveles de cortisol también pueden aumentar con la edad, el estado de ánimo deprimido y la enfermedad de estrés crónica.<sup>13</sup>

Esta joven está claramente bajo tremendo estrés debido a múltiples estresores físicos y psicológicos. Iniciar TH en realidad puede ser

beneficioso para su nivel de cortisol debido a que se ha demostrado que el estrógeno atenúa la actividad del eje HPA y el exceso de producción de cortisol en respuesta al estrés.<sup>14,15</sup>

La terapia hormonal puede ser útil para reducir estrés, mejorando los SVM y proporcionando un beneficio directo del sueño. Sería recomendable la exclusión de hipercortisolismo adrenal si hubo alguna sospecha de este diagnóstico.

El rápido aumento de peso de la mujer ha resultado en un índice de masa corporal, elevado de 32,4 kg/m<sup>2</sup>, lo cual la pone en un mayor riesgo de desarrollar obesidad relacionada con trastornos médicos, incluida AOS. Dado que la AOS no tratada puede empeorar los SVM y predisponerla a varios efectos adversos adicionales con consecuencias para la salud, sería importante tamizarla con una oximetría durante la noche.

Si está indicado, una evaluación adicional por parte de un especialista en sueño sería recomendable.

Esta mujer tendrá que abordar su ganancia de peso con un enfoque multidisciplinario.

Además de optimizar su estado de ánimo, y excluyendo posibles causas endocrinas de aumento de peso, ella se beneficiará de la evaluación de un médico nutricionista para las necesidades calóricas diarias y un especialista en ejercicios para recomendaciones con respecto a la pérdida de peso, la salud del hueso, la salud cardiovascular y la prevención de la sarcopenia relacionada con la menopausia.

Finalmente, la mujer necesitará una evaluación para excluir problemas médicos tales como disfunción tiroidea, hipovitaminosis D, enfermedad celíaca y otras afecciones médicas, pues eso puede estar contribuyendo a su dolor crónico.

Después de la optimización de otros tratamientos, si ella continúa experimentando dolor crónico, puede necesitar la remisión a un equipo multidisciplinario de un programa de fibromialgia/dolor crónico, compuesto por especialistas de psicología/ psiquiatría, fisioterapia, terapia ocupacional, y medicina física y rehabilitación.

Esta joven mujer con histerectomía y falla ovárica es ahora menopáusica prematura y necesita TE para fines preventivos y terapéuticos. La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para sus SVM y puede tener un efecto positivo en su depresión y ansiedad. Necesita enfatizarse durante el asesoramiento que las consideraciones de TH para las mujeres prematuramente menopáusicas difieren de las mujeres que ingresan a la menopausia de forma natural, y la TH debe continuarse al menos hasta la edad de la menopausia natural, independientemente de los síntomas, para evitar complicaciones de privación de estrógenos.<sup>16</sup>

## Referencias

1. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 pt 1): 233-41.
2. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1271-9.
3. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril.* 1987;47(1):94-100.
4. Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. *Climacteric.* 2014;17(6):666-73.
5. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric.* 2011;14(5): 565-72.
6. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause.* 2010;17(4): 823-7.
7. Walecka-Kapica E, Chojnacki J, Stępień A, Wachowska-Kelly P, Klupinska G, Chojnacki C. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):1030-42.
8. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(9): 1678-83.
9. Martinez-Jauand M, Sitges C, Femenia J, et al. Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):975-81.
10. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1588-99.
11. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1580-7.
12. Rundell JR, Staab JP, Shinozaki G, McAlpine D. Serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) associations with number of psychotropic medication trials in a tertiary care outpatient psychiatric consultation practice. *Psychosomatics.* 2011;52(2): 147-53.
13. Woods NF, Mitchell ES, Smith-Dijulio K. Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause.* 2009;16(4):708-18.
14. Herrera AY, Hodis HN, Mack WJ, Mather M. Estradiol therapy after menopause mitigates effects of stress on cortisol and working memory. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4457-66.
15. Patacchioli FR, Simeoni S, Monnazzi P, Pace M, Capri O, Perrone G. Menopause, mild psychological stress and salivary cortisol: influence of long-term hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas.* 2006;55(2):150-5.
16. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-53.

Richa Sood, MD, MS, FACP, NCMP  
 Assistant Professor of Medicine  
 Consultant, Division of General  
 Internal Medicine  
 Department of Internal Medicine  
 Mayo Clinic  
 Rochester, Minnesota

## Conflicto de intereses

El Dr. Sood no reporta relaciones financieras relevantes.

## Artículos seleccionados por el editor en jefe de “menopausia”

- **MERIEMKOUAL, MD; CHARLOTTE NGO, MD, PHD; AUDE GIRAULT, MD; FABRICE LÉCURU, MD, PHD; ANNE-SOPHIE BATS, MD, PHD**

Cáncer de endometrio en ancianos: ¿influye la edad en los tratamientos quirúrgicos, los resultados y el pronóstico.

La edad avanzada es un factor de riesgo independiente para un pronóstico desfavorable en mujeres con cáncer de endometrio y no existen pautas específicas para el tratamiento de esta categoría de pacientes. El desarrollo de pautas óptimas de estadificación y manejo quirúrgico es un desafío importante para mejorar sus pronósticos

- **BOTHAINA ALYOUSEF, MPHYSIO; FLAVIA M. CICUTTINI, MBBS, FRACP, PHD; SUSAN R. DAVIS, MBBS, FRACP, PHD; ROBIN BELL, MBBS, PHD, MPH, FAFPHM; ROSLIN BOTLERO, MBBS, MPH, PHD; DONNAM. URQUHART, PHD**

Las creencias negativas sobre el dolor de espalda se asocian con altos niveles persistentes de discapacidad lumbar en mujeres de base comunitaria

Este estudio encontró que las creencias pesimistas sobre el dolor de espalda se asociaron con altos niveles persistentes de discapacidad lumbar, lo que sugiere que las estrategias dirigidas a mejorar las creencias negativas pueden reducir la cronicidad asociada con esta condición.

- **CHRISANDRA SHUFELT, MD, MS, NCMP; C. NOEL BAIREYMERZ, MD; MARY B. PETTINGER, MS; LYDIA CHOI, MD; ROWEN CHLEBOWSKI, MD, PHD; CAROLYN J. CRANDALL, MD, MS; SIMIN LIU, MD, SCD; DOROTHY LANE, MD, MPH; ROSS PRENTICE, PHD; JOANN E. MANSON, MD, DRPH; THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS**

Tratamiento con estrógeno solo e incidencia de cáncer de mama invasivo por dosis, formulación y vía de administración: hallazgos del estudio observacional WHI

Este estudio comparó directamente diferentes dosis de estrógeno solo, formulaciones y rutas de parto en mujeres con histerectomía en relación con la incidencia de cáncer de mama invasivo.

- **JAMES H. PICKAR, MD; MATHIEU BOUCHER, PHD; DIANA MORGENTERN, MD, FACP**

Complejo selectivo de estrógenos en el tejido (TSEC): una revisión.

La elección de moduladores selectivos del receptor de estrógeno, la selección de dosis y los datos de ensayos clínicos que evalúan la seguridad y la eficacia son clave para garantizar la seguridad y el efecto terapéutico adecuado de los complejos de estrógeno selectivos de tejidos para tratar los síntomas de la menopausia.

## CONGRESOS

### CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

**XXVII CONGRESO LATINOAMERICANO  
DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
del 24 al 27 de octubre de 2018  
Cusco, Perú

**SIMPOSIO ACEGYR  
AMENORREA Y TRASTORNOS MENSTRUALES**  
Noviembre 23 del 2018  
Medellín, Colombia

**IV CONGRESO FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA  
GINECOLÓGICA, FLEG Y III CONGRESO COLOMBIANO  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA ACEGYR**  
del 15 al 17 de noviembre del 2019  
Cartagena, Colombia

**CURS FORMACIÓ EN ASSAJOS CLINICOS DE DIABETIS**  
del 14 al 16 de noviembre de 2018  
Barcelona, España

**NUTRACEUTICALS EUROPE 2019**  
del 27 al 28 de febrero de 2019  
Madrid, España

**6TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON FOOD DIGESTION**  
del 02 al 04 de abril de 2019  
Granada, España

### CONGRESOS DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**XIII CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA**  
del 21 al 23 de marzo de 2019  
Pereira, Colombia

**XX CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL**  
del 07 al 09 de noviembre de 2018  
Buenos Aires, Argentina

**II SIMPOSIO INTERNACIONAL EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

del 08 al 09 de noviembre de 2018

Cusco, Perú

**XXI CONGRESO DE LA SAGO**

del 09 al 10 de noviembre de 2018

Granada, España

**X CONGRESO DE ACTUALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA**

**II SIMPOSIO DE URGENCIAS OBSTÉTRICAS.**

del 17 al 23 de noviembre de 2018

Quito, Ecuador

**XIII CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE CLIMATERIO**

del 21 al 23 de noviembre de 2018

Córdoba, Argentina

**XIX CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD DE OBSTETRICIA  
Y GINECOLOGÍA DE LA PCIA DE BS AS SOGBA - XXX JORNADAS INTERNACIONALES  
DE LA SOCIEDAD DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE MAR DEL PLATA**

del 05 al 07 de diciembre de 2018

Mar del Plata, Argentina

**CURSO ONCOLOGÍA Y COMORBILIDADES EN EL CLIMATERIO**

08 de diciembre de 2018

Guadalajara, México

**17 JORNADA MÉDICO BIENAL**

del 04 al 08 de marzo de 2019

Mexico DF, México

**DIATROS 12 MEJORANDO LA SALUD DE LA MUJER**

del 03 al 05 de abril de 2019

Barcelona, España