

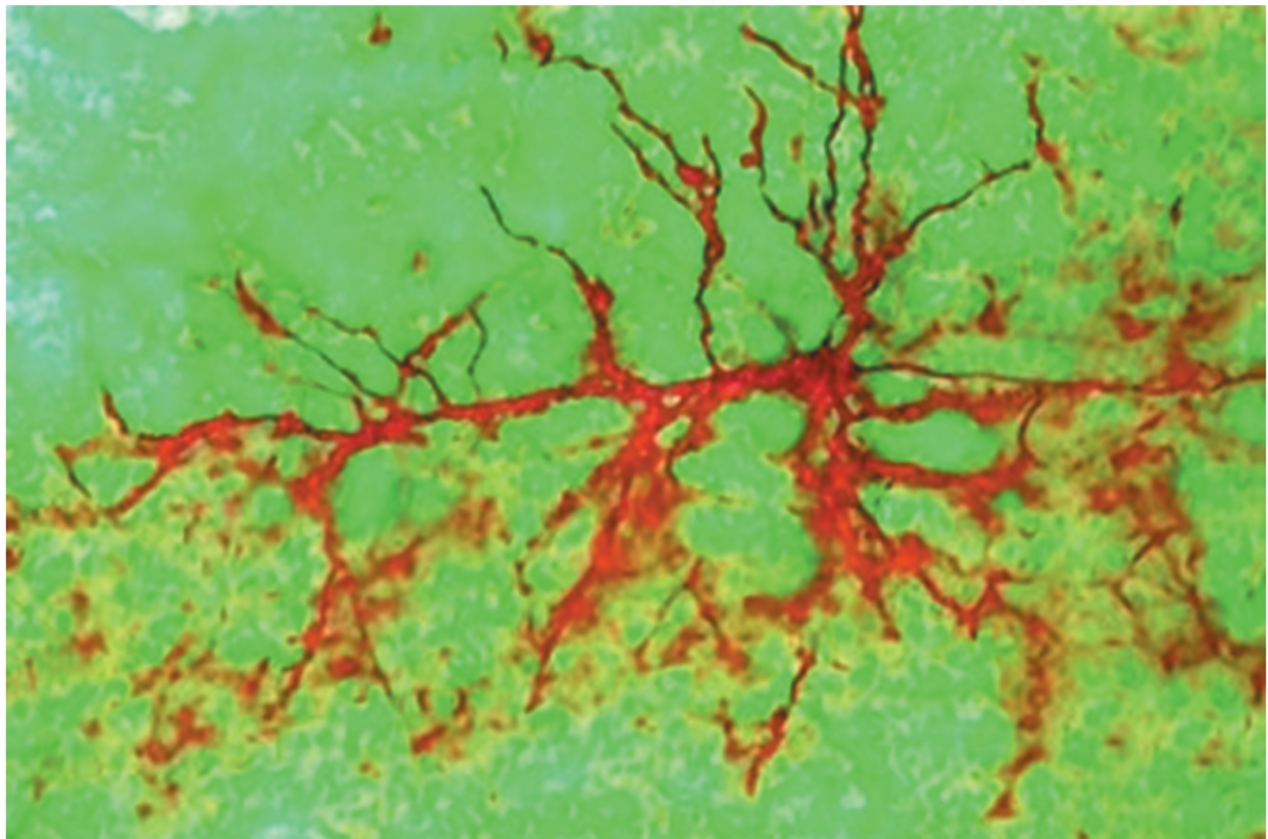


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 25 núm.1

ENERO-MARZO DE 2019

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 25 - Núm. 1 - Año 2019

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 Núm. 48-26 Oficina 103

Teléfonos: 3164633026 - 2853173

Correo electrónico: asomenopausianacional@gmail.com

Página Web: www.asomenopausia.com

Bogotá, Colombia

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

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

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

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

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

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo Bogotá

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidente
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Vicepresidente
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 - Vicepresidente
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 Aristizábal - 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 Luján, MD - Vocal
Sandra Mogollón Saker, MD - Vocal
Orlando Junior Bustillo, MD - Vocal

Capítulo Eje Cafetero

Franklin José Espitia de la Hoz, MD - Presidente
Eduardo Rodrigo Henao Flórez, MD - Vicepresidente
Leonardo González, MD - Secretario
César Grajales, MD - Tesorero
María del Pilar Arango Arango, MD - Vocal
Luis Miguel Jiménez, MD - Vocal
Aura Sofía Arbeláez, MD - Vocal
Héctor Jaime Hurtado Bedoya, MD - Fiscal

Capítulo del Atlántico

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

Capítulo de Nariño

Sonia Oliva Martínez, MD - Presidente
Dolly Pantoja, MD - Vicepresidente
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 - Presidente
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

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

EDITORIALISTA INVITADO

25 años de la Asociación Colombiana de Menopausia

Frank José Ospina Morales, MD

5

Artículo de Revisión

ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

Hiperprolactinemia, amenorrea secundaria y trastornos del ciclo menstrual

Fabio Sánchez-Escobar

7

ACTUALIDAD INMEDIATA

“Vacaciones farmacológicas” en mujeres tratadas por osteoporosis posmenopáusica

Michael R McClung, MD

22

MENOPAUSIA AL DÍA

Recomendación de la USPSTF sobre la prescripción de medicamentos como tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasas, a las mujeres que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama

26

CASOS Y COMENTARIOS

Antagonista de receptores de neuroquinina para los SVM

40

Manejo de la atrofia vaginal en el SGM

43

TH con hormonas bioidénticas

46

Insuficiencia ovárica prematura y vacuna de VPH

50

Osteoporosis hipoestrogénica

52

CONGRESOS

54

Foto de portada:

Neuroscience

El cerebro adulto adquiere nuevas neuronas después de todo,
según un estudio. SciAm Jun 2019

25 años de la Asociación Colombiana de Menopausia

El 3 de marzo pasado, se cumplieron 25 años de la creación de la *Asociación Colombiana de Menopausia*, la cual conmemoramos en este nuestro XIII Congreso Colombiano, que hoy inauguramos en Pereira, eje de esta zona colombiana, que nos acoge, tierra llena de hombres trabajadores que forjan en su día a día todo el esplendor de una región rica, rodeada del maravilloso paisaje cafetero de nuestro país.

Al conmemorar los 25 años de creación de la Asociación Colombiana de Menopausia y al mirar atrás los acontecimientos, eventos científicos y sociales, y el transcurrir de la historia de la Asociación en estos primeros cinco lustros, se puede contemplar cómo se ha estructurado, congregando a un muy importante grupo de profesionales y líderes de opinión de diferentes rincones de la geografía nacional.

El liderazgo de diferentes profesionales en cada uno de los capítulos, en sus Juntas Directivas, así como la representación de estos en la Junta Nacional, nos permite contemplar y comprender que el trabajo en equipo de grupos interdisciplinarios es fundamental a favor de la salud de la mujer madura en nuestro país.

El cambiante conocimiento que se ha movido de lado a lado con el péndulo del manejo de la menopausia, ha permitido que nuestras mujeres hayan sido favorecidas por lo mejor que a nivel mundial se ha podido ofrecer para el manejo, no solo de los molestos síntomas asociados a la menopausia, sino al manejo integral y adecuado de los riesgos que se pueden presentar en ellas.

Nombrar a cada una de las personas que han contribuido a hacer grande nuestra asociación en estos 25 años, sería muy largo y podríamos olvidar involuntariamente algún nombre y ser injustos. Por ello quiero en general dar las gracias a todos los profesionales de todos los capítulos, de las diferentes ramas del saber que han hecho posible que hoy estemos celebrando los 25 años de la Asociación Colombiana de Menopausia.

Según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para finales de noviembre de 2018 la cifra aproximada de habitantes de Colombia según el último censo, es de 45,5 millones de personas. Del total de habitantes de Colombia el 51,4% son mujeres y el 48,6% son hombres, asegurando en relación a la población mayor de 60 años, que mientras que en 1985 eran el 3,98%, en 2018 aumentó a 9,23%. “Para el 2018 tenemos 40,4 personas mayores de 60 años por cada 100 personas menores de 15 años.”

Estos son datos preliminares de una primera entrega de resultados, con corte al 2 de noviembre de 2018 y con una cobertura geográfica de 99,8% del territorio nacional.

A lo largo del tiempo se evidencia un aumento progresivo de la población, especialmente del grupo de los adultos mayores, lo que representa para el país un desafío en cuanto a políticas sociales y recursos se refiere. Esta transformación demográfica genera gran impacto en el desarrollo social, político y económico, así como en la calidad de vida, el cumplimiento de los derechos y las dinámicas de los procesos sociales, y de cohesión social que conlleva. En un siglo el país pasó de 4'355.470 habitantes a 42'090.502, de los cuales más del 6% (2'617.240) es mayor de 65 años, siendo en este grupo, el 54,6% mujeres (3'190.262, cuando se toman los mayores de 60 años).

Cabe resaltar que el envejecimiento poblacional no es homogéneo en todo el territorio nacional, lo cual se evidencia en departamentos como Vaupés, Vichada y Guainía, que tienen porcentajes de mayores de 65 años entre 2 y 7%, mientras que en Antioquia, Valle y Bogotá, este valor oscila entre 10 y casi 14%.

Las principales causas del envejecimiento poblacional son el aumento de la esperanza de vida, la disminución de la mortalidad, el control de las enfermedades infecciosas y parasitarias, el descenso de las tasas de fecundidad, el mejoramiento de las condiciones sanitarias, la atenuación del ritmo de incremento de la población y los procesos de migración.

La esperanza de vida en los últimos 50 años se ha venido incrementando, principalmente para las mujeres (viven en promedio 5,9 años más), las personas ubicadas en las zonas urbanas, así como para los grupos con mayor nivel educativo e ingresos económicos más altos.

Por todo lo anteriormente expuesto, Colombia y el mundo necesitan de profesionales bien preparados en el manejo integral de los adultos mayores, y sin duda alguna de la mujer mayor colombiana. Sabemos que la universidad tiene deficiencias en la formación de nuestros profesionales, en el manejo de la mujer en menopausia, y nuestra asociación ha venido a llenar un vacío existente en este campo.

Las nuevas generaciones de ginecólogos y de médicos miran con anhelo las nuevas técnicas quirúrgicas, el manejo de la tecnología en la atención de las pacientes, sin prestar muchas veces la atención necesaria a la práctica clínica básica que mira de manera integral a la mujer que va envejeciendo y que requiere no solo llenar de años su vida, sino llenar de calidad cada uno de los años de su existencia.

La Asociación Colombiana de Menopausia ha venido trabajando de manera integral e incansable por el bienestar de la mujer en Colombia; invitamos a cada uno de nuestros asociados a continuar por esta senda, y a cada uno de los profesionales de la salud del país que aún no están en la Asociación para que se vinculen en esta maravillosa tarea de buscar el mejor estar, el bienestar y la mejor calidad de vida posible de nuestras pacientes, con esa visión holística que caracteriza a quienes nos dedicamos al manejo de la mujer colombiana en esta etapa de su vida.

Sean todos bienvenidos a este nuestro XIII Congreso Colombiano de Menopausia.

Frank José Ospina Morales

Presidente

Asociación Colombiana de Menopausia

Palabras inauguración XIII Congreso Colombiano de Menopausia.

Pereira, marzo 21 de 2019

Hiperprolactinemia, amenorrea secundaria y trastornos del ciclo menstrual*

FABIO SÁNCHEZ-ESCOBAR**

Resumen

La hiperprolactinemia es la enfermedad endocrina más frecuente del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario; es una entidad de mucho interés por sus manifestaciones clínicas y diversidad de ellas principalmente los trastornos del ciclo e infertilidad secundaria, como por sus efectos a largo plazo. Es necesario que estas pacientes tengan una evaluación sistemática basada en una historia clínica dirigida y complementada con exámenes de laboratorio, en donde la determinación de PRL sea un requisito indispensable. Es importante descartar causas secundarias como el uso de medicamentos, adicciones, estados de estrés y principalmente tumores funcionantes de hipófisis. Se debe evaluar la historia clínica y complementarla con exámenes de laboratorio para tomar una decisión adecuada de tratamiento.

Palabras clave: prolactina (PRL), hemorragia uterina anormal (HUA), DA (dopamina).

Summary

Hyperprolactinemia is the most frequent endocrine disease of the hypothalamus pituitary ovary system, is an entity of great interest for its clinical diversity of manifestations, mainly menstrual cycle disorders and secondary infertility. It is necessary that these patients have a systematic evaluation based on a guided clinical history and supplemented with laboratory tests, where the determination of PRL is an indispensable requirement. It is important to rule out secondary causes such as the use of medications, stress states and mainly functioning tumors of the pituitary gland. The clinical history should be evaluated, complemented with laboratory tests to make an adequate decision on their treatment.

Key words: Prolactin (PRL), Abnormal Uterine Bleeding (AUB), DA (Dopamine).

Fisiopatología

La PRL es una hormona glicoproteica, pleiotrópica debido a que se le han descubierto más de 300 acciones biológicas en el organismo, las pueden agruparse en cinco categorías: 1) reproducción, 2) osmorregulación, 3) desa-

rrollo y crecimiento, 4) metabolismo de carbohidratos y lípidos y 5) inmunorregulación.

Ejerce un papel muy importante en la función reproductiva, en la implantación y el mantenimiento del embarazo, desarrollo mamario y la lactancia. Esta compuesta por 198 amino-

* Artículo basado en presentación en el Simposio de Amenorrea - Trastornos de la Menstruación. ACEGYR. 23 de noviembre del 2018. Medellín.

** Ginecología y Obstetricia U de A. Profesor titular VI (jubilado), Universidad de Antioquia. Ginecología Endocrinología, UNAM. Clínica Las Américas. Correo electrónico: fabiosancheze@hotmail.com

ácidos, y se produce con un patrón de secreción episódico, pulsátil, con 4 a 14 episodios secretorios por día, una vida media de 15 a 20 minutos, duración del pico entre 67 y 76 minutos e intervalos entre 93-95 minutos. Se registra una amplitud aumentada de 60 a 90 minutos durante el sueño. En condiciones normales, aproximadamente el 50% de la producción diaria total de PRL se produce durante el período de sueño, con un pico de secreción entre las 2 am. y 5 am, secreción que se altera con niveles más bajos en la premenopausia especialmente con las oleadas de calor.¹⁻³ Su producción está localizada en el cromosoma 6 y sus receptores en el cromosoma 5.

La dopamina es la hormona encargada de regular la síntesis de la PRL, además del GABA y la somatostatina. Una serie de hormonas tienen la propiedad de desencadenar hiperprolactinemia, entre las cuales se encuentran la serotonina, 17 beta estradiol, betaendorfinas, encefalinas, histamina, GnRh, VIP, sustancia P y TRH.

La PRL es sintetizada en la adenohipófisis, con un peso molecular de 23.000 K daltons o litle PRL, que es la molécula que verdaderamente tiene actividad hormonal; las demás isoformas de la PRL carecen de esta actividad biológica, pero crean confusión en su determinación y dan falsos resultados de una hiperprolactinemia patológica (tabla 1).^{4,5} Encontramos PRL en sangre, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo, folicular, líquido seminal y leche materna.

Tabla 1. Diferentes isoformas de presentación de la PRL.

Isoformas	K Daltons	Unidades
Big-big	> 150	Tetrámero
Big	45-60	Dimérica
Glicosilada	25	Monomérica
Litle PRL (50% de la producción total)	23	Monomérica

La hiperprolactinemia es más frecuente en mujeres entre 20 y 50 años (con una relación

hombre-mujer de 1:10). Después de la quinta década de la vida la frecuencia es la misma para hombres y mujeres. Es excepcional en niños y adolescentes.

La hiperprolactinemia se ha clasificado en seis causas desencadenantes:

1) fisiológicas, 2) neurogénicas o refleja, 3) iatrogénica (medicamentos o adiciones), 4) endocrinopatías (SOP, hipotiroidismo, insuficiencia renal y alteraciones hepáticas, síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1: hipófisis, paratiroides y páncreas), 5) tumoral, y 6) idiopática o funcional *De todas estas*, las causas fisiológicas son las más frecuentes.

1. **Fisiológicas.** Son de gran interés, pues pueden confundir el diagnóstico de la paciente, tales como estrés persistente, hiperprolactinemia posprandial, poscoito, ejercicio de alto impacto, hipoglicemia, infarto del miocardio, estro-persistente, succión del pezón, embarazo y durante la lactancia. De estas manifestaciones, algunas son secundarias a un estímulo reflejo y otras tienen causa endocrina como en el embarazo y la lactancia.

2. **Periféricas o neurogénicas.** Comprometen un arco reflejo, muchas de ellas secundarias a un trauma quirúrgico o una enfermedad en la piel: cirugía en la pared torácica y abdominal, traumas en tórax, lesiones de herpes zoster, aplicación de piercing especialmente a nivel del pezón y luego de convulsiones en pacientes epilépticas. Estas pacientes generalmente tienen PRL menores de 50 ng/mL.

3. **Medicamentos.** Es muy importante interrogar ampliamente a la paciente sobre la ingesta de medicamentos, principalmente aquellos que tienen mecanismos de acción a nivel del sistema nervioso central, por lo que se hace necesario un interrogatorio dirigido a descartar cualquiera de estos medicamentos que se describen acá con sus mecanismos de acción:⁶

- a. Interfieren con la síntesis de dopamina: alfametil dopa.
- b. Depleción de la dopamina: reserpina.
- c. Inhibición de la liberación de dopamina: Opiáceos.

d. Bloquean el receptor de dopamina: fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepinas, metoclopramida, domperidona y sulpiride.

e. Bloqueo de la fijación del receptor H2: cimetidina, ranitidina, difenhidramina.

f. Bloqueador de los canales de calcio: verapamilo.

g. Mecanismo desconocido o mixto: antidepresivos tricíclicos, derivados de la papaverina, estrógenos.

Muchos de estos medicamentos pueden producir hiperprolactinemias mayores de 100 ng/mL.

Entre los antipsicóticos, los más frecuentes involucrados son el haloperidol, las fenotiazinas y la risperidona, mientras que los fármacos tricíclicos fueron los principales entre los antidepresivos.⁵⁻⁹

Tabla 2. Hiperprolactinemia asociada a diferentes fármacos.

Neurolépticos	31%
Como-neuroléptico	28%
Antidepresivos	26%
Antagonistas del receptor H2	5%
Medicamentos antipsicóticos	10%

4. Enfermedades sistémicas. Las más importantes son el síndrome de ovario poliquístico (síndrome de ovario androgénico) que se presenta con hiperprolactinemia en cerca del 30% de las pacientes, el hipotiroidismo en un 21% y el hipotiroidismo subclínico con 8%, la insuficiencia renal 30% y con hemodiálisis en el 80%; también se presenta en pacientes con cirrosis hepática hasta en un 10%.³

5. Causas hipotálamo-hipofisarias. Se dividen en varias etiologías:

a. **Hipotalámicas:** craneofaringioma, meningiomas o metástasis.

b. **Hipofisarias:** prolactinoma, craneofaringioma, adenomas plurihormonales (PRL-GH-TSH- y la subunidad de las hormonas glucoproteicas) y adenomas no funcionales.

c. **Enfermedades granulomatosas:** sarcoidosis, histiocitosis, linfomas.

d. **Tratamientos quirúrgicos:** radioterapia en la silla turca, trauma supraselar, sección o compresión del tallo hipofisario.

Los adenomas hipofisarios son la causa más común de hiperprolactinemia persistente después de los fármacos y el hipotiroidismo. Se clasifican en microprolactinomas (menores de 10 mm), macroprolactinomas (más de 10 mm) y rara vez prolactinomas gigantes (mayores de 40 mm) estos que son más frecuentes en hombres. El 70 % de las prolactinomas ocurren en mujeres y el 64 % son microprolactinomas intraselares que generalmente no crecerán durante el seguimiento (relación de 20 a 1). Su incidencia es de 27 casos por millón por año.^{5,10,11}

6. Hiperprolactinemia idiopática. Se presenta en pacientes con trastornos del ciclo menstrual con solo galactorrea, niveles elevados de PRL y ausencia de enfermedad hipofisaria o del sistema nervioso central u otra causa reconocida de hiperprolactinemia. Las pacientes con hiperprolactinemia idiopática presentan un 30% de normalización espontánea de los niveles de PRL.^{7,12}

Tabla 3. Estudio retrospectivo de 10 centros endocrinos brasileños con 1234 pacientes hiperprolactinémic⁷

Macroprolactinomas	20,00%
Microprolactinoma	36,00%
Inducida por fármacos	14,50%
Macroprolactinemia	9,30%
Adenomas hipofisarios no funcionales	6,60%
Hipotiroidismo primario	6,30%
Hiperprolactinemia idiopática	3,60%
Acromegalia	3,20%

Mecanismo de acción de la hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia tiene un efecto directo no solo a nivel central hipotálamo-hipofisario sino también sobre el ovario y el endometrio.

A nivel del sistema nervioso central: La PRL tiene receptores en diferentes órganos y sistemas, especialmente en el hipotálamo y la hipófisis; es así como los niveles elevados de PRL inhiben la secreción de kisspeptinas, una proteína secretada

en los núcleos arcuato y paraventricular en el hipotálamo, inhibiendo la secreción de GnRH a nivel del hipotálamo y secundariamente de FSH y LH en la hipófisis, desencadenando un hipogonadismo hipogonadotrópico.

La kisspeptina es una sustancia muy importante para la iniciación del proceso reproductivo no solo a nivel hipotalámico sino también a nivel ovárico, en donde activan la esteroidogénesis y regula su función tanto en la pubertad como durante la etapa adulta. El mecanismo de acción de PRL a nivel central se resume así:

1. Supresión de la síntesis de kisspeptinas (neuropéptido iniciador del proceso reproductivo) a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo.
2. Disminución de la pulsatilidad directamente de la GnRH.
3. Supresión de la síntesis de gonadotropinas a nivel de lóbulo anterior de la hipófisis: FSH-LH (hipogonadismo hipogonadotrópico)¹³ (figura 1).

A nivel del ovario: La PRL ejerce una función dual; en dosis fisiológicas contribuye principalmente a la formación y supervivencia del

cuerpo lúteo temprano -internaliza los lípidos precursores de los esteroides- en tanto los niveles elevados de PRL disminuyen el desarrollo folicular, aumentan la apoptosis de las células de la granulosa, alteran la aromatización de los andrógenos por disminución de la secreción de la aromatasas, aumentan la 5 alfa reductasa, incrementan los andrógenos circulantes, alteran la luteinización del folículo preovulatorio, la fase lútea y por ende la ovulación, finalmente disminuyen la producción de estrógenos y progesterona y pueden incrementar el número de abortos por alteración de la fase lútea.¹³

A nivel del endometrio: Hay receptores para PRL a nivel del epitelio glandular, células del estroma y en la decidua temprana. La progesterona estimula la aparición de receptores para PRL, cuando las células estromales se transforman en deciduales y la PRL es crucial para la iniciación y el mantenimiento de la decidualización. La PRL actúa a nivel del sistema inmune potenciando el crecimiento de células T, efecto que es mediado por los receptores para PRL en los linfocitos. Por lo tanto, la PRL ejerce un efecto en los mecanismos inmunológicos involucrados en el ciclo menstrual, la implantación y el embarazo temprano, además

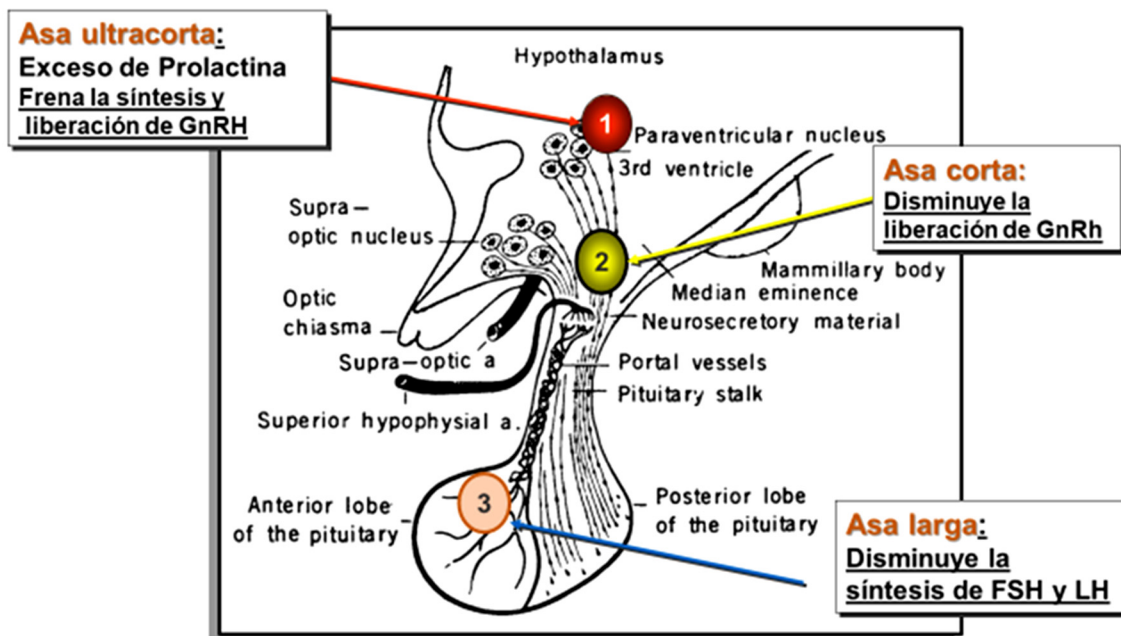


Figura 1. Fisiopatología de la Hiperprolactinemia.³²

persiste durante todo el embarazo, ejerce un efecto inmunomodulador actuando como citoquina y regulando la respuesta linfocítica, es por ello que la disminución de la PRL endometrial durante la ventana de implantación está involucrada en fallas reproductivas, debido que la PRL es crucial para la iniciación y el mantenimiento de la decidualización.

Hiperprolactinemia y trastornos del ciclo menstrual

La hiperprolactinemia es una de las causas endocrinas más comunes del eje hipotálamo-hipófisis en mujeres jóvenes y está asociada con la disfunción ovulatoria que se manifiesta con irregularidades menstruales y, secundariamente, amenorrea. Tiene múltiples causas etiológicas, siendo la más frecuente la hiperprolactinemia, que se presenta en cerca del 30% de las pacientes con amenorrea secundaria:

1. Hiperprolactinemia 30%
2. Hiperandrogenismo 28%
3. Hipogonadismo hipogonadotropo 20%
4. Hipogonadismo hipergonadotropo 10%
5. Alteraciones vaginales 7%

Incidencia y prevalencia de la hiperprolactinemia

La incidencia de la hiperprolactinemia es muy variada; de acuerdo con las diferentes investigaciones, en la bibliografía acumulada por Melgar V. y col., la incidencia de hiperprolactinemia se estima en 8,7 por 100.000 mujeres/año y 1,4 por 100.000 personas hombres/año.

La prevalencia es aproximadamente de 20 por 100.000 pacientes hombres y de 90 por 100.000 pacientes mujeres. La incidencia anual en mujeres entre 25 y 34 años es de 23,9 por 100.000 personas/año.⁵

La prevalencia en la población general es del 0,4%; en clínicas de planificación familiar del 5 %; con amenorrea secundaria entre 5,5 y 13,8%, en mujeres entre 11 y 20 años y 31 y 30 años respectivamente; con galactorrea del 25%; galactorrea y alteraciones menstruales, 46%;

mujeres que acuden a clínicas de fertilidad entre el 30 y 80%, y mujeres asintomáticas pero infértiles, alrededor del 5%.¹¹

Diagnóstico

Toda paciente debe tener una historia clínica completa y examen clínico exhaustivo con el fin de evitar estudios innecesarios y costosos. Son muy variadas las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia tales como trastornos del ciclo menstrual desde oligo hasta amenorreas, mastodinia, galactorrea, acné, síndrome premenstrual, infertilidad, hiperandrogenismo, pérdida o disminución de la libido, aborto recurrente. La hiperprolactinemia tumoral puede desencadenar efectos secundarios, tales como cefalea frontonasal o trastornos visuales; en los casos severos hemianopsia homónima bitemporal, cuando hay compromiso del quiasma óptico; y a largo plazo puede haber pérdida de masa ósea, en región lumbar hasta en un 25%, que poco se recupera una vez se ha normalizado la PRL, y rara vez rinorrea.

En mujeres con trastornos menstruales la prevalencia de hiperprolactinemia es baja; en tanto que en mujeres con amenorrea secundaria la prevalencia es mayor, generalmente con concentraciones superiores a 50 pg/mL.

Determinaciones hormonales. El estudio de la hiperprolactinemia debe hacerse en forma ordenada, integral, secuencial y detallada con el fin de descartar causas secundarias que elevan los valores de PRL y evitar tratamientos inadecuados. En pacientes con amenorrea galactorrea es imperativo descartar un embarazo antes de continuar los estudios.

Para el estudio de la paciente se solicitan además de las determinaciones de PRL, niveles de FSH, LH, estradiol y TSH (IGF-1) para descartar un tumor productor de hormona del crecimiento, que en el 50% se asocia a hiperprolactinemia, determinación que es más precisa que la hormona del crecimiento (hGH), estudios de función hepática: TGOA, TGP, fosfatasas alcalinas, función renal: nitrógeno ureico, creatinina y densitometría ósea.

Para la toma de las muestras de PRL se requieren condiciones especiales, de dos a cinco

días si el ciclo es regular o en cualquier momento en casos de amenorrea u oligomenorrea, tener abstinencia sexual y no hacer ejercicio físico 24 a 48 horas antes de la toma de la muestra. La paciente para la toma de la muestra debe estar en ayunas, dos horas después de despertarse de acuerdo con el ritmo circadiano de la hormona, tener descanso adecuado y reposo mínimo de 30 minutos; se debe evitar momentos estresantes que eleven la PRL, que puede llegar a ser entre 40 y 60 ng/mL.

Se recomienda una medición única de PRL sérica; si se encuentra por encima del límite superior a la normalidad, permite el diagnóstico de hiperprolactinemia. En caso de duda del resultado del examen, se sugiere repetir la medición de PRL en un día diferente, cuando se toman dos o tres determinaciones con intervalo de 15 y 20 minutos para evitar errores debidos a la secreción pulsátil de PRL. Para la mayoría de los laboratorios, las concentraciones séricas normales de PRL son inferiores a 25 ng/mL en mujeres y 20 ng/mL en hombres (1ng/ml equivale a 21,2 mUI/L).^{9,12}. Tabla 4.

De acuerdo con la concentración de PRL, se puede deducir un probable diagnóstico, pero es necesario ser muy analítico antes de tomar una determinación clínica. Concentraciones menores de 100 ng/L se relacionan con condiciones que cursan con hiperprolactinemia idiopática, medicamentos o compresión del tallo hipofisiario, efecto *hook*. Concentraciones superiores a 100 ng/mL se ven en hiperprolactinemia inducida por fármacos, causas idiopáticas e incluso microprolactinomas. Valores superiores a 250 ng/mL suelen indicar la existencia de un macroprolactinoma. En pacientes con prolactinomas gigantes (diámetro máximo 4 cm), los niveles de PRL pueden ser mayores de 1000 ng/mL.

En resumen, los valores de PRL ayudan a orientar el diagnóstico, pero existe superposición entre las distintas etiologías, por lo que es necesario agudizar el juicio clínico.¹⁶

Los niveles de hiperprolactinemia se incrementa a medida que se asocia a otras manifestaciones clínicas: amenorrea 15 a 30%, galactorrea 50%, amenorrea-galactorrea 75 a 90% y adenoma en un 30%.^{5,9,12}

Antes de iniciar un tratamiento de una paciente con hiperprolactinemia se debe descartar previamente un embarazo o una causa farmacológica y en su defecto programar estudios encaminados a descartar enfermedades endocrinas asociadas como SOP, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica (IRC) o cirrosis hepática.

Las pruebas dinámicas para la determinación de PRL (como la administración de TRH, L-dopa, nomifensina, metoclopramida, domperidona, e hipoglicemia inducida por insulina) no son superiores a una medición única de PRL; por lo tanto, no se recomienda el uso de esas pruebas para el diagnóstico de hiperprolactinemia.

La macroprolactinemia¹⁷: Es una alteración benigna que está presente hasta en el 20% de los pacientes estudiados por hiperprolactinemia. La macroprolactina corresponde a menos del 20% del pool de PRL total, pero no solo interfiere con los análisis de PRL, sino que también es indetectable en muchos ensayos comerciales y su importancia radica en que no requiere tratamiento.

La macroprolactinemia se encuentra en pacientes cuando la concentración de esta hormona –tipo de variedad morfológica y de alto peso molecular– supera el 60% de la PRL sérica total y explica casos de pacientes sin síntomas típicos,

Tabla 4. Correlación entre los niveles de PRL y probable etiología.

Concentración ng/mL	Probable etiología
26 a 50	Probablemente funcional (causas fisiológicas o enfermedades sistémicas)
50 a 100	Sospechoso de tumor o medicamentos
101 a 250	Altamente sospechoso de microprolactinoma (< 10 mm)
250-500	Muy posible macroprolactinoma (>10 mm)

pero con hiperprolactinemia y puede corresponder a los casos de hiperprolactinemia idiopática, debido a que es una molécula menos bioactiva. Un examen a tiempo evita la investigación innecesaria y el tratamiento inadecuado, pues es una causa común de confusión. Sin embargo, hay pacientes que, a pesar del aumento de la macroprolactina, también presentan altos niveles de PRL monomérica, lo que lleva a un «verdadero» diagnóstico de hiperprolactinemia con síntomas clínicos y la necesidad de establecer un diagnóstico etiológico para el manejo adecuado de hiperprolactinemia. La presencia de síntomas puede resultar de la concomitancia de macroprolactinemia con otras afecciones, tales como síndrome de ovario poliquístico o galactorrea idiopática. Se sugiere su determinación en pacientes asintomáticas con hiperprolactinemia. La determinación sistemática de macroprolactina en pacientes con síntomas clásicos es controvertida. Se ha documentado la presencia de macroprolactina en casos de prolactinomas.^{5,15,17}

En pacientes con ciclos regulares e hiperprolactinemia o con prolactinomas ocultos se debe descartar principalmente la macroprolactinemia mediante el procedimiento de laboratorio, donde se trata el suero con polietilenglicol (PEG) en una dilución de 1/100 con el fin de precipitar la macroprolactina unida a inmunoglobulinas y luego se hace la medición de PRL en el suero sobrenadante¹⁸.

Si las concentraciones de PRL en el suero sobrenadante son elevadas, se considera el diagnóstico de una hiperprolactinemia con macroprolactinemia asociada; si el suero es normal solo se diagnostica una macroprolactinemia y no se hace ningún tratamiento. Por este medio se desenmascaran niveles elevados ocultos de PRL en pacientes con prolactinomas (efecto *hook* o efecto gancho) y se diferencia de adenomas no funcionantes.

La frecuencia de macroprolactinemia en 605 mujeres hiperprolactinémicas fue de 26% en Escandinavia¹⁹ y de 3,7% en 1330 trabajadores hospitalarios japoneses sanos y de ambos sexos. Sin embargo, se considera que este fenómeno es improbable o prácticamente inexistente gracias a los nuevos inmunoensayos.^{5,12,16,20,21}

Prolactinomas

Su prevalencia es variable de acuerdo con las diferentes investigaciones; algunos afirman que es alrededor del 40% de los tumores hipofisarios. Los microadenomas son más frecuentes en mujeres y los macroadenomas en hombres. Por otra parte, el craneofaringioma es más frecuente en los adolescentes y el meningioma en adultos. Aunque raramente son hereditarios, pueden formar parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN1). Se considera que cerca del 10% de la población adulta puede tener incidentalomas.^{5,15,16,21,22}

La prevalencia de adenomas hipofisarios en estudios individuales se estima en 1 a 40% en estudios de imagen y en 1 a 35% en estudios *post mortem*. Deben ser investigados los prolactinomas, en caso de ausencia de historia a medicamentos que induzcan la hiperprolactinemia. Existe hiperprolactinemia con niveles moderadamente elevados (<100 ng/mL) en adenomas no funcionantes o pseudoprolactinomas, secundarios a la compresión del tallo hipofisario, como un efecto de la **pérdida de la acción inhibitoria de la dopamina, por alteración vascular a nivel del tallo** hipofisario (efecto *hook* o gancho).^{3,5,9}

En pacientes con microadenomas intraselares no se necesita valorar el campo visual, ni la función hipofisaria, excepto cuando continúa el hipogonadismo luego de la normalización de los niveles séricos de PRL. En pacientes con macroadenomas se recomienda evaluación global adenohipofisaria (TSH, FSH, LH, PRL, ACTH e IGF-1- medición indirecta de GH). Además, si el tumor tiene contacto con el quiasma óptico o lo comprime, se recomienda valoración neuro-oftálmica completa: agudeza visual, campimetría computarizada, motilidad ocular extrínseca, estudio de pupilas y fondo de ojo, realizar tomografía de coherencia óptica siempre que sea posible, ya que permite establecer no solo el compromiso de la vía óptica, sino también su potencial reversibilidad.¹⁶

Estudio genético: No existen aún evidencias del potencial impacto de esta información sobre el manejo y el pronóstico de la enfermedad.¹⁶

Utilidad de los estudios de imagen en pacientes con hiperprolactinemia

Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar una lesión en la región hipotálamo-hipofisaria. Es necesario investigar síntomas compresivos como la cefalea fronto-nasal, compresión del quiasma óptico por pérdida de la visión periférica y datos de disfunción hipofisaria con relación a tumor hipofisario.¹²

La **campimetría** se efectúa en pacientes con tumor mayor de 10 mm (macroprolactinoma), u otros tumores hipofisarios mixtos que secretan ACTH e IGF1. La campimetría macroscópica en el consultorio positiva o dudosa es una indicación inmediata de RMN con el fin de descartar compromiso a nivel del quiasma óptico.

La resonancia nuclear magnética (RMN) contrastada con gadolinio, dirigido a la hipófisis, con cortes finos del área selar de 2 a 3 mm, proporciona detalles anatómicos más precisos, permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos. En la actualidad es el estudio de imagen de elección.

La RMN es útil para el seguimiento de pacientes con macroprolactinoma tratados con agonistas dopaminérgicos o después de cirugía donde muestra la reducción del tamaño tumoral, hemorragia intratumoral, compromiso del quiasma intraselar, invaginación de nervios ópticos y silla turca vacía.

Tomografía axial computarizada (TAC). Está indicada para evaluar calcificaciones en tejidos blandos, compromiso y anatomía ósea, quirúrgicamente relevante, o cuando la RMN está contraindicada en pacientes con marcapasos e implantes metálicos en el cerebro.

Rayos X de silla turca. Se utilizan solo en lugares de escasos recursos, debido a que dan muchos resultados falsos positivos y negativos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento médico es normalizar las concentraciones de PRL, recuperar

la función gonadal y sexual, evitar el riesgo de osteoporosis que no necesariamente se restaura con las normalizaciones de los niveles de PRL. En la hiperprolactinemia tumoral es fundamental controlar el crecimiento del prolactinoma y evitar complicaciones a distancia. Dado que los microprolactinomas raramente crecen, los pacientes asintomáticos con microprolactinomas no precisan forzosamente tratamiento. Por tanto, sugerimos tratarlos solo si tienen manifestaciones clínicas.¹⁶

La terapia con agonistas dopaminérgicos es el tratamiento de elección inicial en todas las pacientes con hiperprolactinemia y en especial con prolactinomas. Si el objetivo de la paciente con hiperprolactinemia idiopática o microadenoma no es el embarazo, se tratan con terapia hormonal de reemplazo, sin dopaminérgicos, y los niveles de PRL y el crecimiento tumoral son monitoreados periódicamente. Si la paciente desea ser tratada, pero no tiene interés de embarazarse, se le debe orientar sobre la necesidad de la anticoncepción, debido a que con el tratamiento las pacientes tienen ciclos regulares ovulatorios en un 90%. Si el objetivo es el embarazo, una vez se logra el nivel normal de PRL, se monitoriza la ovulación o se inician ciclos con inductores de la ovulación si no se documenta ovulación con el tratamiento de la hiperprolactinemia.

Agonistas dopaminérgicos: Las acciones de los agonistas dopaminérgicos son 1) restaurar o al menos disminuir las concentraciones anormales de PRL, 2) restaurar la función gonadal en pacientes con infertilidad, galactorrea o hipogonadismo, 3) promover la reducción del tumor en más del 50%, en el 80 al 90% de los pacientes, 4) restablecer la función gonadal en mujeres con microadenomas o macroadenomas que secretan PRL, 5) evitar o aliviar los síntomas neurológicos (principalmente la compresión del quiasma óptico), 6) evitar las recurrencias y 7) prevención de la pérdida ósea secundaria al hipogonadismo.

Efectos adversos

Gastrointestinales (los más frecuentes): náuseas, vómitos, estreñimiento, reflujo, dispepsia.

Neurológicos: cefalea, mareo, disquinesias y confusión. fístula de líquido cefalorraquídeo: posible complicación del tratamiento quirúrgico de los adenomas de gran tamaño.

Cardiovasculares: hipotensión postural, síncope y arritmias.

Otros: edema de miembros inferiores, sequedad de boca, calambres musculares, psicosis y manía.

Casos raros: fibrosis retroperitoneal, pulmonar y pericárdica 2-3%. Se ha atribuido al uso continuado de agonistas dopaminérgicos el riesgo de valvulopatías, pero no hay evidencia de que las dosis utilizadas para el tratamiento de los prolactinomas incrementen este riesgo.^{12,16,21,23}

Inicialmente se utilizó la bromocriptina, medicamento que actúa sobre los receptores D1 y D2, en presentación 2,5 mg y administrando un comprimido/día hasta cada 8 horas, hasta alcanzar los efectos deseados. Debido a sus efectos secundarios, ha sido relegada a un segundo plano.

La cabergolina es en la actualidad el fármaco de elección para tratar pacientes con hiperprolactinemia; es un potente agonista del receptor de dopamina D2 y 5 HT2. Se utiliza en dosis inicial de 0,25 a 0,5 mg una a dos veces a la semana y se incrementa semanalmente hasta conseguir concentraciones ideales de PRL.

Con una media de 0,5 a 1 mg/semana, su efecto máximo es a las 48 horas, en tanto que para la bromocriptina es de 6 horas. La duración del efecto de la cabergolina es de 14 días en pacientes con hiperprolactinemia y solo 9 días en voluntarios sanos. La dosis aconsejada del tratamiento de la hiperprolactinemia con cabergolina es incrementarla cada mes hasta que las cifras de PRL sérica se normalicen. Nuestra experiencia es incrementar la dosis cada semana y hacer determinaciones seriadas de PRL semanal hasta llegar al objetivo de alrededor de 20 a 25 ng/mL, lo que hace que sea un procedimiento más rápido y menos costoso.

La dosis promedio para microprolactinomas es de 0,5 mg/semana y para macroprolactinomas es de 1 mg/semana. Las pacientes con esta terapia normalizaron la PRL entre 82 y 90%,

menstruación 41,9%, ovularon 39,5% durante 2 años. Si bien en algunos pacientes se logra suspender el tratamiento, la mayoría de ellos requiere periodos mayores. La cabergolina normaliza los niveles de PRL en un 92% de pacientes con hiperprolactinemia idiopática y microprolactinoma (n = 244) y en 77% pacientes con macroprolactinoma (n = 181).

Tratamiento farmacológico de los prolactinomas: Toda paciente con micro y macroprolactinoma hipofisario requieren tratamiento farmacológico, preferiblemente con cabergolina administrada por largo tiempo, 2 a 3 años, en dosis bajas (0,5 a 3 mg una o dos veces por semana). Normaliza la PRL en 75 a 90% de los pacientes con micro o macroprolactinomas e induce la contracción del tumor en 60 a 80% de los pacientes con microprolactinomas y 50 a 70% de los pacientes con macroprolactinomas, con una disminución promedio en volumen tumoral de 72 a 92%.^{9,21,24}

Monitorización del tratamiento: Las recomendaciones generales deben adaptarse a la agresividad de la enfermedad, de modo que los macroprolactinomas invasivos requieren un seguimiento estrecho, incluso semanal, de PRL sérica, y los microprolactinomas pueden ser seguidos con una periodicidad de tiempo mayor: al mes de iniciar el tratamiento y después periódicamente (en función de la respuesta) para ajuste de dosis.⁵

El seguimiento con Resonancia nuclear magnética: Se aconseja hacerla a los 3 meses de iniciado el tratamiento en el caso del macroadenoma. No está establecido que sea necesaria en el caso del microprolactinoma, a menos que aumente la PRL o aparezcan nuevos síntomas. Después, control anual en el caso de los macroadenomas.

Los seguimiento con:

- a. **Campimetría:** Valoración inicial en macroadenomas, evaluar el riesgo de compresión del quiasma óptico, y después según su evolución.
- b. **Densitometría:** Inicial si existe historia de hipogonadismo y después valorar su repetición si la densitometría estaba comprometida.

c. Función hipofisaria: En macroadenomas al inicio del diagnóstico y después según la evolución. También se valorará en los microadenomas la función gonadal al inicio y luego de acuerdo a la recuperación esperada ; si no se recupera, se debe evaluar los niveles de PRL con miras a ajustar la dosis.¹⁶

Cirugía transesfenoidal

La cirugía está indicada cuando el tratamiento con agonistas dopaminérgicos no disminuye las concentraciones de PRL o el tamaño de los macroadenomas en más del 50%. En caso de microadenomas, solo una minoría de pacientes requiere cirugía; la cirugía suele limitarse a casos sin respuesta al tratamiento farmacológico, resistencia y con manifestaciones clínicas persistentes. Concentraciones de PRL prequirúrgicas superiores a 200 ng/L disminuyen el porcentaje de curación, tanto en micro como en macroadenomas.²⁵

Se recomienda que antes de la concepción se logre la normalización de las concentraciones de PRL y el tamaño tumoral sea menor de 10 mm.

La cirugía está indicada cuando:1) el tratamiento médico es parcial o completamente ineficaz por intolerancia y/o resistencia a la terapia con agonistas de la dopamina (ocurre en el 10% de las pacientes); 2) hay macroadenomas quísticos que no responden al tratamiento con agonistas dopaminérgicos; 3) existe un aumento del tamaño del tumor a pesar de la terapia médica; 4) se produce apoplejía hipofisaria con síntomas de daño neurológico; 5) hay compresión del quiasma opsistente; 6) ocurre fuga de líquido cefalorraquídeo durante la administración de agonistas de la dopamina.⁹

La cirugía restablece la concentración de PRL en 85 a 90% de los pacientes con microprolactinomas y 18 a 80% de los pacientes con macroprolactinomas. La cirugía sola en pacientes con macroprolactinomas con extensión paraselar requiere tratamiento médico previo con el fin de reducir el tamaño tumoral, facilitar la resección quirúrgica y evitar mayores complicaciones. El éxito de la cirugía se basa en el tamaño del tumor, el grado de invasión y la experiencia del neurocirujano. La cirugía no es curativa.²¹

Complicaciones: El hipopituitarismo es una complicación común posquirúrgica, principalmente en pacientes con macroprolactinomas más que con microprolactinomas; además se puede presentar fístulas de líquido céfalorraquídeo, meningitis y diabetes insípida. Esta última generalmente es transitoria, con una duración aproximada de seis meses. La mortalidad global luego de cirugía transesfenoidal es de menos de 0,5%.²¹

Interrupción de los agonistas dopaminérgicos: La interrupción del tratamiento debe programarse en casos seleccionados, por temor a la recidiva con reaparición de la hiperprolactinemia y crecimiento del tumor. Las guías clínicas más recientes sugieren reducir la dosis de agonistas dopaminérgicos gradualmente, tanto como nos permita mantener la PRL dentro de la normalidad, hasta retirarla finalmente.

Determinar los niveles de PRL luego de 3 meses y continuar con controles cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente, al menos 5 años, sobre todo en casos de macroadenomas.¹⁶

No interrumpir el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en aquellos pacientes en los que el límite superior del adenoma se encuentre a menos de 5 mm del quiasma óptico, exista invasión de senos cavernosos, mantengan concentraciones elevadas de PRL y/o aumento o no reducción del tamaño tumoral.

Prolactinoma resistente a los agonistas de la dopamina (DA)

Se ha adoptado la definición sugerida por Molitch de prolactinoma resistente a los dopaminérgicos, quien la define como pacientes en que 1) no es posible normalizar los niveles de PRL con dosis máximas toleradas de agonistas dopaminérgicos (7,5 mg/día de bromocriptina o 2,0 mg/semana de cabergolina), en cuyo caso se pasa a una segunda opción, y 2) si no se logra la reducción del tumor a menos de 50% de su tamaño original, en cuyo caso está indicada la cirugía transesfenoidal, en pacientes que no responden a ninguna de las pautas anteriores, la radioterapia ni medicamentos experimentales como la temozolomida están indicados para controlar crecimientos agresivos.²⁶

Hiperprolactinemia y efectos indeseables a los dopaminérgicos

Trastornos psiquiátricos: Los síntomas y los trastornos de control impulsivo pueden ser desencadenados o agravados por el agonista de dopamina (DA); por lo tanto, es importante evaluar pacientes con trastornos psiquiátricos antes de prescribir dopaminérgicos y hacer un seguimiento cuidadoso en pacientes propensos o con antecedentes de trastornos psiquiátricos.⁸

En pacientes con hiperprolactinemia secundaria a la ingesta de medicamentos, con el fin de descartar el efecto del medicamento, se suspende la medicación y se hace una determinación de PRL luego de al menos 72 h de la suspensión de dicho fármaco. Algunos fármacos tienen un efecto prolongado, cuando son medicamentos de depósito, por lo que se debe evaluar la PRL según el tiempo de acción del medicamento.^{5,16}

Enfermedad cardiovascular: Se ha asociado a un mayor riesgo de valvulopatías al uso de dosis altas de dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que no ocurre en pacientes con hiperprolactinemia debido a que son más jóvenes y reciben una dosis mucho más pequeña (cabergolina, el equivalente a 0,25 mg/día en hiperprolactinemia vs. 4,1 mg/día en pacientes con enfermedad de Parkinson).²⁷ Varios autores sugieren *que no es* indispensable realizar de rutina control ecocardiográfico en los primeros años de tratamiento en pacientes que reciben 1 a 2 mg de cabergolina a la semana.⁵

Se sugiere solo en pacientes que requieran dosis iniciales elevadas de cabergolina (> 2 mg/semana), o al cabo de más 5 años de tratamiento.¹⁶ Las dosis convencionales de cabergolina, hasta 2 mg /semana, en pacientes con prolactinomas, no parecen tener ningún riesgo de anomalías de la válvula cardíaca. Sin embargo, algunos expertos recomiendan evaluar con examen clínico cardiovascular y ecocardiograma anual a toda paciente que recibe más de 2 mg/semana y que tengan un soplo audible o después de los 50 años de edad, con tratamiento con cabergolina; por lo tanto, una evaluación de ecocardiograma no sería recomendada para pacientes que reciben cabergolina en dosis de hasta 2 mg/semana.²³ Contrario a lo aconsejado por la FDA, que sugiere que todo paciente

tratado con cabergolina debe realizarse un ecocardiograma anual para detectar enfermedad cardíaca valvular²⁶.

Radioterapia: Debido a su baja eficacia y efectos secundarios a largo plazo, potencialmente graves, la radioterapia solo está indicada en 1) tumores agresivos e invasivos y 2) cuando la cirugía transesfenoidal es fallida o no exitosa. La radioterapia fraccionada convencional normaliza las concentraciones de PRL en cerca del 34% de los pacientes. El riesgo acumulado de hipopituitarismo posradioterapia posoperatoria es cerca del 50%, daño al nervio óptico en 0,8% a los 10-20 años, disfunción neurológica e incremento del riesgo de tumores cerebrales. Los riesgos quirúrgicos potenciales y el daño tisular encefálico secundario a la radioterapia deben discutirse con los pacientes, como parte del consentimiento informado.²¹

Tratamiento y anticoncepción: La paciente con hiperprolactinemia y que no desee embarazo se puede tratar con terapia hormonal de sustitución vigilando los niveles de PRL y evaluando el crecimiento tumoral. Si desea ser tratada, pero no desea embarazo, se le debe indicar un método anticonceptivo debido a que con el tratamiento las pacientes tienen ciclos regulares ovulatorios en un 90% y además se debe supervisar su masa ósea. Si la paciente desea embarazarse, luego de lograr los niveles basales de PRL, se inician inductores de ovulación, aunque muchas se embarazan espontáneamente.

Hiperprolactinemia y embarazo

Durante el embarazo la hipófisis puede duplicar su tamaño, por lo que los niveles de PRL puede alcanzar hasta 10 veces el valor inicial, 200 a 500 ng/mL, debido al incremento de estrógenos; por esto no se recomienda hacer mediciones seriadas. En el caso de embarazo y prolactinoma es necesario tener un control estricto de sus manifestaciones clínicas, vigilancia estricta que se efectúa de acuerdo con los síntomas que las pacientes puedan experimentar; en el caso de alteraciones visuales o cefalea intensa fronto-nasal se recomienda realizar campimetrías y resonancia magnética sin contraste para valorar el crecimiento de un posible

adenoma. El agrandamiento del tumor asintomático puede ocurrir durante embarazo.

En la programación previa al embarazo se aconseja suspender la cabergolina e introducir bromocriptina, fármaco de elección por tener mayor experiencia, aunque peor tolerado que la cabergolina. Ambos medicamentos atraviesan la barrera placentaria.

Se sabe que la bromocriptina en el embarazo no ha causado aumento del riesgo de malformaciones fetales en más de 2.500 embarazos. En tanto la experiencia con cabergolina es menor, aunque parecen similares. Sin embargo, algunos hallazgos recientes señalan la necesidad estudios y seguimientos del desarrollo neurológico en los niños expuestos *in utero* a cabergolina.¹⁶

Molich afirma que no parece haber aumento en resultados adversos del embarazo entre el uso de bromocriptina y cabergolina en comparación con la población general. Aunque la bromocriptina tiene un historial de seguridad comprobado para el embarazo, por lo cual es el tratamiento de elección. El uso de cabergolina en el embarazo es menor, pero no hay evidencia que indique que ejerce efectos deletéreos en el desarrollo del feto.²⁸

Si existe crecimiento tumoral se recomienda indicar bromocriptina, aunque cada vez hay mayor evidencia que sustenta la prescripción de cabergolina, porque induce una mayor disminución del tamaño tumoral de hasta en un 90%.

El empleo de agonistas dopaminérgicos no está aprobado durante todo el embarazo, solo en algunos casos de macroprolactinomas hasta el primer trimestre.¹⁶

La recomendación de continuar el tratamiento, preferiblemente con bromocriptina, se debe a la probabilidad de crecimiento tumoral en un microprolactinoma, del 5%, y en el macroprolactinoma 15 a 35%, crecimiento que puede afectar estructuras vecinas como resultado de la suspensión del agonista de dopamina y el efecto estimulante de los estrógenos. En algunos casos de embarazos con macroprolactinoma se recomienda reducir la dosis del fármaco hasta cumplir el tercer mes de gestación y en algunas pacientes es preferible mantener el tratamiento con igual medicación, durante todo el

embarazo, sobre todo cuando son invasivos o están cerca del quiasma óptico, por lo cual el tratamiento del macroprolactinoma en el embarazo es motivo de controversia.¹⁶

Tanto la bromocriptina como la cabergolina parecen ser igualmente seguras para el feto, cuando se usan para la inducción de embarazo y durante al menos 6 semanas de gestación; no se ha encontrado aumento espontáneo de abortos, embarazos ectópicos, enfermedad trofoblástica gestacional, embarazos múltiples, o malformaciones congénitas^{5,9,28,29}. Pacientes con hiperprolactinemia y aun con prolactinomas han continuado su embarazo en el primer trimestre con bromocriptina, sin tener incremento en la incidencia de malformaciones o abortos.

Las decisiones terapéuticas en mujeres con prolactinomas y embarazo se deben tomar según los síntomas y signos que presenten y no por las concentraciones plasmáticas de PRL.¹⁶

Lactancia y posparto. Después del embarazo es necesario evaluar los niveles de PRL y el tamaño del tumor porque durante el posparto puede haberse reducido o incluso desaparecido completamente el tumor. Se ha sugerido que los niveles elevados de estrógenos durante el embarazo pueden inducir áreas de necrosis tumoral y apoptosis. La tasa media de remisión de la hiperprolactinemia después del embarazo en ocho estudios fue del 27%, variando del 10 al 68%. La lactancia materna no parece estar asociada con riesgo de crecimiento tumoral, y está permitida en pacientes que desean lactar.³⁰

Suspensión del medicamento agonista de dopamina. No hay un signo para predecir si la interrupción del medicamento tendrá éxito. Se puede suspender el agonista dopaminérgico a las pacientes que hayan alcanzado la normoprolactinemia luego de 2 a 3 años de seguimiento y que no tengan evidencia de tumor visible en la resonancia magnética. Se ha notificado la interrupción exitosa del tratamiento con cabergolina en 31 a 75% de los pacientes con prolactinomas tratados durante al menos 2 años. Algunos pacientes pueden permanecer en remisión por largo tiempo después de un período de varios años de tratamiento con agonistas de la dopamina. El seguimiento se hace: 1) PRL sérica cada tres meses en el primer año, y posteriormente, cada

año; 2) RMN si la PRL aumenta por encima de las concentraciones normales.^{9,21}

¿Cómo manejar los medicamentos psicotrónico-inductores de hiperprolactinemia?

Tener en cuenta que pacientes con hiperprolactinemia inducida por psicotrónicos pueden tener una etiología alternativa para la elevación de PRL, tales como prolactinomas, hipotiroidismo primario, macroprolactinemia o pseudo-prolactinoma. Idealmente debe tenerse un nivel de referencia de PRL antes de iniciar el tratamiento, aunque por la urgencia del paciente casi nunca es posible. Algunas sociedades de endocrino sugieren suspender el medicamento por 3 días o sustituirlo con una droga alternativa si es inducida por psicotrónicos, luego se vuelve a medir los niveles de PRL. Sin embargo, la decisión de retirar o sustituir el medicamento siempre se debe hacer en conjunto con el psiquiatra del paciente. El medicamento debe ser retirado de manera segura, para lo que se requiere la asistencia del médico siquiátrico, debido al riesgo de una recaída de los síntomas psiquiátricos.

Si la hiperprolactinemia no coincide con el nivel del inicio de la terapia, se debe realizar una RMN hipofisaria para excluir o diagnosticar una lesión de la región selar.³¹

Conclusiones

1. La hiperprolactinemia es uno de los trastornos endocrinos más comunes del eje hipotálamo-hipófisis en mujeres jóvenes y se asocia con disfunción ovulatoria e irregularidades menstruales.

2. Es un requisito tener una historia completa, examen físico y de laboratorio, que ayudan a orientar la investigación y el tratamiento.

3. Las causas más frecuentes de hemorragia uterina anormal (HUA) y niveles elevados de PRL sérica en las mujeres son las fisiológicas y las farmacológicas, que se deben descartar antes de estudiar las causas patológicas o tumoral e idiopática. El diagnóstico se debe dilucidar antes de iniciar el tratamiento.

4. Los antipsicóticos son la causa más común de hiperprolactinemia farmacológica.

5. El grado de aumento de PRL no solo depende de las características del fármaco (es

decir la clase de antipsicótico y la dosis administrada), sino también de la edad y sexo de la paciente.

6. Los agonistas de dopamina normalizan la PRL sérica en pacientes con hiperprolactinemia de causa idiopática sintomáticos y reducen las prolactinomas de manera efectiva.^{9,21}

Bibliografía

1. Benavides I.Z, A.P C, Montemayor I., R de E, Onatra W., H. P. Biorritmo de prolactina en mujeres en edad reproductiva vs. perimenopáusicas. *Rev Colomb Menopaus.* 2003;9(3):27-34.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4): 1523-631.
3. Majumdar A, Mangal N. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):168.
4. Gómez-Tabares G. Prolactina: fisiología, actualización. *Rev Col. Menop.* 2007;13:14-9.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2): 273-88.
6. Barón G. Fundamentos de Endocrinología Ginecológica [Internet]. 1.ª ed. Vol. 1. *Contacto Gráfico*; 1998. 258 p. Disponible en: <https://docplayer.es/13165832-Fundamentos-de-endocrinologia-y-ginecologia-dr-german-baron-castaneda-m-d.html>
7. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(5): 436-44.
8. Petit A, Piednoir D, Germain M-L, Trenque T. [Drug-induced hyperprolactinemia: a case-non-case study from the national pharmacovigilance database]. *Therapie.* 2003;58(2):159-63.
9. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology

- and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236-63.
10. Zarate A-. Hiperprolactinemia. Guía terapéutica y diagnóstica. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2011;9:92-4.
 11. Melgar V, Espinosa, E., Sosa, E., Rangel, M.J., Cuenca, D., Ramírez, C., et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):110-21.
 12. Salazar-López-Ortiz C., Hernández Bueno J.A., González-Barcena D., López-Gamboa M., Ortiz-Plata A. et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82:123-42.
 13. Soutelo J., Faraj G. Acciones fisiológicas de la prolactina y los andrógenos en la reproducción. *Rev SAEGRE.* 2015;22:30-8.
 14. Espinos J.J, Calaf J. Prolactina, hiperprolactinemia y prolactinoma. *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad.* G. Gómez T. Editorial Catorze.
 15. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):9-22.
 16. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):308-19.
 17. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:466-9.
 18. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(3):305-9.
 19. Bjøro T, Mørkrid L, Wergeland R, Turtter A, Kvistborg A, Sand T, et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55(2):139-47.
 20. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):702-8.
 21. Adra A, El Zibdeh MY, Abdul Malek AMM, Hamrahian AH, Abdelhamid AMS, Colao A, et al. Differential diagnosis and management of abnormal uterine bleeding due to hyperprolactinemia. *Middle East Fertil Soc J.* 2016;21(3):137-47.
 22. Gómez-Tabares G., Posada E.G., Martínez C.M. Prolactina y prolactinomas: una visión global. *Rev Colomb Menopaus.* 2000; 6:12-28.
 23. Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello R, Colao A. The safety of treatments for prolactinomas. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):503-12.
 24. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med.* 2010 Mar;68(3):104-12.
 25. Landolt AM. Surgical treatment of pituitary prolactinomas: postoperative prolactin and fertility in seventy patients. *Fertil Steril.* 1981;35(6):620-5.
 26. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol.* 2014;117(3):421-8.
 27. Trifirò G, Mokhles MM, Dieleman JP, van Soest EM, Verhamme K, Mazzaglia G, et al. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multi-country, nested case-control study. *Drug Saf.* 2012;35(2): 159-71.
 28. Molitch ME. Endocrinology in Pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5): R205-13.
 29. Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(3):316-23.
 30. Glezer, A., Jallad R.S., Machado, M.C., Frago M.C., Bronstein M.D. Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(3):341-50.
 31. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):686-90.
 32. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary.* 2010 Dec;13(4):345-50.345-50.

Preguntas para responder o investigar luego de leer el artículo*

- ¿Qué hormonas regulan el hipotálamo?
- ¿Qué es la Kisspeptina?
- ¿Dónde se genera la dopamina?
- ¿Cómo se liberan las endorfinas?
- ¿Cuando se hace ejercicio se liberan endorfinas?
- ¿Qué es la hormona PRL?
- ¿Cuántos aminoácidos tiene la PRL?
- ¿Dónde se sintetiza la PRL?
- ¿Cómo se inhibe la PRL?
- ¿Qué estimula la liberación de PRL?
- ¿Cuál es el nivel normal de PRL en la mujer?
- ¿Cómo se hace el examen de PRL?
- ¿Cómo producir más leche para amamantar al bebé?
- ¿Cómo funciona la hormona TSH?
- ¿Cómo se clasifica la hiperprolactinemia?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia?
- ¿A qué nivel del eje HHO se alteran receptores de la hiperprolactinemia?
- ¿Cuál es la utilidad de los estudios de imagen para el diagnóstico? ¿Cuándo está indicado el tratamiento de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos?
- ¿Cuál es el tratamiento de elección para el control de la hiperprolactinemia inducida por medicamentos?
- ¿Cuáles son las indicaciones para el tratamiento del prolactinoma? ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento del prolactinoma?
- ¿Cuáles son los medicamentos de elección en el tratamiento del prolactinoma?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento del prolactinoma?
- ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento quirúrgico en el prolactinoma?
- ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia para el prolactinoma? ¿Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes con hiperprolactinemia y embarazo?

* Tomado y adaptado de la referencia 10: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia.

“Vacaciones farmacológicas” en mujeres tratadas por osteoporosis posmenopáusica

MICHAEL R. McCLUNG, MD*

Resumen

La terapia a largo plazo de la osteoporosis posmenopáusica es necesaria para proporcionar una reducción persistente en el riesgo de fractura.

La atenuación gradual de la protección contra la fractura por fragilidad junto con la posibilidad de una disminución del riesgo de fracturas con características atípicas al interrumpir el tratamiento con bifosfonatos ofrece la posibilidad de interrumpir temporalmente esa terapia después de 3 a 5 años en pacientes que ya no tienen un alto riesgo de fractura.

Para pacientes que permanecen en alto riesgo de fractura después de 3 a 5 años de terapia con bifosfonatos el cambio a denosumab es una opción atractiva, aunque no hay evidencia sobre el efecto de la interrupción en riesgo de fractura.

No hay límite de tiempo para la duración del tratamiento con denosumab y no hay justificación para interrupción de esa terapia.

Si se suspende la terapia con denosumab, el tratamiento con otro agente antirresortivo debe ser considerado para prevenir la pérdida rápida de protección contra fracturas.

En este artículo se revisará la experiencia con el tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con bifosfonatos y denosumab, así como los efectos de la interrupción de la terapia, proporcionando la plataforma para recomendaciones sobre «vacaciones con medicamentos» para estos fármacos.

La osteoporosis posmenopáusica es una afección crónica que requiere tratamiento a largo plazo. Los bifosfonatos y el denosumab, un inhibidor del activador del receptor del factor nuclear kappa (RANK), son los medicamentos considerados para la terapia a largo plazo, pero existe incertidumbre sobre la duración adecuada de estas terapias.^{1,2}

Eficacia de la terapia a largo plazo. Los bifosfonatos aumentan la densidad mineral ósea (DMO) en el fémur proximal en un 5 a 6% durante los primeros 3 a 5 años de tratamiento. Los valores luego hacen una meseta con terapia continuada hasta 9 a 10 años. En contraste, la DMO total de la cadera aumenta progresivamente a lo largo de 10 años de tratamiento con denosumab, con un aumento promedio desde el inicio del 9,2%.³ En estudios controlados con placebo que duraron de 3 a 5 años en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, bifosfonatos y denosumab redujeron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y de cadera en un 30 a 70% y de 20 a 50%, respectivamente.¹ Con ambos,

* Centro de osteoporosis de Oregon, Portland, OR; Instituto de Salud y Envejecimiento, Australian Catholic University, Melbourne, VIC, Australia.

bifosfonatos y denosumab, el efecto total de la reducción del riesgo de fractura vertebral se observa durante el primer año de tratamiento y persiste con un tratamiento continuo que dura 7 a 10 años. En el estudio Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis, cada 6 meses (FREEDOM), ensayo de extensión con denosumab, el riesgo de fractura no vertebral disminuyó progresivamente con el tratamiento a largo plazo.³ No ha habido evidencia de resistencia a la terapia con bifosfonato o denosumab.

Seguridad de la terapia a largo plazo. La terapia a largo plazo con bifosfonatos se asocia con un riesgo de fracturas subtrocantéreas y del eje del fémur con características radiográficas atípicas, que aumentan a aproximadamente 1 de cada 1.000 pacientes después de 8 a 10 años de terapia.¹ En un estudio de cohorte nacional sueco, se presenta evidencia débil de que después de la retirada del fármaco, el riesgo de fractura femoral atípica disminuyó en un 70% por cada año sin tratamiento.

En el estudio de extensión FREEDOM, no se observó progresión en la incidencia de eventos adversos con el tratamiento continuado hasta 10 años o en el grupo que cambió de placebo a denosumab². Se encontraron lesiones consistentes con osteonecrosis de la mandíbula en 13 pacientes (5,2%, 10.000 participantes-año). En los 12 casos con seguimiento, la resolución de las lesiones orales se produjo con un tratamiento conservador, incluso en pacientes que continuaron con el tratamiento con denosumab. Dos fracturas del eje femoral cumplen con los criterios para tener características radiográficas atípicas. Muy pocos casos de cualquier evento adverso ocurrieron para determinar si hubo una relación con la duración de la terapia con denosumab.

Efectos de la interrupción de la terapia. Debido a la unión de los bifosfonatos al mineral óseo, la DMO disminuye lentamente, y los marcadores bioquímicos del recambio óseo aumentan gradualmente hacia valores basales cuando se detiene el tratamiento. La protección contra fracturas vertebrales y probablemente no vertebrales se pierde gradualmente, pero no completamente, en 3 a 5 años.¹ En extensiones

de 3 y 5 años de estudios controlados con placebo con ácido zoledrónico y alendronato, el riesgo radiológico o clínico de fractura vertebral fue 50% mayor en las pacientes que suspendieron el tratamiento versus las que permanecieron en terapia.

En un análisis *post hoc* de pacientes con valores de puntuación T de DMO en el cuello femoral de -2,5 el riesgo de fractura no vertebral fue 50% menor en el grupo de pacientes que continuaron el tratamiento con alendronato durante 5 años en comparación con aquellos que habían interrumpido el tratamiento.

En contraste, los efectos esqueléticos del denosumab disminuyen rápidamente cuando se detiene el tratamiento,⁴ incluso después del tratamiento de hasta 8 años. La densidad mineral ósea cae rápidamente debido a un transitorio rebote en los marcadores de remodelación ósea que vuelven a los niveles de referencia después de 2 años. Se han reportado informes de casos de fracturas vertebrales múltiples o graves que ocurren dentro de los 2 a 10 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con denosumab.⁵

Un análisis de pacientes en LIBERTAD y su extensión comparó la incidencia de radiografías de fractura vertebral en pacientes que interrumpieron la terapia con denosumab con la de pacientes que suspendieron el tratamiento con placebo.⁶ Al interrumpir el tratamiento con denosumab, la incidencia de fractura vertebral aumentó, pero a un nivel similar al de los pacientes que habían suspendido el tratamiento con placebo. Aunque una proporción algo mayor de los pacientes que experimentan fracturas después de parar denosumab tuvo fracturas múltiples, el riesgo general de fractura vertebral después de detener el denosumab no fue mayor de lo que se habría visto si no se hubieran tratado. Estos resultados sugieren que el riesgo de fractura vertebral vuelve a los niveles de pretratamiento en los meses posteriores a la interrupción de la terapia con denosumab. Estos cambios en la DMO, el recambio óseo y la rápida pérdida de la protección contra fracturas vertebrales fueron muy similares a los que se observaron con la suspensión de estrógenos⁷.

Vacaciones de medicamentos. Según lo sugerido por la FDA en un editorial de 2012, las

pacientes con bajo riesgo de fractura pueden demostrar que son buenas candidatas para la interrupción de la terapia con bifosfonatos después de 3 a 5 años.⁸ Este llamado «día festivo de bifosfonato» es una oportunidad para interrumpir temporalmente la terapia, que puede considerarse (pero no es obligatorio) en pacientes que no están en alto riesgo después de varios años de terapia con bifosfonatos. Las vacaciones en pacientes seleccionados se justifican por la compensación gradual de protección contra la fractura por fragilidad, junto con la posibilidad de reducir el riesgo de fracturas con características atípicas en la interrupción del tratamiento.

Una Fuerza de Tareas de Investigación de la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral proporcionó orientación clara sobre manejo del tratamiento con bifosfonatos a largo plazo.⁹

El tratamiento continuo de prevención de fracturas es recomendado después de 3 a 5 años de terapia con bifosfonatos en pacientes que permanecen con alto riesgo de fracturas, definido como aquellas con antecedentes de fractura de cadera o columna vertebral o de otras fracturas múltiples por fragilidad, antes o durante la terapia con bifosfonatos, y con valores de DMO de cadera que permanecen en rango de osteoporosis (puntuación T < 2,5) o que tienen un alto riesgo de fractura debido a otros factores de riesgo como edad avanzada o terapia con glucocorticoides. Esta recomendación sugiere esencialmente continuar el tratamiento en pacientes que aún cumplen con los criterios para tomar un medicamento para la osteoporosis. Después de 3 a 5 años de la terapia, continuar con un bifosfonato no se espera que promueva un mayor aumento en la DMO, mientras que el cambio a denosumab proporciona una ganancia adicional de DMO y posiblemente puede reducir el riesgo de fractura.¹⁰

Está claro que el concepto de «vacaciones de medicamentos» no se aplica a las pacientes que toman denosumab u otros medicamentos para la osteoporosis diferente a bifosfonatos⁷. No hay límite de tiempo para la duración de terapia con denosumab. Si el tratamiento se suspende por cualquier motivo, debe considerar el cam-

biar a otro agente antirremodelante (por ejemplo, un bifosfonato). Según lo observado cuando las mujeres postmenopáusicas con estrógenos se cambiaron a alendronato, siguiendo el tratamiento con denosumab con alendronato se previene la rápida pérdida ósea que de lo contrario ocurriría.¹¹

Referencias

1. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126:13-20.
2. Hanley DA, McClung MR, Davison KS, et al; Writing Group for the Western Osteoporosis Alliance. Western Osteoporosis Alliance Clinical Practice Series: evaluating the balance of benefits and risks of long-term osteoporosis therapies. *Am J Med.* 2017;130:862.e1-862.e7.
3. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513-23.
4. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:972-80.
5. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubrey-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1291-6.
6. Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from FREEDOM and its Extension [abstract]. *J Bone Miner Res.* 2016;31:www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=03c2777e-2cd5-4b06-8ffe-0bef664a71ee. Accessed January 19, 2018. Abstract 1100.
7. McClung MR. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int.* 2016;27:1677-82.
8. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012;366:2048-51.

9. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31:16-35.
10. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3163-70.
11. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al; DAPS Investigators. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23:317-26.

Conflicto de intereses

El Dr. McClung reporta ser conferencista y consultor de Amgen y Radius Health.

Recomendación de la USPSTF sobre la prescripción de medicamentos como tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasas, a las mujeres que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF, por sus siglas en inglés) hace recomendaciones sobre la efectividad de los servicios de atención preventiva específicos para pacientes sin signos ni síntomas relacionados obvios.

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

El USPSTF reconoce que las decisiones clínicas implican más consideraciones que pruebas por sí solas. Los clínicos deben comprender la evidencia, pero individualizar la toma de decisiones para el paciente o la situación específica. De manera similar, el USPSTF señala que las decisiones de cobertura y políticas involucran consideraciones adicionales a la evidencia de beneficios y riesgos clínicos.

Importancia

Fuera del cáncer de piel, el de mama es el más común entre las mujeres en los Estados Unidos y la segunda causa principal de muerte por cáncer.^{1,2} La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 62 años,¹ y se estima que una de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama en algún momento en su vida.²

Evaluación del estado de riesgo de cáncer de mama

El USPSTF encontró evidencia convincente de que las herramientas de evaluación de riesgo disponibles pueden predecir la cantidad de ca-

sos de cáncer de mama que se espera que se desarrollen en una población. Sin embargo, estas herramientas de evaluación de riesgos tienen un desempeño modesto en el mejor de los casos para discriminar entre las mujeres que desarrollarán o no cáncer de mama con el tiempo. En general, el USPSTF determinó que a medida que aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama, aumenta el beneficio neto de tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Beneficios potenciales de medicamentos que reducen el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que los medicamentos que reducen el riesgo (tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasas) brindan al menos un beneficio moderado en la reducción del riesgo de cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER) invasivo en mujeres posmenopáusicas.

Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno pueden reducir el riesgo de algunos tipos de fracturas esqueléticas, independientemente del riesgo de cáncer de mama.

El USPSTF descubrió que los beneficios de tomar tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de la aromatasas para reducir el riesgo de cáncer de mama no son mayores en las mujeres que no tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Daños potenciales de medicamentos que reducen el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que el tamoxifeno y el raloxifeno están asociados con daños pequeños a moderados. El

tamoxifeno y el raloxifeno aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV); el tamoxifeno aumenta el riesgo más que el raloxifeno, y el daño potencial es mayor en las mujeres mayores que en las más jóvenes. El USPSTF también encontró pruebas adecuadas de que el tamoxifeno, pero no el raloxifeno, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con útero. El tamoxifeno también aumenta el riesgo de cataratas. Los síntomas vasomotores (fogajes) son el efecto adverso común de ambos medicamentos.

El USPSTF encontró evidencia adecuada de que los daños de los inhibidores de la aromatasa también son pequeños a moderados. Estos daños incluyen síntomas vasomotores, síntomas gastrointestinales, dolor musculoesquelético y posibles eventos cardiovasculares, como un derrame cerebral. Los inhibidores de la aromatasa no reducen, e incluso pueden aumentar, el riesgo de fracturas.

Evaluación de USPSTF

El USPSTF concluye con moderada certeza que existe un beneficio neto moderado de tomar tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con mayor riesgo.

El USPSTF concluye con moderada certeza que los daños potenciales de tomar tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama superan los beneficios potenciales en mujeres que no tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Los médicos deben analizar las limitaciones de las herramientas actuales de evaluación de riesgos clínicos para predecir el riesgo futuro de una persona de padecer cáncer de mama al hablar con las mujeres sobre los beneficios y los perjuicios de los medicamentos para reducir el riesgo.

Consideraciones clínicas

Población de pacientes bajo consideración

Esta recomendación se aplica a mujeres asintomáticas, incluidas las mujeres con lesiones mamarias benignas previas en la biopsia (como la hiperplasia ductal o lobular atípica y el

carcinoma lobular *in situ*). Esta recomendación no se aplica a las mujeres que tienen un diagnóstico actual o anterior de cáncer de mama o carcinoma ductal *in situ* (DCIS).

Evaluación del riesgo de cáncer de mama y eventos adversos

Hay varios métodos disponibles para identificar a las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, incluidas las herramientas formales de evaluación de riesgos clínicos o la evaluación de los factores de riesgo del cáncer de mama sin utilizar una herramienta formal.

Numerosas herramientas de evaluación de riesgos, como la herramienta de evaluación de riesgo de cáncer de mama del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)³, estiman el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años. No hay un límite único para definir un mayor riesgo para todas las mujeres. Las mujeres con mayor riesgo, como las que tienen al menos un 3% de riesgo de cáncer de mama en los próximos 5 años, probablemente obtendrán más beneficios que los daños derivados de los medicamentos para reducir el riesgo⁴ y se les debe ofrecer si el riesgo de daños es bajo. Algunas mujeres con menor riesgo de cáncer de mama también se han incluido en ensayos que documentan una reducción del riesgo de cáncer de mama al tomar tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa.⁵ Sin embargo, al equilibrar los daños asociados con estos medicamentos, el beneficio neto será menor en las mujeres a bajo riesgo.

Alternativamente, los médicos pueden usar combinaciones de factores de riesgo (incluidos algunos factores de riesgo no incluidos en las herramientas de evaluación de riesgos pero que habrían permitido la inscripción en algunos de los ensayos de reducción de riesgos) para identificar a las mujeres con mayor riesgo, como:

- Hiperplasia ductal o lobular atípica o carcinoma lobular *in situ* en una biopsia previa.
- Edad de 65 años o más con un pariente de primer grado con cáncer de mama.
- 45 años o más con más de un pariente de primer grado con cáncer de mama o un

pariente de primer grado que desarrolló cáncer de mama antes de los 50 años.

- Edad de 40 años o más con un familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral.

Las mujeres con mutaciones genéticas documentadas de BRCA y las mujeres con antecedentes de radioterapia torácica (como el tratamiento del linfoma de Hodgkin o no Hodgkin infantil o adolescente) tienen un riesgo especialmente alto de cáncer de mama. El riesgo absoluto acumulativo de desarrollar cáncer de mama en una mujer que recibió radiación en el tórax a la edad de 25 años aumenta de un 1,4% estimado a la edad de 35 años a un 29% estimado para la edad de 55 años.⁶ Las mujeres que portan una mutación BRCA1 tienen un riesgo acumulativo para el cáncer de mama del 72% a la edad de 80 años y las mujeres portadoras de una mutación BRCA2 tienen un riesgo acumulativo del 69%⁷ (en comparación con un riesgo de por vida del 12% en la población general⁸). Las mujeres que portan la mutación BRCA1 tienden a desarrollar cáncer de mama ER-negativo,⁹ mientras que las mujeres que portan la mutación BRCA2 tienden a desarrollar cáncer de mama ER-positivo. Sin embargo, el USPSTF no pudo encontrar pruebas suficientes sobre los beneficios y los daños de los medicamentos para reducir el riesgo en estas poblaciones, y el manejo integral de estos factores de riesgo está más allá del alcance de esta declaración de recomendación. Otras organizaciones pueden obtener información adicional sobre estrategias de manejo integral, incluidos medicamentos que reducen el riesgo, para mujeres con estas afecciones.

El beneficio potencial de la reducción del riesgo de cáncer de mama debe equilibrarse con los daños potenciales de los efectos adversos de los medicamentos. En general, las mujeres que toman medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama tienen menos probabilidades de experimentar un TEV con tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno si son más jóvenes y no tienen otra predisposición a los eventos tromboembólicos. Las mujeres mayores y las mujeres con antecedentes personales o familiares de TEV tienen un mayor riesgo de estos efectos adversos. De manera similar, las mujeres

más jóvenes sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tienen menos probabilidades de tener un evento cardiovascular con el tratamiento con inhibidores de la aromatasas. Las mujeres sin útero no corren riesgo de contraer cáncer de endometrio relacionado con el tamoxifeno, mientras que las mujeres mayores con útero tienen un mayor riesgo de cáncer de endometrio.

A las mujeres que no tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, como las mujeres menores de 60 años sin factores de riesgo adicionales para el cáncer de mama, o a las mujeres con un riesgo bajo de cáncer de mama de 5 años, no se les deben ofrecer medicamentos de forma rutinaria para reducir el riesgo de cáncer de mama, ya que el riesgo de daños por estos medicamentos probablemente supera su beneficio potencial.

Si bien no se dispone de evidencia sobre el mejor intervalo para reevaluar el riesgo y las indicaciones para los medicamentos que reducen el riesgo, un enfoque pragmático sería repetir la evaluación del riesgo cuando haya un cambio significativo en los factores de riesgo del cáncer de mama.

Medicamentos para reducir el riesgo

Una revisión sistemática realizada para el USPSTF encontró que, en comparación con el placebo, el tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama invasivo en 7 eventos por 1.000 mujeres durante 5 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4 a 12), y el raloxifeno redujo la incidencia en 9 eventos (IC 95%, 3 a 15) por 1.000 mujeres por más de 5 años.⁵ Dado que las participantes del estudio en tamoxifeno versus placebo y raloxifeno versus placebo se compararon con respecto al riesgo de cáncer de mama y la edad, las comparaciones directas de efectividad entre el tamoxifeno y el raloxifeno no pueden prepararse basándose en estos ensayos controlados con placebo. Sin embargo, el gran Estudio de Tamoxifeno y Raloxifeno (STAR), que comparó directamente el tamoxifeno con el raloxifeno, encontró que el tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama más que el raloxifeno después del seguimiento a largo plazo⁵. Para las mujeres con un riesgo de cáncer

de mama previsto del 3% o más, es probable que los beneficios absolutos sean aún mayores. El tamoxifeno también reduce la incidencia de cáncer de mama invasivo en mujeres premenopáusicas con mayor riesgo de contraer la enfermedad; el raloxifeno solo debe usarse en mujeres posmenopáusicas.⁵ Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente⁵

Se encontró que los inhibidores de la aromataza reducen la incidencia de cáncer de mama invasivo en 16 eventos por cada 1.000 mujeres durante 5 años.⁵ Al igual que con el tamoxifeno y el raloxifeno, estos beneficios absolutos son probablemente aún mayores para las mujeres con un riesgo de cáncer de mama previsto del 3% o mayor. Los datos sobre los daños de los inhibidores de la aromataza para la reducción del riesgo primario del cáncer de mama son limitados, especialmente los daños a largo plazo. Se ha observado una tendencia hacia un aumento de los eventos cardiovasculares (como el ataque isquémico transitorio y el accidente cerebrovascular) en algunos ensayos con inhibidores de la aromataza para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en etapa temprana (o DCIS).^{5,10,11}

Duración del uso de medicamentos y persistencia de los efectos

En los ensayos, las participantes usualmente tomaron medicamentos para reducir el riesgo durante 3 a 5 años.⁵ Se ha encontrado que los beneficios del tamoxifeno persisten hasta 8 años después de la interrupción del tratamiento,^{12,13} mientras que el riesgo de TEV y cáncer endometrial regresa a la línea de base después de la suspensión del tamoxifeno.¹⁴ No se dispone de datos sobre la persistencia a largo plazo de los efectos de los inhibidores de aromataza o raloxifeno.

Enfoques adicionales para la prevención

El USPSTF ha hecho recomendaciones sobre la detección del cáncer de mama¹⁵ y sobre la evaluación de riesgos, el asesoramiento genético y las pruebas genéticas para detectar mutaciones genéticas BRCA¹⁶. El NCI y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

brindan información sobre posibles formas de reducir el riesgo de cáncer, incluidos el estilo de vida y cambios en la dieta.^{17,18}

Recursos útiles

El USPSTF no respalda ninguna herramienta de predicción de riesgo en particular. Sin embargo, la Herramienta³ para la Evaluación del Riesgo de Cáncer de Mama y el Calculador de Riesgo del Consorcio de Vigilancia del Cáncer de Mama¹⁹ se basan en modelos probados en poblaciones de EE. UU. Y están disponibles públicamente para que los clínicos y pacientes los utilicen como parte del proceso de toma de decisiones informadas y compartidas sobre cómo reducir riesgos. Ambas herramientas han sido calibradas en poblaciones de los Estados Unidos.

Otras consideraciones

Implementación

La prescripción de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama es una práctica poco común entre los médicos de atención primaria. Según los datos limitados de la encuesta, entre el 10 y el 30% (según el tipo de medicamento) de los médicos de atención primaria informan haber recetado medicamentos para reducir el riesgo, y la mayoría solo lo ha hecho algunas veces²⁰⁻²². El uso informado de medicamentos para reducir el riesgo entre las mujeres también es relativamente bajo; un metaanálisis de 26 estudios encontró que, en general, el 16,3% de las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama utilizaron medicamentos para reducir el riesgo.²³ Aunque solo son exploratorios, varios estudios han sugerido que incluso las mujeres que están bien informadas sobre los riesgos y beneficios tienen relativamente poco interés en tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama y están principalmente preocupadas por los posibles daños.²⁴⁻²⁸

Necesidades de investigación y brechas

Se necesita más investigación para identificar mejor qué personas con mayor riesgo de cáncer de mama podrían beneficiarse mejor de los medicamentos para reducir el riesgo. En particular, se necesitan estudios que evalúen

cómo los medicamentos pueden reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2. Además, dada la mayor tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres negras, se necesitan estudios que incluyan un número suficiente de mujeres negras para comprender mejor cómo los medicamentos pueden reducir el riesgo en estas mujeres. Aunque las herramientas de evaluación de riesgos actualmente disponibles pueden identificar la cantidad de casos de cáncer de mama que se espera que surjan en una población determinada, se necesitan mejores herramientas para predecir el riesgo de cáncer de mama en mujeres individuales. Además, se necesita un seguimiento a más largo plazo para los estudios de raloxifeno y los inhibidores de aromataza para comprender mejor la persistencia de los efectos de reducción del riesgo de cáncer de mama y los daños potenciales de los medicamentos. También se necesitan datos a largo plazo sobre los daños de los inhibidores de la aromataza para la reducción del riesgo del cáncer de mama primario. Esta información podría ayudar a los médicos a evaluar los beneficios y los daños de los medicamentos individuales con sus pacientes.

Discusión

Carga de la enfermedad

El cáncer de mama es el cáncer no común más común después del de piel y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres.² En 2018, se diagnosticaron 266.120 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres en los Estados Unidos, lo que representa el 30% de todos los casos nuevos de cáncer en mujeres.² Se estima que 40.920 mujeres en los Estados Unidos murieron de cáncer de mama, lo que representa el 14% de todas las muertes por cáncer en las mujeres.² Según los datos de 2008 a 2014, la tasa de supervivencia a cinco años del cáncer de mama es de un 89,7%; según estimaciones, de 98,7% cuando el cáncer se diagnostica en estadios localizados; y de 27% cuando el diagnóstico ocurre en el contexto de metástasis a distancia.¹ Aunque las tasas de incidencia son similares entre las mujeres blancas y negras (128,6 vs. 126,9 casos por 100.000 personas, respectivamente), las tasas de mortalidad son

más altas entre las mujeres negras (28,7 muertes por 100.000 personas negras vs. 20,3 muertes por 100.000 personas blancas).¹ Las tasas de incidencia han aumentado entre las mujeres asiáticas/isleñas del Pacífico, negras no hispanas e hispanas, pero se han mantenido estables entre las no hispanas, mujeres blancas y americanas/nativas de Alaska.

Alcance de la revisión

El USPSTF revisó la evidencia sobre la precisión de los métodos de evaluación de riesgos para identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de los medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama, así como la evidencia sobre la efectividad, los efectos adversos y las variaciones de subgrupos de estos medicamentos (específicamente, los moduladores selectivos de RE), tamoxifeno y raloxifeno y los inhibidores de la aromataza exemestano y anastrozol).⁵ El USPSTF revisó la evidencia de los ensayos aleatorios, los estudios observacionales y los estudios de precisión diagnóstica de los modelos de estratificación de riesgo en mujeres sin cáncer de mama preexistente o CDIS. Los estudios que incluyeron mujeres con mutaciones genéticas BRCA se incluyeron en los criterios de revisión; sin embargo, los estudios para comprender los beneficios y los daños en esta población fueron limitados.

Efectividad de la evaluación de riesgos

El USPSTF revisó la evidencia de 24 estudios de buena y razonable calidad en 17 modelos de estratificación de riesgo ($n > 5,000,000$).⁵ Los modelos revisados incluyeron el Gail,²⁹⁻³⁵ Consorcio de Vigilancia del Cáncer de Mama,³⁶⁻³⁸ Rosner-Colditz,³⁹⁻⁴² Tyrer-Cuzick,⁴³⁻⁴⁶ modelos de Chlebowski,⁴⁷ e Italiano⁴⁸⁻⁵⁰, así como variaciones de estos modelos que se enfocan en subpoblaciones específicas o que incluyen datos más recientes sobre la densidad mamaria o la enfermedad mamaria benigna.⁵ El modelo original de Gail, el primer modelo utilizado clínicamente, incluye la edad, la edad en la primera menstruación, la edad en el primer parto, los antecedentes familiares de cáncer de mama en parientes de primer grado, el número de biopsias de mama anteriores y la historia de

hiperplasia atípica.²⁹ La versión actual del modelo de Gail se utiliza como la herramienta de evaluación de riesgo de cáncer de mama, a la que se puede acceder públicamente a través del sitio web del NCI.³ Al ampliar el modelo de Gail, los modelos más nuevos incluyen raza/origen étnico, resultados de mamografías con resultados falsos positivos previos o enfermedad mamaria benigna, estatura o índice de masa corporal, uso de estrógeno o de progestina, historial de lactancia materna, edad o estado de la menopausia, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, educación, densidad de los senos y dieta. Se han probado varios modelos en grandes poblaciones de EE. UU., en estudios de buena calidad que informaron una precisión de baja a moderada. El modelo del Consorcio de Vigilancia del Cáncer de Mama se derivó de más de 11.638 casos de cáncer de mama que se desarrollaron entre una cohorte de casi 2,4 millones de mujeres.³⁷ El modelo de Rosner-Colditz se derivó de 1.761 casos de cáncer de mama que se desarrollaron entre 58.520 participantes en el Estudio de Salud de Enfermeras.³⁹ Chlebowski y sus colegas desarrollaron un modelo basado en 3.236 casos que se desarrolló en el estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer.⁴⁷ Los modelos de Italia⁴⁸⁻⁵⁰ y el Reino Unido⁴³⁻⁴⁶ también se basaron en grandes poblaciones, pero no se probaron en los Estados Unidos. Aunque estos modelos demuestran una buena calibración para predecir el riesgo en una población (es decir, el número predicho de casos de cáncer de mama que se espera que surjan en una población que coincida con el número observado de casos), su precisión discriminatoria para clasificar correctamente a las mujeres individuales que desarrollarán cáncer de mama en los próximos 5 años de aquellos que no lo harán es modesto en el mejor de los casos; la estadística C para la mayoría de los modelos osciló entre 0,55 y 0,65.⁵ Los modelos que incluyen la densidad mamaria, el uso de hormonas posmenopáusicas y un historial familiar más extenso mejoran mínimamente las estimaciones predictivas. La mayoría de los modelos reportan un desempeño ligeramente mejor que solo la edad como un predictor de riesgo. Ningún estudio evaluó las edades o frecuencias óptimas para la evaluación del riesgo.

Eficacia de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF revisó la evidencia de 10 ensayos que evaluaron el efecto de los medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama.⁵ Cuatro ensayos (n = 28.193) evaluaron el tamoxifeno en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama^{12-14, 51-59}; en un ensayo adicional de dosis bajas de tamoxifeno,⁶⁰ no se encontró que la dosis baja redujera el riesgo de cáncer de mama, por lo que el USPSTF no lo consideró más; dos ensayos (n = 17.806) evaluaron el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas sin mayor riesgo de cáncer de mama,⁶¹⁻⁷⁷ un ensayo (n = 19.747) comparó directamente el raloxifeno con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama (ensayo STAR⁷⁸⁻⁸⁰) y dos ensayos evaluaron los inhibidores de la aromataasa (examestano^{81,82} [n = 4,560] y anastrozole⁸³⁻⁸⁵ [n = 3.864]) en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama. Cada uno de los estudios dirigidos a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama utilizaron diferentes combinaciones de criterios de riesgo, como edad, antecedentes familiares, patología mamaria anterior anormal pero benigna, o riesgo de cáncer de mama predicho según lo estimado por una herramienta de riesgo (más comúnmente >1,66 % de riesgo a 5 años de cáncer de mama, según lo calculado por el modelo de Gail) para reclutar participantes. Las mujeres en los ensayos de raloxifeno eran mayores (edad media, 67 a 67,5 años⁵) que las mujeres en los otros ensayos, dado que estos ensayos se dirigieron a mujeres posmenopáusicas que no tenían un mayor riesgo de cáncer de mama (el objetivo principal fue obtener resultados distintos a la reducción del riesgo de cáncer de mama). En contraste, las mujeres en los ensayos con tamoxifeno fueron un poco más jóvenes dado que estos ensayos incluyeron mujeres premenopáusicas (rango de edad promedio, 47 a 53 años⁵). La mayoría de los ensayos fueron multicéntricos y se realizaron en numerosos sitios en varios países, principalmente en los Estados Unidos, el Reino Unido y Europa. La mayoría de las participantes del ensayo eran blancas (84 a 97% blancas en estudios que proporcionaron esta información).⁵

En los ensayos, los tres tipos de medicamentos redujeron el cáncer de mama invasivo y RE-positivo, pero no el cáncer de mama RE-negativo.⁵ Al usar los resultados combinados de los ensayos controlados con placebo y proyectar beneficios durante 5 años, el uso de tamoxifeno resultaría en 7 casos menos de cáncer de mama invasivo (índice de riesgo [RR], 0,69 [IC del 95%, 0,59 a 0,84]) y 8 casos menos de cáncer de mama RE-positivo (RR, 0,58 [IC del 95%, 0,42 a 0,81]), a menos que, de lo contrario, todos los casos son por cada 1.000 mujeres durante 5 años de uso de medicamentos).⁵ El uso de raloxifeno daría como resultado 9 casos menos de cáncer de mama invasivo (RR, 0,44 [IC del 95%, 0,24 a 0,80]) y 8 casos menos de cáncer de mama RE-positivo (RR, 0,33 [IC del 95%, 0,15 a 0,73]). Además de reducir el riesgo de cáncer de mama, tamoxifeno y raloxifeno también reducen el riesgo de fracturas: 3 casos menos de fracturas no vertebrales con tamoxifeno (RR, 0,66 [IC del 95%, 0,45 a 0,98]) y 7 casos menos de fracturas vertebrales con raloxifeno (RR, 0,61 [95% IC, 0,53 a 0,70]).⁵ Los inhibidores de la aromatasa darían como resultado 16 casos menos de cáncer de mama invasivo (RR, 0,45 [IC del 95%, 0,26 a 0,70]) y 15 casos menos de cáncer de mama RE positivo (RR, 0,37 [IC del 95%, 0,19 a 0,63]). La reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo y RE positivo persistió hasta 8 años después de la interrupción del uso de tamoxifeno en dos ensayos^{13,14} (datos sobre una duración similar del seguimiento a largo plazo para el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa no están disponibles actualmente). La efectividad de los medicamentos (dentro de los ensayos) no varió según la edad o el estado menopáusico. Un ensayo de tamoxifeno⁵² y uno de anastrozol⁸³ encontraron que la reducción del riesgo fue mayor para las mujeres con antecedentes de anomalías mamarias en la biopsia, como la hiperplasia atípica o el carcinoma lobular *in situ*. La mayoría de los ensayos que informaron los resultados de la subpoblación según la categoría de riesgo pronosticado de 5 años (según lo determinado por el modelo de Gail) mostraron una reducción del riesgo en todas las categorías de riesgo,^{5,52,77,79,82} y un estudio de tamoxifeno también indicó que la reducción del riesgo puede ser la más grande en los grupos de mayor riesgo.^{5,52}

Aunque no se pueden hacer comparaciones de la efectividad entre los tres tipos de medicamentos (tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de la aromatasa) debido a las diferentes características de las participantes entre los ensayos controlados con placebo, el gran ensayo STAR comparó directamente el tamoxifeno con el raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama y ese tamoxifeno proporcionó una mayor reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en el seguimiento a largo plazo (5 casos menos [IC del 95%, 1 a 9])⁵.

Riesgos potenciales de la evaluación de riesgos y medicamentos que reducen el riesgo

Los mismos 10 ensayos descritos anteriormente que informaron sobre los beneficios de los medicamentos para reducir el riesgo para el cáncer de mama también informaron riesgos⁵. Cuando se comparó con el placebo, el tamoxifeno se asoció con 5 casos más de TEV (RR, 1,93 [IC del 95%, 1,33 a 2,68]), 4 casos más de cáncer de endometrio (RR, 2,25 [IC del 95%, 1,17 a 4,41]), y 26 casos más de cataratas (RR, 1,22 [IC del 95%, 1,08 a 1,48]).⁵ También aumentaron los síntomas vasomotores. Con el uso de tamoxifeno no se encontraron diferencias significativas en las tasas de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos de enfermedad coronaria (CHD) o accidente cerebrovascular.⁵

Cuando se comparó con placebo, el raloxifeno se asoció con 7 casos más de TEV (RR, 1,56 [IC del 95%, 1,11 a 2,6]).⁵ Los síntomas vasomotores también aumentaron con el uso de raloxifeno. No se encontraron diferencias significativas con el uso de raloxifeno en las tasas de eventos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer de endometrio o cataratas. Según el ensayo STAR, se informaron más daños con el tamoxifeno en comparación con el raloxifeno: 4 casos más de TEV (95% CI, 1 a 7), 3 casos más de trombosis venosa profunda (95% IC, 1 a 5), 25 casos más de cáncer de endometrio (IC 95%, 2 a 9) y 15 casos más de cataratas (IC 95%, 8 a 22) con tamoxifeno que con raloxifeno.⁵ Ambos ensayos con inhibidores de la aromatasa informaron más síntomas vasomotores y musculoesqueléticos con inhibidores de la aromatasa en comparación a

placebo.^{5,81-83} No se informaron diferencias significativas en las tasas de TEV, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer de endometrio o cataratas;^{5,81-83} sin embargo, es probable que los estudios no tengan suficiente poder para detectar cualquier diferencia en estos resultados.

Otros estudios han evaluado el uso de inhibidores de la aromataasa en busca de indicaciones distintas a la reducción del riesgo de cáncer de mama primario. Un reciente metaanálisis de ensayos que evaluaron el uso prolongado de inhibidores de la aromataasa para el tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama RE-positivo en estadio temprano sugiere un aumento potencial en los eventos de enfermedad cardiovascular (razón de probabilidades [OR], 1,18 [IC 95%, 1,00 a 1,40]; 7 estudios; n = 16,349) con inhibidores de la aromataasa en comparación con placebo o ningún tratamiento.⁸⁶ Otro estudio que comparó anastrozol con tamoxifeno en mujeres tratadas con DCIS encontró un aumento significativo en los eventos cerebrovasculares (OR, 3,36 [IC 95%, 1,04 a 14,18]) y un aumento no significativo en los ataques isquémicos transitorios (OR, 2,69 [IC del 95%, 0,90 a 9,65]) con anastrozol.¹⁰ Otro metaanálisis que evaluó estudios de inhibidores de la aromataasa en comparación con el tamoxifeno para el tratamiento de la mama en etapa temprana del cáncer no encontró diferencias en los TEV, los eventos cerebrovasculares o los eventos de enfermedad coronaria.⁸⁷ La literatura de estos otros estudios también sugiere que los inhibidores de la aromataasa pueden aumentar el riesgo de fracturas. En comparación con el tamoxifeno (que reduce el riesgo de fracturas), se observaron más fracturas con inhibidores de la aromataasa.^{10,87} El metaanálisis que evaluó el uso prolongado de los inhibidores de la aromataasa en comparación con placebo o ningún tratamiento también encontró un aumento de las fracturas con inhibidores de la aromataasa (OR, 1,34 [IC del 95%, 1,16 a 1,55]); sin embargo, algunas de las participantes que recibieron placebo o ningún tratamiento en el período de tratamiento extendido pueden haber recibido tamoxifeno o raloxifeno durante el período de tratamiento

inicial.⁸⁶ Dado que estos estudios se centraron en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama o CDIS y se realizaron a menudo en comparación con el tamoxifeno en lugar del placebo, no está claro si estos hallazgos son generalizables para una población de prevención primaria.

Estimación de la magnitud del beneficio neto

Si los medicamentos que reducen el riesgo proporcionan un beneficio neto depende del riesgo de una mujer de contraer cáncer de mama y su potencial para los daños causados por los medicamentos, en consecuencia, la recomendación del USPSTF para las mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama es diferente de su recomendación para las mujeres con mayor riesgo.

Para las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, el USPSTF concluye con una certeza moderada de que tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama le confiere un beneficio neto moderado. El tamoxifeno se asocia con una mayor reducción del riesgo de cáncer de mama en comparación con el raloxifeno, pero también con un mayor riesgo de cáncer de endometrio (en mujeres con útero), cataratas y TEV. Estos riesgos aumentan con la edad. Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno disminuyen el riesgo de fracturas, pero aumentan el riesgo de síntomas vasomotores. Los inhibidores de la aromataasa también disminuyen el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mayor riesgo de contraer la enfermedad. Actualmente no hay estudios disponibles que comparen los inhibidores de la aromataasa con el tamoxifeno o el raloxifeno para la reducción del riesgo de cáncer de mama primario. Algunos ensayos de inhibidores de la aromataasa utilizados para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en etapa temprana o CDIS sugieren que puede haber un pequeño aumento de la enfermedad cardiovascular, como un accidente cerebrovascular, con inhibidores de la aromataasa; en comparación con el tamoxifeno, que reduce el riesgo de fracturas, los inhibidores de la aromataasa aumentan el riesgo de fracturas. No está claro si los inhibidores de la aromataasa aumentan el riesgo de fracturas en comparación con el placebo o ningún tratamiento.⁸⁸⁻⁹⁰

Para las mujeres que no tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, el USPSTF encontró que el tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasas proporcionan solo un pequeño beneficio en la reducción del riesgo de cáncer de mama, pero están asociados con riesgos moderados. En general, el USPSTF concluye con moderada certeza que los daños potenciales del tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasas superan los beneficios potenciales en mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama.⁹¹

¿Cómo encaja la evidencia con el entendimiento biológico?

El tamoxifeno y el raloxifeno son moduladores de RE selectivos que inhiben las RE en el tejido mamario y reducen el riesgo de cáncer de mama positivo a RE al bloquear la proliferación de células epiteliales sensibles al estrógeno donde se puede desarrollar cáncer de mama. Dichos medicamentos han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para la reducción del riesgo de cáncer de mama. Los inhibidores de la aromatasas inhiben la conversión de andrógeno a estrógeno y pueden reducir el riesgo de cáncer de mama ER-positivo al disminuir la cantidad de estrógeno disponible para unirse a las células epiteliales sensibles al estrógeno. Los inhibidores de la aromatasas han sido evaluados para la reducción del riesgo de cáncer de mama en ensayos clínicos, aunque se utilizan principalmente para el tratamiento en lugar de la reducción del riesgo de cáncer primario. Los inhibidores de la aromatasas no están aprobados actualmente por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para la reducción del riesgo de cáncer de mama primario.⁹²⁻⁹³

Referencias

1. National Cancer Institute. SEER cancer stat facts: female breast cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2018. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>

This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.

3. National Cancer Institute. The Breast Cancer Risk Assessment Tool. <https://bcrisktool.cancer.gov/>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
4. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2327-33.
5. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 180. AHRQ Publication No. 19-05249-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2019.
6. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1428-37.
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
8. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures: 2017-2018. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
9. National Cancer Institute. BRCA mutations: cancer risk and genetic testing. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
10. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al; IBIS-II Investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10021):866-73.

11. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
12. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):272-82.
13. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):283-90.
14. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):67-75.
15. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-96.
16. U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):271-81.
17. National Cancer Institute. Breast cancer prevention (PDQ®)—patient version. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdq>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
18. Centers for Disease Control and Prevention. What can I do to reduce my risk of breast cancer? https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/prevention.htmThis link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
19. Breast Cancer Surveillance Consortium. Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator. <https://tools.bscsc-scc.org/bc5yearrisk/calculator.htm>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
20. Kaplan CP, Haas JS, Pérez-Stable EJ, Des Jarlais G, Gregorich SE. Factors affecting breast cancer risk reduction practices among California physicians. *Prev Med.* 2005;41(1):7-15.
21. Corbelli J, Borrero S, Bonnema R, et al. Use of the Gail model and breast cancer preventive therapy among three primary care specialties. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(9):746-52.
22. Armstrong K, Quistberg DA, Micco E, Domchek S, Guerra C. Prescription of tamoxifen for breast cancer prevention by primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2260-5.
23. Smith SG, Sestak I, Forster A, et al. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(4):575-90.
24. Fagerlin A, Zikmund-Fisher BJ, Nair V, et al. Women's decisions regarding tamoxifen for breast cancer prevention: responses to a tailored decision aid. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):613-20.
25. Melnikow J, Paterniti D, Azari R, et al. Preferences of Women Evaluating Risks of Tamoxifen (POWER) study of preferences for tamoxifen for breast cancer risk reduction. *Cancer.* 2005;103(10):1996-2005.
26. McKay A, Martin W, Latosinsky S. How should we inform women at higher risk of breast cancer about tamoxifen? An approach with a decision guide. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(2):153-9.
27. Paterniti DA, Melnikow J, Nuovo J, et al. «I'm going to die of something anyway»: women's perceptions of tamoxifen for breast cancer risk reduction. *Ethn Dis.* 2005;15(3):365-72.
28. Fagerlin A, Dillard AJ, Smith DM, et al. Women's interest in taking tamoxifen and raloxifene for breast cancer prevention: response to a tailored decision aid. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(3):681-8.
29. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-86.
30. Adams-Campbell LL, Makambi KH, Palmer JR, Rosenberg L. Diagnostic accuracy of the Gail model in the Black Women's Health Study. *Breast J.* 2007;13(4):332-6.
31. Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white

- women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1215-26.
32. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(18):1541-8.
 33. Gail MH, Costantino JP, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1782-92.
 34. Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in Asian and Pacific Islander American women. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(12):951-61.
 35. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5):358-66.
 36. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):337-47.
 37. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1204-14.
 38. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3137-43.
 39. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-64.
 40. Rockhill B, Byrne C, Rosner B, Louie MM, Colditz G. Breast cancer risk prediction with a log-incidence model: evaluation of accuracy. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(9):856-61.
 41. Tamimi RM, Rosner B, Colditz GA. Evaluation of a breast cancer risk prediction model expanded to include category of prior benign breast disease lesion. *Cancer.* 2010;116(21):4944-53.
 42. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):218-28.
 43. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004;23(7):1111-30.
 44. Amir E, Evans DG, Shenton A, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet.* 2003;40(11):807-14.
 45. Boughey JC, Hartmann LC, Anderson SS, et al. Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3591-6.
 46. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):147.
 47. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, et al; Women's Health Initiative Investigators. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(22):1695-705.
 48. Boyle P, Mezzetti M, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Robertson C. Contribution of three components to individual cancer risk predicting breast cancer risk in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(3):183-91.
 49. Decarli A, Calza S, Masala G, Specchia C, Palli D, Gail MH. Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1686-93.
 50. Petracci E, Decarli A, Schairer C, et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(13):1037-48.
 51. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al; IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002;360(9336):817-24.

52. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.
53. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652-62.
54. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1615-23.
55. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet.* 1998;352(9122):98-101.
56. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet.* 1998;352(9122):93-7.
57. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(9):727-37.
58. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):160-5.
59. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation.* 2005;111(5):650-6.
60. DeCensi A, Bonanni B, Maisonneuve P, et al; Italian HOT Study Group. A phase-III prevention trial of low-dose tamoxifen in postmenopausal hormone replacement therapy users: the HOT study. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2753-60.
61. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637-45.
62. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999;281(23):2189-97.
63. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 65(2):125-34.
64. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA.* 2002;287(7):847-57.
65. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3609-17.
66. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003;33(4):522-32.
67. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):837-44.
68. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1270-5.

69. Silverman SL, Delmas PD, Kulkarni PM, Stock JL, Wong M, Plouffe L Jr. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(9):1543-8.
70. Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1441-52.
71. Duvernoy CS, Kulkarni PM, Dowsett SA, Keech CA. Vascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial: incidence, patient characteristics, and effect of raloxifene. *Menopause*. 2005;12(4):444-52.
72. Keech CA, Sashegyi A, Barrett-Connor E. Year-by-year analysis of cardiovascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):135-140.
73. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(9):1514-24.
74. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2006;12(17):5242-7.
75. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355(2):125-37.
76. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):112-20.
77. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(12):854-61.
78. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295(23):2742-51.
79. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295(23):2727-41.
80. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(6):696-706.
81. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1427-36.
82. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381-91.
83. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al; IBIS-II Investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. [Erratum appears in *Lancet*. 2014;383(9922):1040]. *Lancet*. 2014;383(9922):1041-8.
84. Sestak I, Singh S, Cuzick J, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. [Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2014;15(13):e587]. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1460-8.
85. Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-induced carpal tunnel syndrome: results from the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):139-43.
86. Golvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a

- systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
87. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52
 88. U.S. Preventive Services Task Force. Medications to decrease the risk for breast cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;159(10):698-708.
 89. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2942-62.
 90. Bevers TB, Ward JH, Arun BK, et al. Breast Cancer Risk Reduction, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(7):880-915.
 91. Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 182: hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e110-e126.
 92. Committee Opinion No. 601: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1394-7.
 93. American Academy of Family Physicians. Clinical preventive service recommendation: medications to reduce breast cancer risk. <https://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/breast-cancer-medication.html>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.

Antagonista de receptores de neuroquinina para los SVM

Quejas de dolor con el coito secundario al síndrome genitourinario de la menopausia (SGM). Ella ha rechazado el uso de cualquier terapia hormonal porque ha tenido varias amigas cercanas con cáncer de mama y tiene miedo de efectos adversos de los estrógenos. Ella oyó sobre un nuevo avance en tratamiento no hormonal de los sofocos en un programa de noticias de la mañana con neuroquininas³ y se pregunta si una droga como esta podría ser útil para ella.

Son los antagonistas de los receptores de neuroquinina que se están estudiando para el tratamiento de los síntomas vasomotores.

¿Se espera que tengan un efecto beneficioso sobre otros síntomas de la menopausia como el SGM?

Comentario

El SGM es común, pues afecta a más del 50% de mujeres posmenopáusicas.¹⁻³ El SGM es el resultado de la deficiencia de estrógenos y puede conducir a cambios en la vagina, los labios mayores/menores, el clítoris, la uretra y la vejiga.

Los síntomas pueden incluir sequedad vaginal, que puede llevar al dolor con el coito; irritación o ardor vaginal; infecciones recurrentes del tracto urinario, y otros síntomas urinarios tales como urgencia urinaria.³

Porque el SGM es común y puede afectar tanto la actividad sexual como el disfrute de la vida,⁴ es importante para los médicos examinar y tratar cuando sea apropiado. Además, el SGM es una condición crónica que puede progresar, a diferencia de otros síntomas de la menopausia, como síntomas vasomotores (SVM), que generalmente mejoran con el tiempo.

Se recomiendan tratamientos efectivos para el SGM, incluyendo lubricantes en el coito. Para síntomas vaginales de leves a moderados,

las mujeres pueden probar, sin receta, cremas hidratantes. Para síntomas más significativos, los tratamientos incluyen estrógenos vaginales de baja dosis (cremas, tabletas o anillos), ospemifeno (un modulador selectivo del receptor de estrógeno) y, más recientemente, dehidroepiandrosterona vaginal.^{3,5} El láser fraccional de CO₂ también se está investigando como una opción no hormonal,^{6,7} pero todavía faltan datos longitudinales robustos.

Aunque el SGM comparte con los SVM un enlace con la menopausia y la deficiencia de estrógenos, los mecanismos subyacentes que contribuyen a los síntomas específicos son diferentes.

Originalmente, se creía que los SVM eran causados por estrechamiento de la zona termoneural, con disregulación de la temperatura, o incluso alteraciones en el control térmico local de la piel por el flujo de la sangre⁸⁻¹⁰, pero la investigación más reciente ha identificado una vía neuronal hipotalámica específica, que incluye como explicación las neuronas kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina (KNDy).

Las neuronas KNDy se proyectan a la zona termorreguladora en el núcleo preóptico del cerebro, y en modelos animales, la activación del receptor de neuroquinina B (NK3R), el receptor principal de la neuroquinina B, reduce la temperatura del cuerpo.

Sin estrógeno, estas neuronas se hipertrofian, por lo que se ha propuesto que pueden desempeñar un papel en la generación de los fogajes.¹²

La participación de las neuronas KNDy en la generación de los SVM se demostró aún más en un ensayo controlado aleatorizado (ECA) que encontró que la infusión intravenosa de neuroquinina B en mujeres premenopáusicas induce sofocos agudamente.¹³ Más recientemente, un centro único, con un ECA de fase 2 de un antagonista oral de NK3R (MLE4901), se

realizó en mujeres posmenopáusicas y se encontró un 45% de reducción en la frecuencia de sofocos con tratamiento comparado con placebo,¹⁴ con el mayor descenso observado para el día 3 (72% de reducción en la frecuencia de sofocos).¹⁵ También informaron reducciones en la severidad de los sofocos, las interferencias y el malestar, sin cambios significativos en dominios de síntomas sexuales.

Otros compuestos similares, incluyendo ESN364 (también llamado fezolinetant) y NT-814, otro antagonista de NK3R, están bajo investigación.

Se necesitan estudios longitudinales más amplios para evaluar adecuadamente la seguridad, la dosificación y la eficacia de estos fármacos antes de que quede claro si serán adecuados para utilizar en la clínica.

Porque los antagonistas de NK3R trabajan centralmente para bloquear la generación de sofocos, automáticamente no afectarían directamente a la SGM. Los antagonistas NK3R han demostrado afectar niveles hormonales, específicamente interrumpiendo la hormona luteinizante pulsátil (LH) en mujeres con ciclos menstruales¹⁷ y reduciendo los niveles de LH cuando se usan en mujeres con SVM.¹⁸

La importancia clínica de estos cambios en LH en mujeres posmenopáusicas no está clara. Teóricamente, podrían llevar a una disminución en la producción de testosterona a partir de las células de la teca ovárica, que afectan potencialmente el funcionamiento sexual,¹⁶ pero eso es especulativo y no ha sido evaluado en estudios.

Más probable, las mujeres tratadas con antagonistas NK3R pueden notar indirectamente un beneficio para otros síntomas de la menopausia, como SGM después de tratar sus molestos SVM, que entonces les permite dormir mejor y experimentar una mejor calidad de vida.

Se asocia suficiente sueño de alta calidad con mejor satisfacción sexual y aumento de la actividad sexual en mujeres posmenopáusicas.

Para los síntomas del SGM, la recomendación corriente es aconsejar a las pacientes sobre tratamientos estándar, basados en la evidencia.

Tranquilizar a las mujeres sobre la seguridad de estos productos y la diferencia en los perfiles de riesgo entre las hormonas sistémicas y los tratamientos vaginales locales de dosis bajas puede ayudar a aliviar a las pacientes; las despreocupa y las hace más dispuestas a probar estos tratamientos efectivos, basados en la evidencia. Incluso algunas mujeres de bajo riesgo con un historial de cáncer de mama que fracasan con los tratamientos no farmacológicos pueden considerar bajas dosis vaginales de estrógeno después de la discusión con sus ginecólogos.²⁰

Referencias

1. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87-94.
3. Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1842-9.
4. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. 2013;10(7):1790-9.
5. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
6. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvovaginal atrophy: a new treatment modality using thermoablative fractional CO2 laser. *Maturitas*. 2015;80(3):296-301.
7. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2014;17(4):363-9.
8. Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal

- hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas*. 1980;2(2):101-7.
9. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med*. 2005; 118(suppl 12B):124-30.
 10. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(5):603-12.
 11. Rance NE, Young WS 3rd. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology*. 1991;128(5):2239-47.
 12. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, Millar RP, Anderson RA. Neurokinin 3 receptor antagonism reveals roles for neurokinin B in the regulation of gonadotropin secretion and hot flashes in postmenopausal women. *Neuroendocrinology*. 2018;106(2):148-57.
 13. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, et al. Neurokinin B administration induces hot flashes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466.
 14. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1809-20.
 15. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018;25(8):862-9.
 16. Faubion SS, Stuenkel CA. Neurokinin 3 receptor antagonists for treatment of vasomotor symptoms: a new panacea or just a flash in the pan? *Menopause*. 2018;25(8):859-61.
 17. Fraser GL, Hoveyda HR, Clarke IJ, et al. The NK3 receptor antagonist ESN364 interrupts pulsatile LH secretion and moderates levels of ovarian hormones throughout the menstrual cycle. *Endocrinology*. 2015;156(11):4214-25.
 18. Fraser GL, Depypere H, Timmerman D, et al. OR16-5: clinical evaluation of the NK3 receptor antagonist fezolinetant (a.k.a. ESN364) for the treatment of menopausal hot flashes. Presented at Endo 2017 Meeting of the Endocrine Society; Orlando, Florida; April 1-4, 2017. <https://endo.confex.com/endo/2017endo/meetingapp.cgi/Paper/32994>. Accessed December 11, 2018.
 19. Kling JM, Manson JE, Naughton MJ, et al. Association of sleep disturbance and sexual function in postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(6): 604-12.
 20. Faubion SF, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018; 25(6):596-608.

Juliana (Jewel) Kling, MD, MPH, NCMP, FACP
 Assistant Professor of Medicine
 Associate Chair for Research Women's
 Health Internal Medicine
 Mayo Clinic Arizona
 Scottsdale Mayo Clinic Arizona Scottsdale

Conflicto de intereses

La Dra. Juliana Kling no reporta relaciones financieras relevantes.

Manejo de la atrofia vaginal en el SGM

La señora M es una mujer de 63 años que ha sido tratada por su proveedor de salud familiar para tres infecciones del tracto urinario (ITU) el año pasado. Con su episodio inicial defrecuencia, urgencia y disuria, y en un cultivo de orina creció *E. coli*. Con el segundo y el tercero episodio de recurrencia de sus síntomas, se hicieron prescripciones de llamada a su farmacia sin una visita de consultorio. Ella relata que los síntomas urinarios parecen ocurrir dentro de un día al ser sexualmente activo. Ella se pregunta por qué después de tres rondas de antibióticos todavía tiene síntomas. La Sra. M está en general con buena salud y tiene relaciones sexuales regulares, pero ha notado un empeoramiento de su sequedad vaginal en el último año.

Por varios años, ella ha usado los lubricantes y humectantes para ayudar con la sequedad pero fueron disminuyendo en efectividad. Ella me consultó en cuanto a sus síntomas genitourinarios, y tiene los síntomas físicos de atrofia vaginal. Recomendé una prueba de estrógeno vaginal, pero sus amigas le dijeron que incluso el estrógeno vaginal puede causar cáncer, por lo que quiere saber qué más se puede hacer.

Los proveedores de servicios de salud para mujeres posmenopáusicas sabemos que una de las solicitudes más frecuentes de consulta externa es la consulta para las IUs recurrentes. A pesar de que muchas mujeres reconocen los sofocos como un síntoma de la menopausia, la mayoría puede no igualar los síntomas vaginales y vesicales que experimentan con la disminución de estrógenos que ocurre con el estado de menopausia.

Un mayor riesgo de infecciones urinarias es una parte conocida del síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), y recomendar un ensayo de terapia vaginal con estrógenos es lo apropiado.

Los síntomas que esta mujer está experimentando están en parte relacionados con la disminución de las células superficiales de la vagina, resultante de la disminución de exposición al estrógeno. Esta reducción de las células superficiales conduce a menos peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y producción celular de ácido láctico.

Como consecuencia, el pH de la vagina aumenta, dando lugar a cambios en el microbioma de esta.¹ Los lactobacilos están muy disminuidos, lo que permite la colonización por patógenos en la vagina que luego se introducen fácilmente en la vejiga con el coito. Esto, por supuesto, es una gran simplificación de todo el proceso, pues el microbioma es muy complicado.

Sin embargo, es importante la protección contra las bacterias en la vagina como primera línea de defensa contra las infecciones vaginales y posiblemente las infecciones urinarias no pueden ser sobreenfatizadas.

El tratamiento vaginal tópico con estrógenos ayuda a restablecer el pH en la vagina a los niveles de premenopausia y ayuda a prevenir las infecciones urinarias.² Por el aumento del número de células superficiales en la vagina, se promueve la vía del glucógeno.

Esto resulta en un aumento en el ácido láctico y producción de H_2O_2 que baja el pH. Actualmente el estrógeno ya sea por crema, tableta, anillo o gel se ha comprobado que disminuye el pH vaginal.

Ospemifeno, un modulador selectivo del receptor estrógenos, (SERM; un estrógeno oral agonista/antagonista) y prasterona (supositorio vaginal de dehidroepiandrosterona [DHEA]) también cambian el pH y ayudan a devolver la vagina a su estado premenopáusicos.

Todos estos tratamientos están aprobados por la FDA pero no disponemos de la indicación FDA para la prevención de IU.

Una plétora de artículos que aborda la seguridad del uso de estrógenos vaginales se puede compartir con tu paciente para tranquilizarla, a pesar de que ella tenga advertencias de amigos.³⁻⁵

Si la señora M se niega a un uso de un estrógeno vaginal, DHEA, o un SERM, se puede ofrecer otras opciones.

Uno de los pilares probados para el tratamiento de la IU recurrente ha sido el uso profiláctico de antibióticos de dosis baja y forma continua.

La profilaxis es efectiva en la prevención de las infecciones urinarias. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane 2008 agrupó 10 ensayos que reclutaron a 430 mujeres en evaluación de la profilaxis antibiótica continua versus placebo.⁶ Una dosis de 50 mg de nitrofurantoína se puede usar antes o después de las relaciones sexuales o en un horario regular.

La nitrofurantoína se ha asociado (rara vez) con fibrosis pulmonar, y los criterios de Beers han advertido contra su uso en personas mayores,⁸ así que se debe utilizar con precaución en esta población.

Tratamientos no farmacológicos han sido populares en los últimos años y se ha demostrado que sirven para disminuir costos, visitas al consultorio y exposición a antibióticos. Estos incluyen píldoras de arándanos, D-manosa (un tipo de azúcar que podría prevenir ciertos tipos de bacterias que se adhieren a las paredes del tracto urinario y causan infección), y probióticos. ¿Pero funcionan?

La literatura sobre las píldoras de arándano no es concluyente.⁹

Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane actualizado a 2008 sugirió que hay alguna evidencia de que los productos de arándano pueden prevenir infecciones urinarias recurrentes en las mujeres.¹⁰

Sin embargo, en 2011, un estudio aleatorizado, controlado, que prueba el jugo de arándano versus el jugo de placebo con 319 participantes no mostró diferencia significativa en las tasas de recurrencia de IU entre los dos tratamientos.¹¹ Varias críticas se han hecho de cada uno de estos estudios.

Un nuevo ensayo aleatorizado, doble ciego, evalúa la eficacia de dos dosis de una cápsula de extracto de arándano estandarizado en un tipo ligado a proanthocyanidins, una clase de polifenoles que se encuentran en una variedad de plantas, para la prevención de las IU recurrentes¹².

En una nota de advertencia, las pastillas de arándano pueden interactuar con warfarina, lo que resulta en un aumento en tiempo de sangrado.

D-manosa se ha estudiado en algunos pequeños ensayos que han demostrado beneficios comparables a nitrofurantoína.¹³ Se necesitan más ensayos para validar la eficacia en la prevención de las IU.

Los probióticos también se han probado, pero una revisión sistemática de la base de datos Cochrane no mostró beneficios significativos para los probióticos en comparación con placebo o ningún tratamiento.¹⁴ El beneficio no puede ser completamente descartado; aunque los datos eran pocos y derivados de pequeños estudios con pobres informes metodológicos.

Pacientes como la Sra. M se ponen a menudo en cursos de antibióticos sin abordar la causa subyacente de los síntomas urinarios.

Se deben hacer cultivos repetidos para prueba de cura, y los proveedores deben considerar otras causas potenciales de sus síntomas. Revisar su ingesta de agua, su higiene, si ella orina después del coito, y si usa juguetes sexuales o tiene sexo oral o anal también puede ser de ayuda para entender por qué en ella los síntomas reaparecen. El objetivo es prevenir estas reapariciones y disminuir la exposición a múltiples cursos de antibióticos innecesarios, pero al mismo tiempo, no pasar por alto otras causas de los síntomas urinarios.

Esta es una gran oportunidad para cambiar la calidad de vida de la mujer. No debemos perder la oportunidad de educar a las pacientes sobre las opciones disponibles y la elección de la más adecuada.

Referencias

1. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and the signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(11):1321-30.

2. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2): CD005131.
 3. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study [published online ahead of print December 17, 2018]. *Menopause.*
 4. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2018;25(1):11-20.
 5. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(6):1147-56.
 6. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Santfèlix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001209.
 7. Price JR, Guran LA, Gregory WT, McDonagh MS. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):548-60.
 8. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11): 2227-46.
 9. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009;69(7):775-807. 6 What is your approach to handling recurring UTIs in a patient? What besides antibiotics do you recommend? Visit our Member Forum to discuss the January Menopause e-Consult.
 10. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Canadian Urol Assoc J.* 2011;5(5):316-322.
 11. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322(7302): 1571.
 12. Asma B, Vicky L, Stephanie D, Yves D, Amy H, Sylvie D. Standardised high dose versus low dose cranberry Proanthocyanidin extracts for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women [PACCANN]: a double blind randomised controlled trial protocol. *BMC Urol.* 2018;18(1):29.
 13. Kranjec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79-84.
 14. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD008772.
- Andrew M London, MD, MBA
Assistant Professor, Obstetrics and Gynecology
The Johns Hopkins School of Medicine
Associate Director, Maryland Center for Sexual Health
Baltimore, Maryland.
Caso sugerido por Sarah B. Kline, MD, FACOG,
NCMP, Tampa, Florida.

TH con hormonas bioidénticas

Caso 1

Una mujer de 60 años se presenta para una segunda opinión sobre su terapia hormonal (TH) actual.

La paciente tuvo una menopausia natural a la edad de 50 años que estaba asociada con síntomas vasomotores, trastornos del sueño y del estado de ánimo. Por consejo de amigos, ella estableció medicación con un bioidéntico clínico de TH y se inició en un compuesto de terapia de pellets de estrógeno-testosterona, con mejoría en sus síntomas. Ella continuó recibiendo pellets cada 6 meses por los últimos 10 años. Hace cuatro semanas, tenía 2 días de sangrado vaginal, con una ecografía mostrando un endometrio heterogéneo de 15 mm de grosor. Le gustaría una segunda opinión sobre su sangrado y sus resultados de ultrasonido y orientación acerca *si continuar* con el régimen actual de pellets TH o cambiar a un nuevo régimen, o dejar la TH por completo.

Comentario

Aquí hay varias preocupaciones en este caso. Esta es una mujer de 60 años en terapia de pellets bioidénticos durante 10 años que presenta sangrado posmenopáusico y un endometrio engrosado de 15 mm en el ultrasonido de pelvis.

Es importante primero evaluar e identificar la etiología de su sangrado. Noventa por ciento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de endometrio presentan un sangrado anormal como su primer y único signo.¹

La ecografía transvaginal fue apropiada como evaluación de su sangrado. En el endometrio se encontró que el eco era mayor de 4 mm y múltiples ensayos multicéntricos han encontrado que una eco endometrial de 4 mm o menos tiene un 99% de valor predictivo negativo para patología del endometrio como la hiperplasia o el cáncer.^{2,3} Sin embargo, un endometrio superior a 4 mm requiere una evaluación adicional.

Esta mujer tiene sangrado posmenopáusico y un revestimiento endometrial de 15 mm, que no es diagnóstico para cualquier patología endometrial específica y por lo tanto requiere una evaluación histológica.

De acuerdo con las directrices del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en un paciente ambulatorio un muestreo endometrial inicial «ciego» con un dispositivo desechable tal como una “pipelle” es una buena opción para una evaluación histológica.^{4,5} Si un muestreo ciego no es adecuado para establecer un diagnóstico o hay un sangrado vaginal persistente, se necesita evaluación adicional, y un histerosonograma salino o histeroscopia de oficina está justificado.

Los pellets bioidénticos son compuestos preparados de hormonas, estradiol y testosterona en este caso, que se insertan subdérmicamente cada 6 a 9 meses. Su terapia de pellet carecía de la hormona progesterona. Esta hormona es importante para la seguridad del endometrio en una mujer con útero, y la falta de ello puede haber contribuido al engrosamiento del endometrio.

Los pellets hormonales no están probados y no son monitoreados para pureza o eficacia. Carecen de reglamento gubernamental de seguridad y control de calidad y no incluyen etiquetado para riesgos.

Un compuesto de TH bioidéntico solo debe ser considerado por razones como una alergia a un ingrediente de TH comercialmente disponible o para preparaciones o dosis que actualmente no están disponibles en una formulación aprobada por la FDA.⁶

Por último, en la paciente no hay documentados síntomas vasomotores o urogenitales molestos o pérdida ósea. Eso justificaría la continuación de TH.

La relación beneficio/riesgo a largo plazo de enfermedad coronaria, ictus, tromboembolismo

venoso, demencia y cáncer de mama debe ser discutida con esta paciente, y la toma de decisiones debe ser compartida.

Si ella desea permanecer en TH más allá de 10 años, debe haber consideración de cambiar a una dosis baja aprobada por la FDA de TH combinada con reevaluación periódica de sus beneficios y riesgos.

Referencias

1. Goldstein RB, Bree RI, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding; Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med.* 2001; 20(10):1025-36.
2. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2016;123(3):439-46.
3. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1488-94.
4. Practice Bulletin No. 149: Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):1006-26.
5. ACOG Committee Opinion No. 734: the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):e124-e129.
6. 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.

Barbara A Soltes, MD, NCMP
Medical Director, Rush Midlife Center
Associate Professor, Department of Obstetrics
and Gynecology Rush University Medical Center
Chicago, Illinois

Declaración

La Dra. Soltes no reporta relaciones financieras relevantes.

Caso 2

La Sra. G es una mujer de 58 años que está siendo referida para la evaluación del sangrado posmenopáusico. Ella ha sido vista fuera de la clínica, donde recibía un 20% de descuento de sus pellets de hormonas si eran insertados una semana antes de su fecha de vencimiento de 3 meses.

Ella ha estado usando pellets de hormonas por 2 años y ha recibido un total de 9 pellets de estrógeno y testosterona. Ella niega el uso de la progesterona. ¿Cómo la aconsejarías tú sobre los riesgos de usar los pellets de hormona?

Comentario

Los pellets de hormonas (también denominados implantes de hormonas) son un medio de administrar las hormonas estrógeno y testosterona y son populares entre las mujeres que buscan un compuesto de terapia de hormonas bio idénticas en pellet de TH.

Se promociona comercialmente para el tratamiento de fogajes, sudores nocturnos, trastornos del sueño, baja energía, fatiga, mal humor, bajo deseo sexual, y para equilibrar u optimizar hormonas y mucho más.

Los pellet de TH también se promocionan como opción para mejorar el cumplimiento al aliviar la necesidad de recordar tomar pastillas o aplicar parches. Por estas razones, los pellet de TH tienen un atractivo muy alto entre las mujeres.

Durante los últimos 2 años, la sra. G ha recibido múltiples implantes que contienen pellets de estrógeno y testosterona. Si ella ha estado aprovechando el 20% de descuento para una anterior inserción de pellets, probablemente ha experimentado niveles significativamente más altos de estrógeno y testosterona debido a los principios de exposición hormonal acumulada.

Debido a la falta de administración concurrente de progesterona, ella ha experimentado excesiva estimulación estrogénica sin oposición del endometrio uterino, lo que resulta en sangrado posmenopáusico.

La sra. G necesita atención inmediata para la evaluación del sangrado posmenopáusico con

muestreo endometrial y otras pruebas necesarias. Si su evaluación es negativa para patología endometrial premaligna o maligna y desea continuar con TH, ella necesita asesoramiento sobre las opciones actuales de hormonas bioidénticas aprobadas por la FDA. Ella necesita ser consciente de las preocupaciones potenciales con el uso de los pellets de hormona, incluyendo la falta de aprobación de la FDA para su uso, así como la escasez de datos de seguridad a largo plazo con respecto al uso de testosterona en la mujer.

Los pellets generalmente se insertan en una paciente ambulatoria, en la cual la hormona va en un implante del tamaño de un grano de arroz que se coloca por vía subcutánea utilizando una pequeña incisión sobre la parte superior de la nalga o el inferior del abdomen.¹ La dosis de estradiol en el pellet varía entre 25 y 100 mg, y la dosis de testosterona en el pellet de testosterona es generalmente entre 50 y 100 mg para mujeres. Los implantes repetidos se colocan en intervalos de 3 a 6 meses.

Muchas prácticas recomiendan progestágenos orales cíclicos o continuos para la protección del endometrio, aunque esto no puede ser universalmente prescrito, como se ve en la situación de la sra. G.

En contraste con la terapia de estrógeno oral, se ha informado en cuanto al estradiol que los pellets tienen efectos favorables sobre los triglicéridos y la síntesis de proteína de la coagulación y para mantener un mayor relación estradiol-estrona debido a que evita el primer paso del metabolismo hepático.

El pellet TH había ganado popularidad en un momento cuando la FDA aprobó opciones bioidénticas no orales que no estaban disponibles.

Desde el principio, se observó que el estradiol en pellets de 50 mg o más dio como resultado una rápida elevación en los niveles séricos de estradiol. Los niveles se mantuvieron suprafisiológicos durante varios meses después.²

En un estudio, después de una sola inserción de pellets de 50 mg de estradiol, se reportaron a los 6 meses niveles persistentemente elevados de estradiol (promedio, 145 pg/mL); acumulativamente niveles más altos de estradiol (pro-

medio, 190 pg / ml) se notaron a los 6 meses si las pacientes habían recibido pellets múltiples

Con un implante de testosterona de 100 mg, un estudio mostró una variabilidad interindividual significativa.

El nivel medio de testosterona basal para 12 mujeres posmenopáusicas fue de 23,9 ng/dL \pm 20,1 ng/dL. A las 4 semanas después de la inserción de pellets de testosterona, el nivel aumentó a 190,8 ng/dL \pm 80 ng/dL. A las 16 semanas, el nivel medio de testosterona todavía estaba elevado por encima de la línea de base a 74,9 ng/dL \pm 31,2 ng/dL.⁴

Las preocupaciones con el uso de los pellets de estrógenos y de testosterona giran en torno a la escasez de la literatura sobre los efectos a largo plazo de exposición a la mama y otros órganos para niveles sostenidos y altos de hormonas.

también se ha informado en estudios clínicos que en el corto plazo la terapia de pellets de estrógeno y de testosterona puede causar molestias en los senos, aumento del vello facial, acné y estimulación endometrial.

En un estudio de cohorte retrospectivo de 337 mujeres posmenopáusicas, los investigadores informaron una incidencia seis veces mayor de eventos adversos con terapia de pellets con estrógeno y testosterona (n = 183) comparada con terapia bioidéntica aprobada por la FDA.

El sangrado uterino anormal fue mucho más común en el grupo de TH de pellets comparado con el grupo de TH aprobado por la FDA (odds ratio [OR], 5,46; intervalo de confianza del 95% [IC], 2,49-11,98).

A pesar del uso de progestágenos en ambos grupos, las mujeres en el grupo de pellets de TH eran más propensas a someterse a una histerectomía después de iniciar el tratamiento (OR, 3,20; IC 95%,1,26-8,15). Los investigadores concluyeron que los datos de seguridad en pellets no están claros, y actualmente no hay procedimientos de monitoreo de seguridad estandarizados para pellet de TH.

Una revisión retrospectiva de 258 mujeres posmenopáusicas que usan implantes combinados de estrógeno más testosterona durante 2

años encontró engrosamiento endometrial en 44 pacientes, con lesiones polipoideas en histeroscopia en 61% de los casos.⁶

Las mujeres también necesitan estar conscientes del potencial por dependencia y retirada a veces visto con la terapia de pellets a base de estrógeno. Algunas mujeres que han experimentado niveles de estradiol persistentemente elevados durante mucho tiempo notan este fenómeno.

Estas mujeres pueden reportar síntomas de «baja de estrógeno», con cambios de humor o fatiga, con una ligera disminución de su estradiol en suero, incluso aunque sus niveles reales de estradiol en suero están todavía en el rango suprafisiológico. Si estas mujeres obtienen su próximo implante de hormona antes, para solucionar el problema, pueden estar en riesgo de exposición excesiva al estrógeno acumulativo y sus riesgos asociados.

Al aconsejar a las mujeres sobre cualquier tipo de TH, los proveedores deben discutir la eficacia y seguridad del tratamiento; discutir la disponibilidad, las alternativas y sus respectivos pros y contras, y ayudar a las pacientes a elegir una opción que ha sido investigada a fondo y para que los beneficios superen los riesgos potenciales.

Al aconsejar a la sra. G sobre pellet de TH, se informaría de la opción de usar un TH bioidéntico aprobado por la FDA como alternativa a la terapia de pellets. Me gustaría recomendar el uso de una formulación de estrógeno que no conduzca a un aumento prolongado de niveles hormonales y que sea rápidamente reversible.

También la alentaría a usar un progestágeno al mismo tiempo que el estrógeno para evitar la estimulación endometrial relacionada con uso de estrógenos sin oposición. Yo revisaría con ella las incógnitas en torno al uso de testosterona a largo plazo en mujeres, especialmente con respecto al riesgo de cáncer de mama.

Finalmente, la alentaría a hacer un seguimiento con su proveedor de salud de menopausia regularmente para una evaluación periódica de la necesidad continua y la seguridad de la terapia hormonal.

Referencias

1. Studd JW, Smith RN. Oestradiol and testosterone implants. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993;7(1):203-23.
2. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas.* 1984;6(4):351-8.
3. Cardozo L, Gibb DM, Tuck SM, Thom MH, Studd JW, Cooper DJ. The effects of subcutaneous hormone implants during the climacteric. *Maturitas.* 1984;5(3): 177-84.
4. Glaser R, Kalantaridou S, Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. *Maturitas.* 2013;74(2):179-84.
5. Jiang X, Schnatz PF, Matson KA, et al. Pellet vs. FDA approved hormone therapy in postmenopausal women: preliminary safety findings from a retrospective cohort study [abstract]. *Menopause.* 2017;24(12):1453. Abstract P-50.
6. Filho AM, Barbosa IC, Maia H Jr, Genes CC, Coutinho EM. Effects of subdermal implants of estradiol and testosterone on the endometrium of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(9):511-17.
7. O'Leary A, Bowen-Simpkins P, Tejura H, Rajesh U. Are high levels of estradiol after implants associated with features of dependence? *Br J Obstet Gynecol.* 1999;106(9): 960-3.

Richa Sood, MD MS, FACP, NCMP
Associate Professor of Medicine in General
Internal Medicine/
Women's Health Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Declaración

El Dr. Sood no reporta relaciones comerciales relevantes.

Insuficiencia ovárica prematura y vacuna de VPH

Caso 1

Recientemente, he visto tres casos de insuficiencia ovárica primaria (IOP) en mi práctica: dos mujeres de 26 años y una de 29 años. Después de investigar la IOP en internet, las mujeres (o sus madres) estaban convencidas de que la vacuna Gardasil era de alguna manera responsable de su déficit hormonal. ¿Hay alguna evidencia para apoyar sus preocupaciones?

Comentario

Las etiologías de IOP incluyen causas genéticas, metabólicas, iatrogénicas (incluidas las quirúrgicas y las quimioterapéuticas), autoinmunes y posiblemente virales y ambientales.² En el 90% de los casos, la causa es desconocida. La implicación de dos series de casos (tres casos cada una) de la asociación temporal de IOP y la administración de la vacuna Gardasil es desconcertante.^{3,4} Esta asociación no prueba la causalidad. No ha habido un aumento en los casos de IOP desde la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), aunque hasta diciembre de 2017 se habían administrado 100 millones de dosis de la vacuna contra el VPH.

La vacuna cuadrivalente contra el VPH se introdujo en 2006 en los Estados Unidos para niñas de entre 11 y 12 años para prevenir las infecciones por VPH de transmisión sexual, incluido el cáncer anogenital (vulvar, vaginal, cervical, anal y del pene), verrugas genitales y cánceres de orofaringe. Esta vacuna incluía partículas purificadas similares a virus de las principales proteínas de la cápside de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, los agentes causantes del 66% de cáncer anogenital y el 90% de las verrugas vulvares^{6,7}. Actualmente, 13.000 mujeres son diagnosticadas con cáncer cervical cada año, y casi 4.000 mueren a causa de la enfermedad.⁶ La vacuna cuadrivalente consiste en las proteínas de VPH, aluminio, cloruro de

sodio, L-histidina, polisorbato, borato de sodio, proteína de levadura y agua para inyección. Se ha administrado preferentemente a mujeres de 9 a 26 años mayor de 6 meses. Más recientemente, esa vacuna ha sido reemplazada con una que contiene proteínas de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 para mejorar su eficacia.⁶ Posterior al inicio del programa de inmunización en 2006, hubo informes en la literatura y bases de datos de farmacovigilancia de exacerbaciones de enfermedades autoinmunes. Ha sido postulado pero no está probado que el aluminio o el polisorbato podría ser tóxico para el tejido ovárico. Alternativamente, las personas sensibles podrían desarrollar una respuesta autoinmune a otros componentes de la vacuna. La base de datos VAERS, un sistema de notificación de eventos adversos de la vacuna, se estableció en 1990 conjuntamente por los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención (CDC) y FDA para identificar sobre eventos de salud posiblemente asociados con vacunas. Los eventos son informados voluntariamente a VAERS por el fabricante de la vacuna, profesionales de la salud y el público. Ninguna etiología causal puede ser determinada por estos informes; solo se refiere a que la frecuencia de los informes es mayor que lo esperado. Una evaluación epidemiológica de casos y controles de los VAERS emprendidos desde 2006 hasta 2014 en pacientes de 6 a 39 años sugeridos mostró que la gastroenteritis, la artritis reumatoide, la trombocitopenia, el lupus sistémico eritematoso, la vasculitis, la alopecia, las afecciones centrales desmielinizantes del sistema nervioso y el daño ovárico (incluyendo absceso de ovario, quistes ováricos, síndrome de ovarios poliquísticos, insuficiencia ovárica y síndrome del intestino irritable) fueron significativamente más probables en los controles que hayan recibido la vacuna de VPH (el inicio medio de los síntomas iniciales osciló entre 3 y 37 días después de la vacunación).⁷ Los autores sugirieron que deberían hacerse estudios

epidemiológicos de confirmación en otras bases de datos.

Según el CDC, hubo 17 informes de IOP reportados después de 60 millones de dosis de Gardasil habían sido distribuidas en los Estados Unidos entre enero de 2009 y diciembre del 2015.⁵ Después de la revisión de los CDC y la FDA, no hubo sugerencia de que la vacuna fue la agente causal. Sin embargo, un estudio para examinar este tema más adelante está en marcha (www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuring-safety/monitoreo/vaers/index.html). El CDC así como la Organización Mundial de la Salud, Comité Asesor Global para la seguridad de la Vacuna, continúa vigilando la seguridad de vacunas contra el VPH. A diciembre de 2017, más de 100 millones de dosis de vacunas contra el VPH y 80 millones de dosis de Gardasil habían sido administradas.

La CDC actualmente no reporta un aumento en incidencia de IOP por encima de la línea de base esperada. Teóricamente, si la incidencia de IOP en mujeres jóvenes menores de 30 años es 1 en 10.000 al año, uno esperaría que cientos de mujeres desarrollarían IOP por oportunidad en el tiempo que la vacuna ha estado disponible. Actualmente, no hay mecanismo biológico plausible o estudios epidemiológicos para apoyar cualquier aumento en la incidencia de este trastorno raro en las niñas que han recibido la vacuna. Los beneficios de la prevención de la enfermedad grave de la vacuna contra el VPH actualmente superan cualquier riesgo no comprobado de IOP a partir del Análisis 2018.

Referencias

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604-6.
2. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009;15(2):72-5.
3. Little DT, Ward HR. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014; 2(4):2324709614556129.
4. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4): 309-16.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccine Safety.* Can HPV vaccine damage women's ovaries? CDC website. Last updated February 21, 2018. www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html#A7. Accessed April 4, 2018.
6. Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):e173-e178.
7. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res.* 2017;65(1): 46-54.

Wendy L Wolfman, MD, FRCS(C),
FACOG, NCMP
Professor, Department of Obstetrics and
Gynaecology
University of Toronto
Carol Mitchell Chair
in Mature Women's Health
Director, Menopause Unit
and Premature Ovarian Insufficiency Unit
Mt. Sinai Hospital
Toronto, Ontario, Canada

Declaración

El Dr. Wolfman reporta ser conferencista de Pfizer, Searchlight y Serono, y consultor de Acerus, Searchlight.

Caso sugerido por Cheryl C Kinney, MD, FACOG, Dallas, Texas

Osteoporosis hipoestrogénica

Caso 2

Tengo una mujer posmenopáusica blanca de 67 años en mi práctica (último periodo menstrual fue hace 15 años) sin historia de terapia hormonal y puntuaciones T de -2,7 en la región L1-L4 y -1,2 en el cuello femoral.

Estoy considerando la terapia con bifosfonatos para ella que está generalmente bien, pues tiene un índice de masa corporal de 27 kg/m², función renal normal y análisis de sangre normales; sin embargo, tengo preocupaciones con respecto a su salud e higiene oral. Ella parece tener encías irritadas y alguna placa que no ha tratado. ¿Podría su osteoporosis estar relacionada con su salud de vía oral?, y al planificar la terapia, ¿debería considerar su salud oral también?

Comentario

La osteoporosis posmenopáusica, la enfermedad periodontal y la pérdida de dientes están todos vinculados. El hueso alveolar, que constituye la cavidad que aloja los dientes, es una extensión real del esqueleto. Los mismos procesos que conducen a la pérdida de hueso en el esqueleto también pueden dejar el hueso alveolar más susceptible a enfermedad periodontal y eventual pérdida de dientes.

Debido en parte a los mecanismos similares de pérdida ósea en el esqueleto y las mandíbulas, la investigación inicial ha sugerido los beneficios potenciales de la terapia con bifosfonatos al estado periodontal de las mujeres posmenopáusicas con baja densidad ósea.¹ Una situación como esta subraya la importancia de la derivación del paciente entre los clínicos y los odontólogos que atienden a la mujer posmenopáusica. La referiríamos a un odontólogo para un examen dental completo (incluyendo serie de rayos X de la boca) y un diagnóstico completo además de sugerir que el odontólogo debe alentar cualquier tratamiento dental necesario tan pronto como sea posible. Sin embargo, no debemos demorar en instituir su terapia de osteoporosis. El riesgo de osteonecrosis de la mandíbula

(MRONJ en inglés) relacionada con la medicación en pacientes tratadas con los bifosfonatos o denosumab es aproximadamente de 0,04% (4 casos por 10.000 pacientes) en comparación con el riesgo placebo inicial del 0% a 0,02% (0-2 casos por 10.000 personas). Los riesgos de MRONJ en pacientes con osteoporosis con tratamiento con vía oral o intravenosa con bifosfonatos o denosumab son reales, pero siguen siendo muy bajos.²

El riesgo de fracturas osteoporóticas supera el riesgo de MRONJ, independientemente del agente de tratamiento. Desafortunadamente, parece que la mayoría de las pacientes son más conscientes del riesgo de MRONJ que el riesgo mucho mayor de fractura osteoporótica, y aún menos mujeres y sus clínicos están al tanto de los enlaces entre la osteoporosis y la salud dental. Esta mujer tiene un diagnóstico de osteoporosis basado en absorciometría de rayos X de energía dual y claramente necesita ser tratada.

El modelo FRAX se puede utilizar en pacientes con baja densidad ósea para evaluar el riesgo de fractura, pero no cumple con los criterios para la osteoporosis clínica. A la inversa, mujeres posmenopáusicas cuyos puntajes FRAX sugieren mayor riesgo de fractura también tienen periodontitis significativamente más grave como puntos finales comparados con los controles.³ Estos hallazgos refuerzan que los clínicos que tratan las mujeres para la osteoporosis deben considerar referir a un periodoncista para el tamizaje de la enfermedad oral. Si la evaluación dental de su paciente revela la necesidad de someterse a un tratamiento dental (incluyendo elevación del colgajo quirúrgico como una extracción de diente), esto estaría indicado desde el principio.

MRONJ es menos probable dentro de los 2 años de iniciado el tratamiento con bifosfonatos, antes de la acumulación de bifosfonatos en los huesos.

Debido a que el período de lavado necesario para eliminar completamente el bifosfonato del

tejido óseo no está bien identificado, es aconsejable completar la atención dental tan pronto como sea posible.⁴ Si se anticipa un gran trabajo dental, podría considerar el tratamiento con un receptor de estrógeno agonistas/antagonistas (ERAA) tal como el raloxifeno, suponiendo que no hay antecedentes de tromboembolismo venoso. Está bien que una paciente continúe tomando un ERAA durante el procedimiento de la fase dental debido a ERAAs y/o terapia con hormonas, lo cual no se ha asociado con MRONJ. A pesar de que esta paciente no tiene antecedentes de nefrolitiasis, se ha reportado que hasta el 40% de mujeres con osteoporosis pueden tener hipercalciuria y, por lo tanto, deben ser evaluadas con un calcio en orina de 24 horas. Con mujeres viviendo más tiempo y con vidas más vibrantes que nunca, un esqueleto sano y una sonrisa sana van juntas. Huesos fuertes y buenos dientes mejoran la calidad de vida, y como tal, la menopausia. Los médicos y los odontólogos pueden y deben trabajar juntos para mejorar el cuidado de mujeres posmenopáusicas.⁶

Referencias

1. Palomo L, Buencamino-Francisco MC, Carey JJ, Sivanandy M, Thacker HL. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women with low bone density? *Menopause*. 2011;18(2):164-70.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Position Paper: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update*. https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf. Accessed March 20, 2018.
3. Alli F, Bhandal GK, Thacker HL, Palomo L. Can the FRAX tool be a useful aid for clinicians in referring women for periodontal care? *Menopause*. 2015;22(1):75-8. Erratum in: *Menopause*. 2017;24(12):1414-5.
4. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16-35.
5. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria: can we prevent stones and protect bones? *Cleve Clin J Med*. 2018;85(1):47-54.
6. DeBaz C, Shamia H, Hahn J, Mithani S, Sadeghi G, Palomo L. Periodontitis impacts quality of life in postmenopausal women. *Climacteric*. 2015;18(4): 637-42.

Leena Palomo, DDS, MSD
Diplomate, American Board of Periodontology
Associate Professor and Director of DMD
Periodontics School of Dental Medicine
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Holly L Thacker, MD, FACP, CCD, NCMP
Professor and Director, Center for Specialized
Women's Health OB-GYN and Women's Health
Institute Cleveland Clinic Lerner
College of Medicine of CWRU
Cleveland, Ohio

Conflicto de intereses

La Dra. Palomo y el Dr. Thacker no reportan relaciones financieras relevantes.

Sugerido por Suzanne R Trupin, MD, FACOG, NCMP, Urbana, Illinois.

CONGRESOS

CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

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

6TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON FOOD DIGESTION

del 02 al 04 de abril de 2019

Granada, España

XXII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN NUTRICIÓN Y OBESIDAD

del 07 al 08 de junio de 2019

Córdoba, Argentina

BOMBAS DE INSULINA,
SISTEMAS MONITORIZACIÓN GLUCEMIA INTERSTICIAL
Y PÁNCREAS ARTIFICIAL

del 14 al 15 de junio de 2019

Madrid, España

10ª JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN INTEGRAL
DE LA OBESIDAD

del 27 al 28 de septiembre de 2019

Córdoba, Argentina

4º CURSO SUPERIOR DE EDUCACIÓN TERAPÉUTICA
EN DIABETES

del 01 de octubre al 20 de noviembre de 2019

Madrid, España

CONGRESOS DE GERIATRÍA
II JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN DISFAGIA

18 de mayo de 2019

Madrid, España

CONGRESOS DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIATROS 12 MEJORANDO LA SALUD DE LA MUJER

del 03 al 05 de abril de 2019

Barcelona, España

CONGRESO PERUANO DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA Y MAMARIA

del 23 al 25 de mayo de 2019

Lima, Perú

VII REUNIÓN NACIONAL GRUPOS DE INTERÉS SEF

del 07 al 08 de junio de 2019

Córdoba, España

V CONGRESO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

del 19 al 22 de junio de 2019

Quito, Ecuador

JORNADA INTERNACIONAL DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

del 22 al 24 de agosto de 2019

Lima, Perú

JORNADA SOBRE EL MANEJO DE LA MASA ANEXIAL

18 de septiembre de 2019

Barcelona, España

V CITA CON LA SEXOLOGÍA

del 27 al 28 de septiembre de 2019

Bogotá, Colombia

20TH WORLD CONGRESS OF IN VITRO FERTILIZATION

del 24 al 26 de octubre de 2019

Barcelona, España