

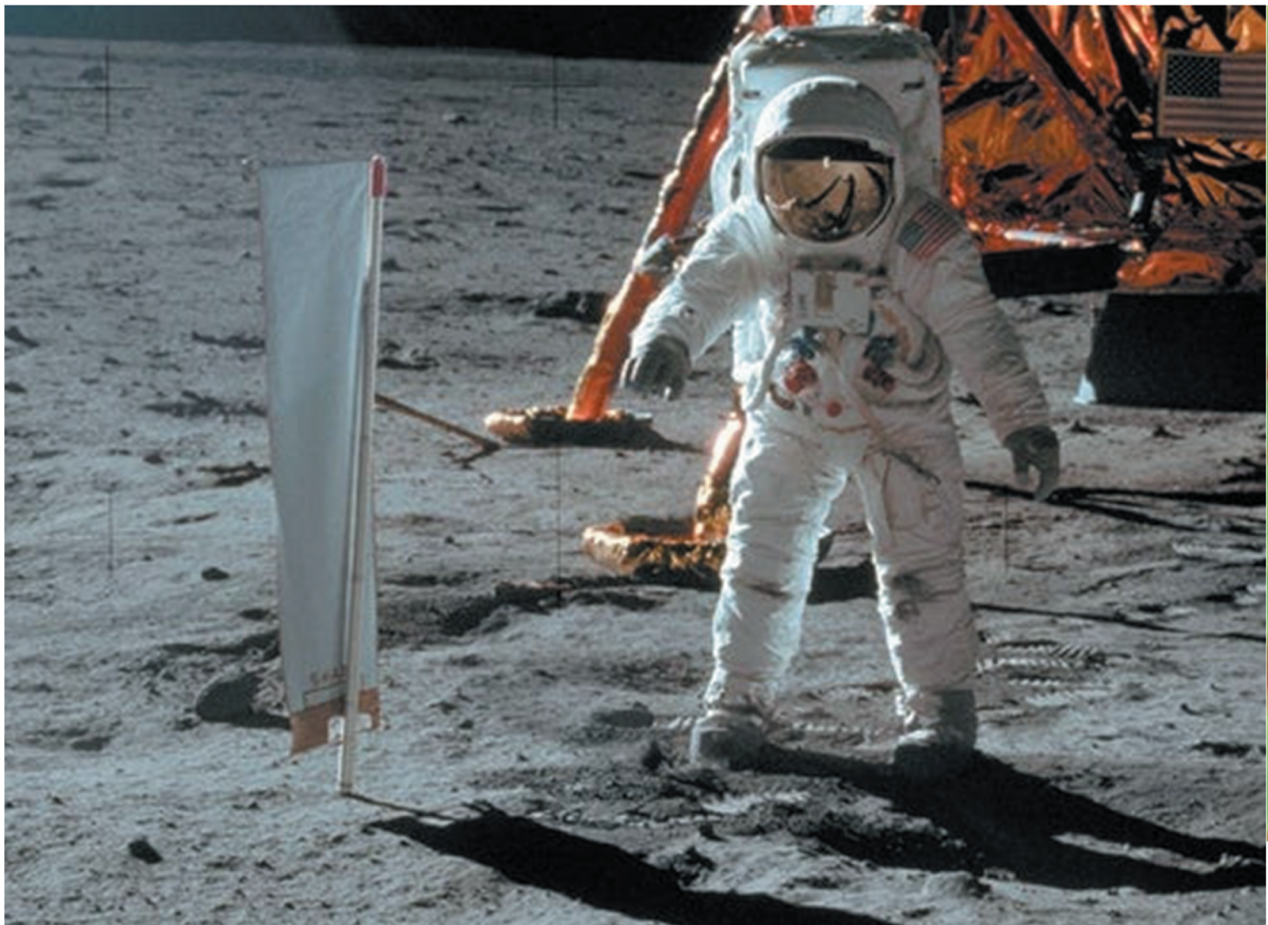


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 25 núm. 2

ABRIL-JUNIO 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. 2 - 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](mailto:asomenopausianacional@gmail.com)

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

Bogotá, Colombia

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

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

**JUNTA DIRECTIVA NACIONAL**  
**Asociación Colombiana de Menopausia (2019-2021)**

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidente  
Norella Ortega, MD - Secretaria  
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Fiscal  
Sonia Oliva Martínez, MD - Vocal  
Gustavo Gómez Tabares - Editor Jefe Revista

Franklin Espitia De la Hoz, MD - Vicepresidente  
María Fernanda Martínez - Tesorera  
Janire Buelvas Caparros, MD - Vocal  
Frank José Ospina, MD - Vocal

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo Bogotá (2017-2019)**

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 (2018-2020)**

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

**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

**Capítulo del Atlántico**

Norella Ortega, MD - Presidente  
Ricardo Castilla, MD - Vice Presidente  
Silvia Valencia, MD - Secretaria  
Ricardo Torrents, MD - Fiscal  
Mario Martínez Velez, 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  
Jaime Vallejo, MD - Vocal

**Capítulo de Santander**

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente  
Sergio Augusto Alvernia González MD - Vicepresidente  
Irma Moreno Hernández, MD - Secretaria  
Oscar Gómez León, MD - Fiscal  
Luisa Salamanca Garzón, 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

---

## EDITORIAL

### Muestras médicas y sus implicaciones comerciales

Gustavo Gómez Tabares

6

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Endocrinología Ginecológica

#### Pubertad. Inicio. Pubertad precoz. Pubertad retardada

Diana M. Capera Mendoza, Gustavo Gómez Tabares

8

---

## CASOS Y COMENTARIOS

### Osteoporosis-bisfosfonatos y efectos adversos

Stuart L. Silverman

15

### Menopausia BRCA positivo y TH

Heather Hirsch

18

### Vacunas en posmenopausia

Vivien Brown

20

### Menopausia SGM y disminución de la libido

Holly L Thacker

22

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Manejo clínico del trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo

Sheryl Kingsberg, Stephanie Faubion

25

### Declaración de consenso BMS: los riesgos y beneficios de la TH antes y después de un diagnóstico de cáncer de mama

Jo Marsden

29

### Tumores anexiales en mujeres menopáusicas: ¿Cirugía o vigilancia?

Brian T Burgess, Frederick R Ueland

35

### Evaluación apropiada del sangrado posmenopáusico

Steven R Goldstein

39

---

## PERLAS

### La FDA aprueba un nuevo medicamento para la libido baja en las mujeres

42

### La edad de aparición de la menopausia está vinculada a los genes de su madre, según un nuevo estudio

44

### La enfermedad cardíaca es una amenaza duradera para las sobrevivientes de cáncer de mama

46

### La terapia de testosterona puede restaurar la libido de las mujeres, pero todavía hay interrogantes

47

---

## NOTICIAS

CELEBRACIÓN DE LOS 25 AÑOS DE ASBOG 50

## INMEMORIAM.

DOCTOR WILLIAM ONATRA HERRERA 51

---

CONGRESOS 52

---

### Foto de portada:

#### 50 años del hombre en la luna

Este paso del hombre en la luna abrió con la creación posterior del *Laboratorio Espacial Internacional*, el camino para que en la actualidad se estudie intensamente la medicina espacial y se realicen múltiples experimentos por una decena de países en la busca de infinidad de causas de patologías y la creación de nuevos medicamentos espaciales.

## Muestras médicas y sus implicaciones comerciales

Dentro de la famosa palabra “compliance” utilizada por los laboratorios farmacéuticos, especialmente cuando se solicita alguna colaboración específica y personal sobre todo en las empresas transnacionales extranjeras, su aplicación en los EE. UU. es muy severa y se ha extendido a la entrega de muestras médicas a los pacientes.

Eso se entendería que a primera vista no sea lógico ni tenga sentido común, puesto que es visto como un beneficio para el paciente. Usualmente el médico da su muestra médica para ayudar a que la carga para el paciente se aligere un poco.

Pero aquí entre nosotros como en Norteamérica sucede algo que no parece muy consecuente con lo anterior y es que los pacientes de bajos recursos económicos no reciben las muestras más que o aun en igualdad con los pacientes particulares o de mejores recursos económicos.

Cutrona y col. descubrió que los pacientes sin seguro y el tercio más pobre de los pacientes tenían menos probabilidades de recibir muestras gratuitas de medicamentos recetados que lo que fueron sus contrapartes asegurados más ricos.<sup>1</sup>

Y que la mayoría de los no asegurados no son receptores de atención en el consultorio, pareciendo que las muestras de medicamentos pueden ser utilizadas principalmente como una herramienta de *marketing*.

Las muestras más comúnmente dispensadas son utilizadas principalmente para el tratamiento de enfermedades crónicas. Aunque las muestras son gratuitas para una prueba inicial de un medicamento, estos son típicamente productos de marca que pueden incurrir en posteriores cargas financieras para el paciente no asegurado al tener que hacer su uso continuado. Cuando no puede permitirse el lujo continuar la terapia después de un suministro inicial gratuito que no existe por más tiempo, es probable que los pacientes sin seguro tengan interrupciones o descontinúen la terapia. Y esto al final aumenta los costos de salud por el aumento de consultas de urgencia como resultado del pobre control de la enfermedad en tratamiento.<sup>2</sup>

En este punto aparece la decisión de que el objetivo primario es lograr que el paciente tenga la adherencia necesaria al tratamiento. Una droga costosa que el paciente no pueda sufragar es una causa de falta de adherencia.

Dada la vulnerabilidad de la población pobre y sin seguro, los médicos no deben recetar productos de marca cuando hay opciones disponibles de medicamentos más sostenibles, igualmente efectivos y costo beneficio más rentables.<sup>3</sup>

Y es evidente que estamos de acuerdo con Cutrona y col. en que el objetivo principal de los fabricantes para proporcionar las muestras es para promocionar sus productos.<sup>4</sup>

Lo anterior desde mi punto de vista no es criticable, lo que si debemos es guardar la capacidad de saber a quién le damos la muestra médica para su beneficio y estar seguros que cumplamos con el objetivo primario de curar y lograr la adherencia al tratamiento.

Gustavo Gómez Tabares  
Editor Jefe

## Bibliografía

1. Cutrona SL, Woolhandler S, Lasser KE, Bor DH, McCormick D, Himmelstein DU. Characteristics of recipients of free prescription drug samples: a nationally representative analysis. *Am J Public Health*. 2008;98:284-289.
2. Mabins MN, Emptage RE, Giannamore MR, Hall LE. Drug sample provision and its effect on continuous drug therapy in an indigent care setting. *J Am Pharm Assoc*. 2007;47:366-372.
3. Haas JS, Phillips KA, Gerstenberger EP, Seger AC. Potential savings from substituting generic drugs for brand name drugs: medical expenditure panel survey, 1997-2000. *Ann Intern Med*. 2005;142:891-897.
4. Symm B, Averitt M, Forjuoh SN, Preece C. Effects of using free sample medications on the prescribing practices of family physicians. *J Am Board Fam Med*. 2006;19:443-449.



# Endocrinología Ginecológica .

## Pubertad. Inicio. Pubertad precoz. Pubertad retardada

---

DIANA M. CAPERA MENDOZA\*, GUSTAVO GÓMEZ TABARES\*\*

### Pubertad

El inicio de la pubertad es un evento que con el pasar de los años ha sido investigado, encontrándose múltiples mecanismos que inciden en esta nueva etapa. Si bien el reloj biológico va a depender y variar en cada individuo, la cadena de procesos biomoleculares está relacionados entre sí, y de alguna u otra manera tarde o temprano nos abren la puerta a la pubertad. En esta revisión iremos paso a paso en cómo una mujer inicia su desarrollo sexual y reproductivo.

Hasta hace poco, se pensaba que el marcador principal para el inicio de la pubertad era un aumento en la frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de GnRH; sin embargo, en los últimos años, ha habido avances significativos en esta área y, en particular, en el descubrimiento de procesos moleculares involucrados en activar la pubertad, los cuales son estímulo de la leptina y participación de la kisspeptina, entre otros. A continuación explicaremos cada uno.

### Leptina

La leptina (Lp) es una hormona polipeptídica, formada por 167 aminoácidos (a.a.). La forma circulante tiene solo 146 (a.a.), ya que la secuencia amino (21 a.a.) se elimina en el momento de su secreción; tiene además un peso molecular 16 kDa.<sup>1</sup>

Está involucrada en una serie de procesos y comportamientos fisiológicos que incluyen

apetito, peso corporal, funciones neuroendocrinas y glicemia.

Desde el año 1953, Kennedy formuló la hipótesis de que el tejido adiposo produciría una sustancia que, al actuar a nivel central, controlaba el peso, siendo así que cinco años más tarde, Hervey demostró, en un experimento con ratones, que aquellos que tenían lesión o destrucción del hipotálamo conllevaban hambre y muerte.

Desde ese momento se crearon expectativas en investigar dicha sustancia, buscando teorías y explicaciones sobre la regulación del peso y obesidad. Ya en 1994 ocurrió el descubrimiento del gen de la obesidad (Gen Ob) ubicado en el brazo corto del cromosoma 7, lo cual tiene como producto final la leptina.

Estos efectos están mediados a través de acciones sobre los receptores de leptina (LepRs) expresados por las neuronas en el sistema nervioso central (SNC). El sitio donde funciona o actúa, va a diferir según al propósito biológico que quiere lograr; en el caso de regulación del apetito, estará mediado por el sistema neuronal gabaérgicos en el hipotálamo, aunque su ubicación no es clara; por el contrario, su propósito en la activación del sistema reproductivo tendrá lugar en el núcleo ventral. En la activación de los LepRs + leptina, se genera una transfosforilación y un incremento en la tasa de expresión génica de las proteínas JAK2 (quinasas Janus Kinase) y SFK (Src-Family-Kinases), involucradas en la regulación de los procesos

---

\* Residente de 3.º año de Ginecología y Obstetricia, Rotación Endocrinología Ginecológica, Universidad Libre.

\*\* Profesor titular y distinguido, Universidad del Valle. Profesor hora cátedra, Universidad Libre.

celulares, incluido el control transcripcional y la actividad neuronal.<sup>2</sup>

### **¿Cómo interfiere la leptina en sistema reproductor?**

Si bien ya hemos explicado que la leptina es un regulador del apetito y, con ello, de la obesidad, esta hormona lo regula mediante péptidos cerebrales que activan el eje hipotálamo-hipófisis, y con esto activación de otras hormonas. Las neuronas hipotalámicas que expresan receptores proopiomelanocortina (POMC) y neuropéptido Y (NPY) responden a la leptina, y con ello a la activación del eje anteriormente mencionado. Provocando así activación de las neuronas liberadoras de la GnRH a pesar de que estas últimas carecen de LepRs.<sup>3</sup>

Es decir que ante un estado nutricional comprometido ( $Lp < 1,85$  ng/mL), como en la anorexia nerviosa, por el contrario, hay inactivación del eje, y con ello un retraso en la liberación de hormonas sexuales.

Cabe aclarar que en ocasiones, no siempre puede generarse una respuesta positiva ante la presencia exagerada de leptina en mujeres obesas, ya que se ha encontrado procesos de resistencia que incluyen un defecto en el transportador cerebral de leptina o señalización alterada de leptina; razón por la cual podemos encontrar aun individuos obesos (mayor concentración de leptina en adipocitos), pero infértiles; lo cual revierte a la administración de leptina exógena. Por otro lado, puede existir mutación del gen que codifica para el receptor Ob-R, siendo este un receptor de membrana simple de clase I de la familia de las citoquinas y existe en diferentes isoformas: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Re; este último no va a tener respuesta a leptina exógena, y característicamente se manifiesta con obesidad temprana, pubertad tardía y amenorrea primaria.<sup>4</sup>

La restricción al alimento viene dada con un retraso en la pubertad; por el contrario, un estado de hiperleptinemia trae consigo una pubertad precoz. Es aquí donde nos preguntamos hasta qué punto o qué umbral esta hormona polipeptídica cumple su función de activadora en la pubertad y el desarrollo sexual.

La correlación temporal entre el incremento en la concentración de leptina y la iniciación de la pulsatilidad de LH sobre el periodo peripuberal se ha estudiado en varias especies. Se ha visto que los niveles de leptina aumentan casi en un 50% 30 días antes del inicio de la pubertad, lo cual es directamente proporcional a la cantidad de estrógenos en la mujer.<sup>3</sup>

Sin embargo, al parecer, la administración exógena de leptina en mujeres con bajo estado nutricional no es suficiente para el inicio de la pubertad, llevándonos a pensar que solo la Lp no es indispensable para lograr los pulsos de GnRH, requeridos para el inicio de esta etapa.

Por otro lado, se ha encontrado Ob-R en células de la granulosa y de la teca, hallándose que en roedores y bovinos tiene las siguientes funciones: 1) Inhibe la progesterona inducida por insulina y la producción de  $17\beta$ -estradiol por células de la granulosa bovinas aisladas. 2) Previene la secreción de progesterona y androstenodiona en células tecales bovinas aisladas. 3) Altera la liberación hormonalmente estimulada de  $17\beta$ -estradiol por cultivo de células de la granulosa de rata en cultivo. Concluyendo en que los niveles incrementados de leptina interfieren con el desarrollo del folículo dominante y la producción reducida de estradiol, podría no haber un adecuado disparo para la secreción de LH, lo que resultaría en anovulación.

Es la razón por la que mujeres obesas, luego de perder peso, restauran y mejoran su fertilidad.

### **Ritmo circadiano**

El sistema circadiano es la maquinaria del SNC que responde a diferentes ritmos, según un estímulo externo (mediado por los sentidos). El principal reloj biológico del ritmo circadiano es el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior. Un ejemplo de este sistema es el ritmo sueño-vigilia.

Aparte de este mecanismo, tenemos la participación de la glándula pineal que es un transductor neuroendocrino que se localiza en la porción dorsal de la unión del mesencéfalo con el diencefalo. Su función es traducir el estímulo de luz y oscuridad mediante la secreción de

melatonina (también llamada N-acetil-5 metoxitriptamina); neurohormona sintetizada y liberada durante la noche, su síntesis es a partir del triptófano y su nivel máximo en sangre en la noche, aproximadamente 2 a. m.-3 a. m. Sus receptores están ubicados en retina, placenta, sistema cardiovascular, testículo, ovarios (Receptor TM1) y en hipotálamo, hipófisis y retina (Receptor TM2)<sup>5</sup>.

En el momento que estamos ante la oscuridad el NSQ envía señal neuronal y provoca la liberación de noradrenalina sobre los receptores  $\beta$  adrenérgicos de la célula en la glándula pineal, liberando AMP cíclico y con esto síntesis y liberación de melatonina.

Esta última tiene como función ser termorreguladora y antioxidante, entre otras, y es de gran importancia sobre las neuronas liberadoras de GnRH y las células de la granulosa en el ovario. Siendo así, la melatonina en grandes cantidades permite tener el eje hipotálamo-hipófisis-gónada en un estado de «quietud» o «latencia».

Según lo mencionado, mujeres con altos niveles de melatonina poseen supresión de niveles de FSH y LH; razón por la cual el inicio de la pubertad en mujeres privadas de la luz es más tardío que en las que no tienen esta privación.

### **¿Qué es la kisspeptina?**

La acción de la hormona leptina en humanos es a través de las neuronas de kisspeptina; por lo tanto, esta última es indispensable en el inicio de la pubertad.

La kisspeptina es un péptido que proviene de la proteólisis de la pre-pro kisspeptina, que a su vez es codificado por el gen Kiss 1, localizado en el cromosoma 1. También recibe el nombre de metastina, ya que está implicada en lesiones tumorales.

La expresión de este gen se ha encontrado en placenta humana, intestino delgado, testículos y cerebro humano, siendo partícipe de diferentes procesos biológicos.

La unión de la kisspeptina a su receptor (KISS1R/GPR54) va a desencadenar una cascada de señalización, a nivel de las neuronas de GnRH; al unirse a su receptor, activa la proteína

G dividiéndose en 3 subunidades (alfa, beta y gamma). La subunidad alfa activa la fosfolipasa C, estimulando la transformación de bifosfato de fosfatidilinositol en inositol-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG); esto genera aumento de Ca intracelular haciéndolo salir de sus depósitos, para generar despolarización de membrana celular, lo cual provoca impulsos nerviosos a nivel de las neuronas de GnRH aumentando su síntesis y posterior modulación de la FSH y LH.

La mutación del gen KISS 1R puede generar cuadro de hipogonadismo hipogonadotrópico.<sup>6,7</sup>

### **¿Dónde están localizadas las neuronas de GnRH?**

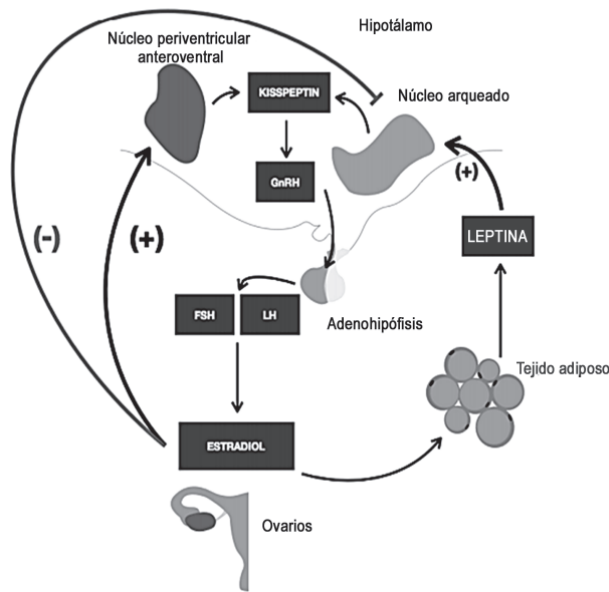
Esta unión de KISS1R/GPR54 está en dos poblaciones grandes neuronales en roedores, en el núcleo arcuato (ARC) y el núcleo periventricular anteroventral (PVAV); en seres humanos en el núcleo infundibular, que es el similar al ARC en roedores y en el área preóptica.

En resumen, la kisspeptina está bajo la autorregulación positiva y negativa de los estrógenos: Las neuronas de GnRH no expresan receptores estrogénicos alfa (RE- $\alpha$ ) ni receptor androgénico, lo que sugiere que neuronas sensibles intermedian este mecanismo, dado que la kisspeptina sí posee estos receptores; cuando el estrógeno se une a las neuronas Kiss 1R en el núcleo arcuato/infundibular, estas inhiben la kisspeptina y, por ende, hay liberación de GnRH. Por el contrario, al unirse en el núcleo AVPV cumplen función de retroalimentación positiva, aumentando liberación de kisspeptina y, por lo mismo, GnRH, responsable del inicio de la pubertad.<sup>8</sup>

### **Neuroquinina B (NKB)**

Pertenece a la familia de las taquininas, que es generada a partir de una proteína precursora llamada preprotaquinina. La NKB está presente en el tejido cerebral, el ovárico, el testicular y el intestinal y su función está principalmente en la liberación de hormonas hipofisarias.

Esta proteína, a diferencia de la kisspeptina, solo se encuentra en el núcleo arcuato o arqueado, lo cual es modulador clave en la liberación de GnRH; se cree que las neuronas KNDy



**Figura 1.**

Modulación endocrina del eje hipotálamo-hipofisis-gonada durante la pubertad. La kisspeptina constituye un actor importante en estos eventos, pues permite a las niñas adquirir la función reproductiva.<sup>8</sup>

sirven como marcapaso central que impulsa la secreción pulsátil de esta hormona y la posterior la liberación de gonadotropinas; además, también participa en la formación de esteroides gonadales.<sup>9</sup>

### Otros procesos involucrados

Cada día los procesos que dan inicio a la pubertad buscan la implicación de nuevos genes en esta regulación neuroendocrina.

Se han identificado defectos genéticos en un gen sin vínculo previo con el eje hipotálamo-pituitario-gonadal, MKRN3, como la causa de desarrollo sexual prematuro. Es decir que este gen en su estado normal tiene papel sobre la determinación en esta etapa.

La relevancia funcional y fisiológica de MKRN3 no se conoce; se sabe que está ubicado en el cromosoma 15q11–13; sin embargo, un estudio previo en ratones mostró que MKRN3 se expresa altamente en el núcleo arcuato hipotalámico durante los períodos infantil y

juvenil temprano. El núcleo arqueado es el sitio de expresión de los reguladores críticos de la secreción de GnRH, como la kisspeptina, la neuroquinina B y la dinorfina. La pubertad se inicia con una pérdida de entradas inhibitorias y una ganancia en entradas excitadoras. El patrón de expresión de MKRN3 en el núcleo arqueado hipotalámico sugiere que este péptido desempeña un papel en la inhibición de la secreción de GnRH durante el período de reposo prepuberal. Esto da como resultado que las mutaciones de la función de MKRN3 producen una activación temprana y general del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal, expresado fenotípicamente como pubertad precoz central.<sup>10</sup>

De acuerdo con lo anteriormente mencionado, entendemos que el inicio de la pubertad es una transformación que involucra grandes cambios biomoleculares y neuroendocrinos, los cuales vienen dados en gran parte por estímulos externos, principalmente la relación del estado nutricional y nuestro sistema reproductivo.

Dichos procesos, por lo que cursa en un individuo prepuberal, son de vital importancia entenderlos, para poder así comprender la causalidad de una pubertad anormal.

### Pubertad precoz

Lo que es tan mágico acerca de la edad de inicio de la pubertad en los humanos, que actualmente se establece en aproximadamente 11 años de edad, es ¿por qué no a los 6 o a los 16? De hecho, abordando esta cuestión desde la perspectiva de la biología evolutiva, se sugiere que la pubertad, definida por la edad en la menarquia en las niñas, fue anterior en tiempos neolíticos y se retrasó durante la Revolución Industrial, antes de volver en los últimos dos siglos a la edad actual.

La vida más corta y la necesidad de alcanzar la capacidad reproductiva parecen haber sido las influencias predominantes en la edad de la menarquia hace miles de años, mientras que las más recientes fluctuaciones en la edad de inicio de la pubertad se han atribuido a la mala nutrición seguida de una mejora social. ¿Cómo se puede explicar la causa subyacente del inicio temprano de la pubertad en una niña traída a la

clínica a los 5 años de edad, en quien se excluye la acción del medio ambiente y la posibilidad de obesidad, a la cual se atribuye pubertad precoz en la población infantil?<sup>11,12</sup>

El inicio de la pubertad está ilustrado vívidamente por el informe en la mutación con pérdida de la función de un gen en una familia entera.

Los autores tuvieron acceso a 40 miembros de 15 familias en las que los probandos afectados tenían pubertad precoz central; es decir, reactivación prematura del generador de impulsos GnRH que subraya el inicio de la pubertad normal.<sup>13</sup> En la aplicación de la secuenciación de todo el genoma en múltiples familias afectadas, adecuadamente fenotipado para la pubertad precoz central, los autores identificaron mutaciones deletéreas en un gen impreso paternalmente expresado, MKRN3. (Los genes impresos tienen un «sesgo sexual» en el que se expresan solo desde el cromosoma materno o el paterno; algunos genes están impresos paternalmente, mientras que otros son maternos.)

El gen MKRN3 codifica makorin RING-finger protein 3, que está involucrada con la ubiquitinación y la señal celular. La familia de proteínas makorin se expresa abundantemente en el cerebro en desarrollo, incluyendo el núcleo arcuado, donde hay un repositorio de genes cuya expresión es relevante.

La expresión de MKRN3 en ratones de ambos sexos fue más alta en el día postnatal 10 y luego declinó hasta alcanzar un nadir precisamente en consonancia con el inicio de la pubertad. Es también en este punto que la expresión de genes considerados centrales para la activación de la pubertad (por ejemplo, las kisspeptinas y la neuroquinina B) comienza a aumentar.<sup>14</sup>

Los autores mostraron que la expresión de MKRN3 en ratones de ambos sexos era más alta en el día postnatal 10 y luego declinó para alcanzar un nadir precisamente en consonancia con mutaciones de pérdida de función en un gen impreso 6. El inicio de la pubertad está también en este punto en que la expresión de genes considerados centrales para la activación de la pubertad (por ejemplo, las kisspeptinas y la neuroquinina B) comienza a aumentar.<sup>14</sup>

Se sabe más sobre por qué puede retrasarse la pubertad o por qué comienza precozmente. Cualquier proceso de enfermedad crónica, como malnutrición grave o una enfermedad sistémica como la fibrosis quística, retrasará o detendrá la progresión de la pubertad.

Más específicamente, el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, puede albergar defectos específicos en la producción de hormonas que son el resultado de mutaciones conocidas: hipogonadismo hipogonadotrópico causado por mutaciones de pérdida de función que afectan al receptor acoplado de proteína G KISS1R (también conocido como GPR54) y aquellas que implican el resultado de neuroquinina B y el fallo del patrón de secreción normal pulsátil de GnRH necesaria para estimular la producción de gonadotropinas y, posteriormente, la secreción de esteroides gonadales.

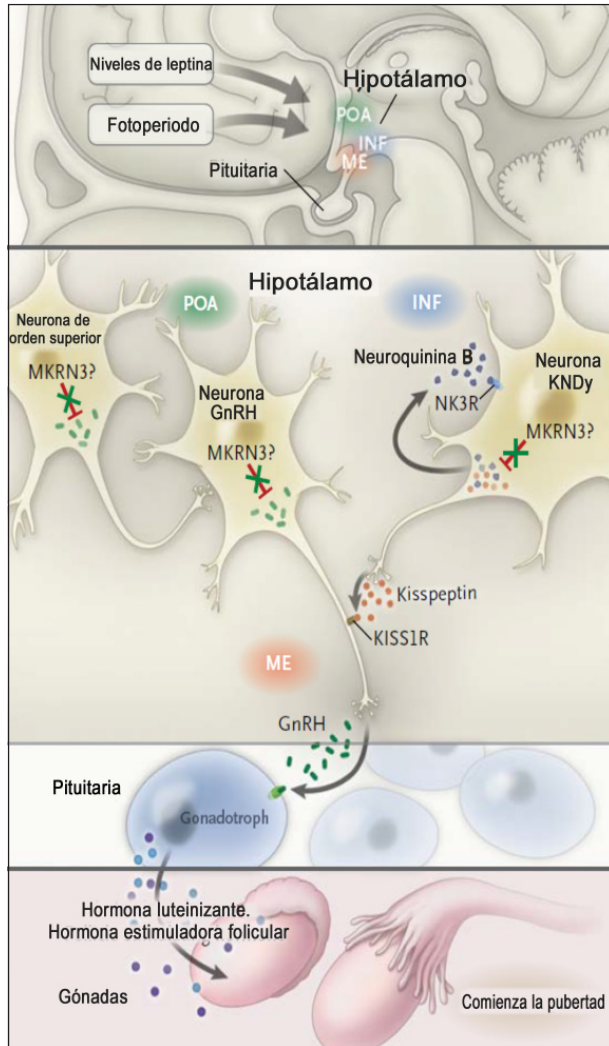
El descubrimiento del efecto de las mutaciones en MKRN3 en humanos y de un papel sugerido para su ortólogo de ratón en el núcleo arcuado parecen cimentar la idea de que la pubertad comienza solo con la liberación de un mecanismo de restricción en el generador de pulsos GnRH, que a su vez libera el freno en la pubertad (figura 2).

Una liberación de este mecanismo de restricción probablemente también explica por qué el daño intracraneal en condiciones tan diversas como traumatismo craneal e hidrocefalia y los efectos de la irradiación craneal pueden llevar a la pubertad precoz.

Aunque el hallazgo de una causa genética para la pubertad precoz central es una contribución significativa para comprender mejor la pubertad humana, falta una explicación sobre por qué la pubertad comienza aproximadamente en el momento de la unión de la primera y segunda décadas de la vida humana.

Cómo MKRN3 es un ejemplo de un freno neurobiológico que interactúa con otros actores importantes de la pubertad, como Kisspeptina GnRH, Leptina y una gran cantidad de neurotransmisores (excitatorios e inhibitorios), seguirá en la mente de los expertos en pubertad.

Un evento fundamental en el inicio de la pubertad en los mamíferos es la reanudación de



**Figura 2.**  
Tiempo de pubertad.<sup>14</sup>  
KNDy – kisspeptina – neuroquinina B –  
dionorfina. Núcleo infundibular (INF),  
eminencia media (ME)  
y área preóptica (POA).

la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de las neuronas del hipotálamo. Influencias conocidas en el momento del inicio de la pubertad en mamíferos incluyen el fotoperíodo, los niveles de leptina y el aumento de expresión de neuroquinina B, kisspeptina y sus receptores (NK3R y KISS1R, respectivamente), que implican a MKRN3, una proteína que se cree que media la ubiquitinación, en el inicio de la pubertad. En contraste con la kisspeptina y la neuroquinina B, que estimula el comienzo de la pubertad. MKRN3 parece inhi-

bir la pubertad: Abreu et al. mostraron que las mutaciones en MKRN3 predicen la pérdida de la función de la proteína que causa la pubertad precoz central.

## Pubertad retardada

La pubertad tardía se define como la ausencia de agrandamiento testicular en los niños o el desarrollo de los senos en las niñas a una edad que es 2 a 2,5 SD más tardía que la media de la población (tradicionalmente, la edad de 14 años en los niños y 13 años en las niñas).<sup>15</sup>

La pubertad tardía en los niños generalmente representa un extremo del espectro normal del momento puberal, un patrón de desarrollo denominado retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (CDGP, por sus siglas en inglés). En una serie grande, aproximadamente el 65% de los niños y el 30% de las niñas con pubertad tardía tenían CDGP.<sup>16</sup>

El diagnóstico diferencial de CDGP se puede dividir en tres categorías principales<sup>7</sup>: hipogonadismo hipergonadotrópico (caracterizado por niveles elevados de hormona luteinizante y FSH debido a la falta de retroalimentación negativa de las gónadas), hipogonadismo hipogonadotrópico permanente (caracterizado por niveles bajos de hormona luteinizante y FSH debido a trastornos hipotálamicos o hipofisarios) e hipogonadismo hipogonadotrópico transitorio (hipogonadismo hipogonadotrópico funcional), en el que el retraso puberal es causado por la maduración retardada del eje hipotálamo-hipofis-gonadal HHG secundaria a una condición subyacente.

La causa de la CDGP es desconocida, pero tiene una base genética sólida. Se ha estimado que 50 a 80% de la variación en el momento de la pubertad en humanos se debe a factores genéticos,<sup>8</sup> y 50 a 75% de los pacientes con CDGP tienen antecedentes familiares de pubertad retrasada.

La investigación de pacientes con el síndrome de Kallmann y el hipogonadismo hipogonadotrópico aislado ha llevado a la identificación de genes que desempeñan un papel crítico en el desarrollo y la regulación del eje HHG, pero las

mutaciones que se han identificado en dichos genes no causan CDGP, excepto en casos poco frecuentes.<sup>17</sup>

## Referencias

1. Baptista, Carla. Leptin. *Acta médica portuguesa* 2002; 15(4):281-5.
2. Coppari, Roberto, and Christian Bjørnbæk. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(9):692-708.
3. Tovar Rodríguez, José María, and Aquiles Ayala Ruiz. Función gonadorreguladora de la leptina. *Revista del Hospital Juárez de México* 2017;71(3):111-9.
4. Hileman SM, Pierroz DD, Flier JS. Leptin, nutrition and reproduction: timing is everything. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):804-7.
5. Murcia, J. García, et al. Puberty and melatonin. *Anales españoles de pediatría* 2002;57(2):121-6.
6. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of Kiss-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of Kiss-1 peptide. *Endocrinology* 2004;145:4565.
7. Livadas, Sarantis, and George P. Chrousos. Control of the onset of puberty. *Current opinion in pediatrics* 2016;28(4):551-8.
8. Cortes, Manuel E., et al. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2015;28(5):286-91.
9. Garcia, James P., et al. Kisspeptin and neurokinin B signaling network underlies the pubertal increase in GnRH release in female rhesus monkeys. *Endocrinology* 2017;158(10): 3269-80.
10. Abreu, Ana Paula, et al. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *Journal of molecular endocrinology* 2015;54(3):R131-R139.
11. Cousminer DL, Berry DJ, Timpson NJ et al. Genome-wide association and longitudinal analyses reveal genetic loci linking height growth, pubertal timing and childhood adiposity. *Hum Mol Genet* 2013 March 21 (Epub ahead of print).
12. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368:2467-75.
13. George JT, Seminara SB. Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology* 2012;153:5130-6.
14. Hughes IA. Releasing the brake on puberty. *N Engl J Med* 2013;368(26):2513-5.
15. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1613-20.
16. Gajdos ZK, Butler JL, Henderson KD, et al. Association studies of common variants in 10 hypogonadotropic hypogonadism genes with age at menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4290-8.
17. Vaaralahti K, Wehkalampi K, Tommiska J, Laitinen EM, Dunkel L, Raivio T. The role of gene defects underlying isolated hypogonadotropic hypogonadism in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Fertil Steril* 2011;95:2756-8.

## Osteoporosis -bisfosfonatos y efectos adversos

STUART L. SILVERMAN, MD, FACP, FACR

Una mujer blanca de 64 años fue presentada a mi oficina para su examen *well-woman*. Trajo su archivo médico de su proveedor de atención primaria, y revisé su reciente resultado de su examen de rayos x de absorción dual (DXA).

El T-score de su cadera izquierda era -2,7; su columna lumbar era -3,0. Ella ha tenido un DEXA scan cada 2 años desde su menopausia, a los 52 años de edad. Nunca ha tomado terapia hormonal. Los T-scores han disminuido progresivamente en los últimos 10 años. No tiene antecedentes médicos significativos y no recibe medicamentos recetados. Toma un multivitamínico que incluye calcio y vitamina D y se ejercita de tres a cuatro veces a la semana. Nunca ha fumado y bebe de tres a cuatro unidades a la semana. Tiene un índice de masa corporal de 28,50 kg/m<sup>2</sup>. Le dije que tiene osteoporosis y debería estar tomando medicación recetada. Ella la rechazó porque su proveedor de salud anterior le dijo que daba muchos efectos secundarios. Además, debido a que la absorción gastrointestinal (GI) de bisfosfonatos puede presentar problemas.

¿Las opciones genéricas son equivalentes a las terapias de marca? ¿Existen medicamentos que pueden ser efectivos y tener menos efectos adversos (EAs) que los bisfosfonatos?

El objetivo principal de la terapia es prevenir la primera fractura. Esperar a ver si un paciente sufre una fractura es una medida inadecuada para la efectividad de un medicamento genérico?

Caso sugerido por *Mark Firestone, MD, FACOG, NCMP, Aventura, Florida*

### Comentario

El tratamiento farmacológico se recomienda para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, definida ya sea por una densidad mineral o sea (DMO) T-score de -2,5 o menos en el

cuello femoral, cadera total, o columna lumbar o por la presencia de una fractura, trauma leve de cadera o fractura vertebral. Además, el tratamiento se recomienda en aquellas con una DMO baja (T-score entre -1 y -2,4, con una probabilidad de fractura de cadera de 10 años del 3% o 10 años probabilidad de fractura relacionada con osteoporosis- mayor del 20%, basado en el algoritmo adaptativo estadounidense de riesgo de fractura- [FRAX]). Esta paciente tenía T-scores de -2,5 o menos tanto en la columna vertebral como en la cadera. Debería comenzar con la terapia de osteoporosis. No ha tenido una primera fractura por fragilidad, y nuestro objetivo es prevenir una primera fractura.

La mayoría de las recomendaciones sugieren que el tratamiento inicial de la osteoporosis debe incluir un bisfosfonato (alendronato, risedronato, ibandronato o ácido zoledrónico) o un inhibidor de ligando RANK (denosumab). Mi comentario se centrará en el uso de bisfosfonatos. Esta mujer no es única en sus preocupaciones acerca de EAs con terapias de osteoporosis. Hay una percepción por muchas pacientes de que los medicamentos para la osteoporosis son peligrosos, porque un medicamento que uno debe dejar de tomar a los 5 años para unas «vacaciones» de la droga debe ser peligrosa.

Las pacientes a menudo no entienden que el beneficio de reducir el riesgo de fractura es mucho mayor que el riesgo de EAs. La consecuencia es que la prevalencia del uso del bisfosfonato ha disminuido en aproximadamente un 50% desde 2008. Desafortunadamente y posiblemente relacionado con esto, la disminución constante de la fractura de cadera en los últimos 25 años se detuvo en el 2012.

En un estudio de Kaiser mirando los registros médicos en los que no había ningún costo para las pacientes para llenar su prescripción de



bisfosfonato, aproximadamente un tercio de las pacientes con osteoporosis no llenaron sus recetas de bisfosfonato.<sup>1</sup> El problema es que los EAs principales, asociadas con bisfosfonatos como son fractura femoral atípica y osteonecrosis de la mandíbula, han recibido considerable atención de los medios de comunicación y han generado una preocupación significativa de las pacientes. Estos EAs son percibidos como hechos por el hombre y además catastróficos.

La fractura femoral atípica tiene una incidencia de entre 2 y 78 casos por cada 100.000 personas-año con 2 y 8 años de bisfosfonatos orales, respectivamente.<sup>2</sup> La osteonecrosis de la mandíbula tiene una incidencia estimada de 10 casos por 10.000 personas-año en pacientes con osteoporosis que toman bisfosfonatos orales, que pueden aumentar a 21 casos por cada 10.000 personas-año con más de 4 años de exposición oral al bisfosfonato.<sup>3</sup> El riesgo de fracturas futuras en esta paciente es mucho mayor que la incidencia de estos EAs importantes. Los EAs comunes con bisfosfonatos incluyen los del tracto gastrointestinal superior tales como dispepsia o dolor abdominal.<sup>4</sup> El nivel más alto de evidencia en ensayos controlados aleatorios sugiere poco o ningún aumento en los problemas gastrointestinales (GIs) superiores si los bisfosfonatos son administrados adecuadamente.<sup>5</sup> Los eventos GIs superiores también pueden reducirse disminuyendo la frecuencia de la dosis, como dosis mensual o uso de ácido zoledrónico anual en pacientes con reflujo severo.

Será importante para esta mujer que está en mayor riesgo de fractura futura ser evaluada para el equilibrio y el riesgo de caída. Se debe animar a la mujer a continuar el ejercicio regular de peso y fortalecimiento no solo para mejorar la fuerza, sino también para reducir el riesgo de caída. Algunas pacientes pueden tener miedo de hacer ejercicio después de que se les diga que están en mayor riesgo de fractura y deben ser aconsejadas en consecuencia. La modificación del estilo de vida incluye el cese del tabaco y el exceso de consumo de alcohol. Como médico, la educaría sobre la osteoporosis y el riesgo de fracturas relacionadas, particularmente las fracturas de cadera y vertebral que se han asociado con la mortalidad excesiva. También es impor-

tante la asesoría nutricional para el consumo adecuado de calcio y vitamina D. Su plan de seguro solo puede pagar un bisfosfonato genérico. Los bisfosfonatos genéricos son muy equivalentes en eficacia a los bisfosfonatos de marca.<sup>6,7</sup> Los bisfosfonatos genéricos y de marca producen ganancias similares en DMO y reducción en marcadores de rotación ósea pero, dependiendo de la formulación genérica, pueden tener mayores EAs GIs (posiblemente debido a las diferencias de forma de la píldora-falta de recubrimiento de cera). De hecho, algunas pacientes que están yendo bien con bisfosfonatos de marca pueden mostrar intolerancia cuando se cambia a los genéricos.

Dr. Stuart L. Silverman, MD, FACP, FACR  
Clinical Professor of Medicine Cedars-Sinai  
Medical Center and UCLA School of Medicine  
Medical Director, OMC Clinical Research Center  
Beverly Hills, California.

## Referencias

1. Reynold K, Muntner P, Cheetham TC, et al. Primary non-adherence to bisphosphonate in an integrated healthcare setting. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2509-17.
2. Dell R, Greene D, Ott S, et al. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 [abstract]. *J Bone Miner Res.* 2010;25(suppl 1):Abstract 1201.
3. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et al; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2): 243-53.
4. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc.* 2002;77(10):1031-43.
5. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):699-705.

6. van den Bergh JP, Bouts ME, van der Veer E, et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PLoS One*. 2013;8(10): e78153. and safety of brand versus generic alendronate (Bonamax®) for osteoporosis treatment. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180325.
7. Unnanuntana A, Jarusriwanna A, Songcharoen P. Randomized clinical trial comparing efficacy

**Conflicto de intereses:** Dr. Silverman informa ser ponente de Lilly; y ponente y consultor de Amgen, Radius.

## Menopausia BRCA positivo y TH

---

HEATHER HIRSCH, MD, MS

Después de que recientemente obtuvo un resultado positivo en la detección de la mutación BRCA2, una mujer de 42 años en mi práctica se sometió a una salpingooforectomía para reducir el riesgo (RRSO, por sus siglas en inglés). Ahora que es posmenopáusica, sufre de sudores nocturnos significativos, falta de sueño y sequedad vaginal. Ella ha probado lubricantes de venta libre sin alivio. Luego optó por probar un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en dosis bajas para el alivio de los sofocos, pero esto no resolvió sus síntomas. ¿Cuál es el papel de la terapia hormonal (TH) en portadoras de BRCA posmenopáusicas sintomáticas sin cáncer conocido que hayan tenido RRSO?

Caso sugerido por Michael Blumenfeld, MD, FACP, Columbus, Ohio.

### Comentario

Las directrices actuales recomiendan RRSO para portadoras de la mutación BRCA1 y BRCA2 antes de los 40 años o después de que una mujer haya alcanzado sus objetivos reproductivos.<sup>1</sup> Esta decisión altamente personal reduce el riesgo de cáncer de ovario en aproximadamente un 80%, mientras que reduce el riesgo de cáncer de seno en aproximadamente un 50%. Sin embargo, la calidad de vida (CDV) puede verse muy afectada en estas mujeres debido a los efectos de la menopausia quirúrgica a una edad relativamente más joven que cuando pueden haber pasado de forma natural a la menopausia.

Los síntomas vasomotores (SVM) y el síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) son los síntomas más frecuentes después de la menopausia y a menudo se ven agravados por la naturaleza abrupta de la menopausia quirúrgica. Además, en las mujeres con menopausia

temprana, que es más típica en las mujeres que se someten a RRSO, las mujeres que no reciben tratamiento con TH son vulnerables a los riesgos elevados de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y otras enfermedades crónicas.

Es imperativo que los problemas de la calidad de vida de la menopausia y los riesgos de enfermedad crónica a largo plazo en esta población estén equilibrados con los riesgos de la TH. Los datos a largo plazo sobre la TH en mujeres con mutaciones BRCA que han elegido RRSO son limitados.

Una revisión sistemática que consta de 13 estudios observacionales mostró que la TH después de la RRSO mejoró los problemas de la calidad de vida relacionados con la menopausia, demostrando específicamente beneficios claros para reducir los SVM y las mejoras en el SGM.<sup>1</sup> Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama sigue sin estar claro, debido a la pequeña duración media del seguimiento en estos estudios (2,6 años). Otros estudios muestran que la TH no parece conferir un riesgo elevado de cáncer de mama.

Los datos del estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) a largo plazo para el uso de estrógeno equino conjugado oral (EEC) solo en mujeres después de la histerectomía muestran una disminución estadísticamente significativa en el desarrollo de cáncer de mama<sup>4</sup>, y esta disminución en el riesgo de cáncer de mama persistió en 18 años de seguimiento de los datos de WHI.

Aunque estos datos no se pueden aplicar directamente a las mujeres con mutaciones de BRCA después de RRSO, los hallazgos siguen siendo alentadores para las portadoras de BRCA sin cáncer activo que han tenido RRSO y están considerando el uso de estrógenos debido a los síntomas graves de la menopausia.

Otra opción a considerar es *Duavee*<sup>R</sup>, una combinación de CEE oral con bazedoxifeno (CEE 0,45 mg/BZA 20 mg). El bazedoxifeno funciona como un agonista/antagonista del receptor de estrógeno (RE) (ERAA, por sus siglas en inglés), un compuesto único que tiene diferentes acciones en varios tejidos diana, lo que permite la posibilidad de inhibir o estimular selectivamente la acción de tipo estrógeno en estos tejidos diana.<sup>6</sup> Aunque las mujeres que han tenido RRSO ya no tienen un útero intacto, el bazedoxifeno parece actuar como un antagonista en el seno, similar a otros ERAA como el tamoxifeno y el raloxifeno, y puede ser beneficioso en esta población específica,<sup>7</sup> aunque los estudios a largo plazo son esenciales.

Heather Hirsch, MD, MS, profesora asistente de NCMP, Clínica.

Director de Medicina Interna de Educación para la Salud de la Mujer, en el Centro para la Salud de la Mujer Centro Médico Wexner de Ohio State University Upper Arlington, Ohio.

## Referencias

1. Siyam T, Ross S, Campbell S, Eurich DT, Yuksel N. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):22.
2. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010; 65(2):161-6.
3. Bieer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is hormone replacement therapy safe in women with a *BRCA* mutation? A systemic review of the contemporary literature. *Am J Clin Oncol*. 2018;4(3):313-5.
4. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006; 295(14):1647-57.
5. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw J, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-38.
6. Giannini A, Russo E, Mannella P, Simoncini T. Selective steroid receptor modulators in reproductive medicine. *Minerva Ginecol*. 2015;67(5):431-55.
7. Hirsch HD, Shih E, Thacker HL. ERAAs for menopause treatment: welcome the "designer estrogens." *Cleve Clin J Med*. 2017;84(6):463-70.

**Conflicto de intereses:** Dr. Hirsch no informa relaciones financieras relevantes.

## Vacunas en posmenopausia

VIVIEN BROWN, MDCM, CCFP, FCFP, NCMP

Una mujer posmenopáusica de 62 años de edad está anticipando el nacimiento de su primer nieto en 2 meses. Ella ha solicitado que se administren múltiples vacunas, incluida la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR); la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (Tdap); Shingrex (vacuna zoster recombinante para culebrilla); y se le administrará una vacuna contra la influenza en su examen ginecológico anual. ¿Cuántas vacunas se pueden administrar durante una visita al consultorio? Si las vacunas vivas no se administran durante la misma visita, ¿a qué distancia deben estar separadas las vacunas?

Caso presentado por Cheryl C. Kinney, MD, FACOG, Dallas, Texas.

### Comentario

El ginecólogo está viendo a una mujer, aunque puede no ser su proveedor de atención primaria. Al igual que con muchas mujeres, este puede ser el único médico que vea en un año determinado. Incluso si su ginecólogo no inmuniza personalmente.

El Comité Consultivo Nacional de Vacunas en 2014 declaró: «Todos los proveedores que atienden a pacientes adultos son responsables de evaluar las necesidades de inmunización en cada encuentro clínico... [los] que no vacunan [deberían] referir a los pacientes adultos a los proveedores que administran vacunas.»<sup>1</sup> Por lo tanto, la cuestión de la vacunación debe discutirse en esta visita.

1. La vacuna MMR es muy importante para la protección primaria. En general, los adultos nacidos antes de 1957 estuvieron expuestos a las enfermedades y no necesitan inmunización continua. En circunstancias inusuales, a un paciente se le pueden medir los títulos de los niveles de anticuerpos para confirmar la inmu-

nidad y volver a inmunizarse de manera segura si los títulos no están disponibles.

2. La vacuna Tdap es una vacuna importante, y se recomienda que todos los adultos reciban un impulso cuando estén próximos a recibir una vacuna contra el tétanos. El componente pertussis protegerá al paciente de la tos ferina. Debido a que esto es importante para los recién nacidos, se recomienda que las mujeres embarazadas se inmunicen o se vuelvan a inmunizar en cada embarazo entre las 27 y las 36 semanas de gestación. Al aumentar la inmunidad de la madre, el recién nacido tendrá mayor protección en los primeros meses mientras recibe la inmunización primaria a partir de los 2 meses de edad.

3. Shingrex es una nueva subunidad de glucoproteína no viva de dos dosis para la culebrilla. Tanto los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.<sup>2</sup> como el Comité Consultivo Nacional Canadiense sobre Immunization<sup>3</sup> recomiendan esta vacuna para todas las personas mayores de 50 años. Se presume que esta mujer tenía una infección primaria por varicela cuando era más joven, y las pautas actuales no recomiendan pruebas para los títulos antes de la inmunización. Debido a que no es una vacuna de virus vivo, la hija embarazada de esta mujer o su nieto no correrían ningún riesgo de exposición viral.

4. La vacuna contra la influenza está recomendada para todos los adultos. Las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años tienen un mayor riesgo, por lo que es recomendable inmunizarlos tanto a ellos como a quienes los rodean. Para los pacientes mayores de 65 años, una vacuna contra la gripe de dosis alta es el producto de una elección, pues se ha demostrado que reduce el riesgo de hospitalización por la gripe. Aunque las diversas vacunas tienen pequeñas diferencias, cualquier vacuna contra la

influenza es un beneficio para disminuir el riesgo de complicaciones graves de la enfermedad.

En general, tanto el virus vivo como las vacunas virales inactivadas pueden administrarse al mismo tiempo en sitios separados. Se pueden administrar múltiples vacunas de virus vivos en la misma visita (MMR, por ejemplo, es una vacuna multiviral). Sin embargo, una vez que se administra una vacuna de virus vivos, generalmente hay un intervalo de 4 semanas antes de administrar otra vacuna de virus vivos.

## Referencias

1. National Vaccine Advisory Committee. Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: standards for adult immunization practice. *Public Health Rep.* 2014;129(2):115-23. 2. Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immuni-

zation Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older—United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(5):158-60. 3. Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunizations. Canadian Immunization Guide. Last modified January 24, 2018. [www.canada.ca/en/public-health/services/canadianimmunization-guide.html](http://www.canada.ca/en/public-health/services/canadianimmunization-guide.html). Accessed October 17, 2018.

Vivien Brown, MDCM, CCFP, FCFP, NCMP  
Assistant Professor Department of Family and  
Community Medicine University of Toronto  
Toronto, Ontario, Canada.

**Conflicto de intereses:** Dr. Brown informa ser ponente y docente en Merck, Pfizer, Valneva, and Amgen.

## Menopausia SGM y disminución de la libido

HOLLY L THACKER, MD, FACP, CCD, NCMP

Una mujer de 44 años se presenta a la clínica e informa que ha estado sufriendo sofocos graves y un deseo sexual disminuido desde que se sometió a una ablación endometrial a los 36 años por un sangrado uterino anormal. Los sofocos interfieren con sus tareas diurnas y provocan despertares nocturnos. Ella había estado usando pellets de testosterona, recetados en otro lugar hace 10 meses, por un período de 3 meses con un alivio mínimo. También informa sobre el adelgazamiento asociado del cabello, el flujo vaginal y la sequedad vaginal, pero niega cualquier sangrado o manchado vaginal. También informa sobre la dispareunia y usa un lubricante vaginal no específico durante el coito.

Su historia médica pasada es sin incidentes importantes, solo que se le ha extraído un tumor benigno en el seno y se le realizó una colecistectomía en el pasado, tiene hipertensión y diabetes en sus lados materno y paterno es obesa pero normotensa, y su examen físico es normal.

Dada la historia de la ablación endometrial, sería difícil descartar una hiperplasia sin un muestreo endometrial guiado por histeroscopia. ¿Cómo y cuándo determinaría el «inicio» o la edad de la menopausia, ya que se volvió amenorreica después de la ablación y comenzó a tener síntomas de menopausia casi al mismo tiempo? Esta pregunta se convierte en crucial, especialmente de 8 a 10 años desde la presunta menopausia, cuando se ofrece a estas mujeres la terapia hormonal (TH) frente a las opciones no hormonales.

Submitted by Pallavi Khanna, MD, NCMP, Germantown, Tennessee

### Comentario

Su caso ilustra varios puntos excelentes de enseñanza:

1. No todas las mujeres con sofocos y amenorrea son posmenopáusicas.
2. No toda dispareunia es atrofia vulvovaginal (AVV) o el síndrome genitourinario de la menopausia. Se deben considerar afecciones como la esclerosis del liquen, el liquen plano, la neoplasia intraepitelial vaginal, la infección y el vaginismo.
3. Los gránulos de testosterona no están aprobados por la FDA para su uso en mujeres. La testosterona sistémica se aromatiza a estradiol, y el estrógeno sin oposición aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer.
4. Las mujeres que han tenido ablación endometrial pueden tener amenorrea durante varios años antes de la menopausia real o la última ovulación.
5. El Estudio de la Salud de las Mujeres en la Nación (SWAN por sus siglas en inglés) nos ha enseñado que los síntomas vasomotores (SVM) pueden comenzar en la perimenopausia mucho antes del último período menstrual, y que el SVM puede durar mucho tiempo.

Comenzaría por no suponer que esta mujer se volvió menopáusica en el momento en que sus SVMs comenzaron a la edad de 36 años. De hecho, las mujeres en el inicio temprano de la perimenopausia tienden a tener la duración más larga de la perimenopausia, con un promedio de 8,57 años en la edad más corta<sup>1</sup>. Por lo tanto, en las mujeres con ablaciones endometriales y amenorrea, generalmente obtengo niveles anuales de hormona estimulante del folículo (FSH) y niveles de estradiol para «fechar» el inicio de la menopausia, porque sabemos que hay ventanas críticas que afectan la ecuación riesgo-beneficio de la TH.

Además, en el SWAN, aprendimos que las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas tempranas cuando informaron por primera vez SVMs frecuentes tuvieron la duración total más larga de los síntomas (mediana, 11,8 años) y la persistencia posmenopáusica en contraste con las mujeres posmenopáusicas que al inicio del SVMs tuvieron la duración más corta de estos síntomas.<sup>2</sup> Además, las mujeres negras, que informaron la duración más larga de SVMs y los factores adicionales relacionados con la duración de SVMs, tenían una edad más joven (como en este caso), tenían un nivel educativo más bajo, tenían niveles de estrés percibidos más altos, y tenían niveles altos de depresión y ansiedad, destacando la necesidad de evaluar los problemas de salud mental en mujeres que sufren de SVMs.

Se nos dice que el examen físico de esta mujer, salvo por la obesidad, no tiene nada de especial. Si no tiene AVV o esclerosis de líquenes u otras anomalías vulvovaginales, es posible que aún sea premenopáusica o que haya recibido suficiente testosterona sistémica que aromatiza al estradiol para tratar su atrofia.

Primero obtendría niveles de FSH, estradiol, testosterona libre y DHEAS. Si de hecho aún es premenopáusica o perimenopáusica, yo recetaría dosis anticonceptivas continuas de hormonas con una terapia basada en drospirenona para el adelgazamiento del cabello. Es importante tener en cuenta que la ablación endometrial no es una terapia anticonceptiva.

Si ella es menopáusica, le ofrecería TH. Si el estado de ánimo y el adelgazamiento del cabello fueran preocupaciones importantes y/o sus andrógenos estuvieran elevados, ofrecería terapia oral, a menos que exista un riesgo de tromboembolismo venoso.

Sabemos que la terapia estándar de estrógeno-progesterona no siempre es ideal debido a eventos adversos como sangrado uterino y sensibilidad en los senos. Dada su historia de ablación endometrial, preferiría un llamado «estrógeno de diseño» como Duavee<sup>R</sup>, una combinación de 0,45 mg de estrógeno oral con 20 mg de bazedoxifeno<sup>3</sup>.

No la ciclaría ni separaría el componente de estrógeno y progesterona/progestina. Si prefiere

una opción no oral o si tiene un riesgo mayor de trombosis o si tiene triglicéridos elevados, un parche de estrógeno y progestina combinado (ClimaraPro<sup>R</sup> semanal 0,045 mg de estradiol más 0,015 mg de levonorgestrel o dos veces por semana Combipatch<sup>R</sup> 0,05 mg de estradiol con noretindrona acetato 0,14 mg o 0,25 mg) puede ser usado. La TH oral elevará los niveles de la globulina transportadora de hormona sexual, disminuyendo así los niveles de testosterona libre, lo que probablemente ayudará a su piel y cabello.

En cuanto a la libido reducida, evaluaría las causas secundarias versus el trastorno de deseo sexual hipoactivo primario (HSDD, por sus siglas en inglés) antes de considerar los pros y los contras de prescribir flibanserin.<sup>4</sup> Primero trataría sus síntomas de sequedad vaginal con dehidroepiandrosterona vaginal (DHEA).

Desde la publicación de Labrie y sus colegas en 2009,<sup>5</sup> he recetado DHEA vaginal compuesta hasta que estuvo disponible comercialmente en 2016 en forma de Intrarosa<sup>R</sup> (prasterona) al 0,05%. Debido a que no hay enzimas de la aromataza en el endometrio, la DHEA vaginal no estimulará el endometrio en las mujeres como lo podrían hacer las dosis más altas de estrógeno vaginal.

Dada su obesidad, su ablación endometrial y sus niveles de testosterona no regulados y no aprobados previamente, es muy importante evitar la estimulación estrogénica adicional para su endometrio, especialmente si se evalúa la hemorragia posmenopáusica, si esto ocurre, será más difícil dada la cicatrización de la ablación endometrial.

También le proporcionaría información fácil de leer sobre la menopausia, la perimenopausia, la función sexual femenina y otras inquietudes comunes de la mediana edad, y controlaría su presión arterial, peso y respuesta a los síntomas en un plazo de 3 meses.

## Referencias

1. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017;24(2): 142-9.



2. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-9. (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2009;16(5):923-31.
3. Hirsch HD, Shih E, Thacker HL. ERAAs for menopause treatment: welcome the "designer estrogens." *Cleve Clin J Med.* 2017;84(6):463-70. 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  
Cleveland, Ohio of CWRU
4. Thacker HL. Taking sides: should ob/gyns prescribe flibanserin for their patients? *Contemporary OB/GYN.* August 2016:24-36.
5. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone **Conflicto de intereses:** Dr. Thacker no reporta relaciones financieras relevantes.

## Manejo clínico del trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo

*Sheryl Kingsberg, PhD, IF; Stephanie Faubion, MD, FACP, NCMP, IF*

Aunque el proveedor de atención médica de una mujer tiene la mejor oportunidad de abordar el trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD, por sus siglas en inglés), la mayoría de las mujeres se muestran renuentes a hablar sobre su pérdida de deseo. El sentimiento es a menudo mutuo, porque la educación limitada y el malentendido persisten, dejando a pocos proveedores sintiéndose competentes para evaluar y tratar esta condición. El propósito de esta actual Menopausia al Día es mejorar la comprensión del médico y confianza en la discusión del HSDD, incluidos los síntomas, etiología, diagnóstico y tratamiento.

**A propósito de un caso.** En su examen ginecológico anual, una mujer de 57 años revela a regañadientes preocupación por la pérdida del deseo sexual. Ella experimentó menopausia espontánea a los 52 años y tiene un matrimonio feliz con un hombre durante 25 años. Solía iniciar relaciones sexuales regularmente y era sensible a los avances de su marido. Sin embargo, en los últimos 10 años, su deseo ha disminuido marcadamente hasta ahora donde informa que casi no tiene ningún deseo en absoluto. No hay una explicación médica clara, situacional, o psicológica, por su falta de deseo. Todavía se dedica a «sexo deber» dos o tres veces al mes por un sentimiento de simpatía por las necesidades de su marido, pero lo evita cuando puede. Está angustiada por la pérdida de su deseo sexual y quiere volver a tener relaciones sexuales gratificantes.

### Trastorno del deseo sexual hipoactivo

El trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD) a menudo tiene un efecto negativo sobre la salud emocional y la calidad de vida de una mujer<sup>1,2</sup>. Ha sido una condición por más de tres décadas que se define como una deficiencia persistente o recurrente (o ausencia) de fantasías sexuales y deseo de actividad sexual que

causa angustia y no puede ser atribuido a una condición médica o psiquiátrica, o al uso de una sustancia o medicamento o como un consecuencia de una relación conflictiva.<sup>3</sup>

### Prevalencia y etiología

Las estimaciones de prevalencia indican que en el 7.4% al 12.3% de las mujeres se encuentran los criterios para HSDD (bajo deseo sexual con angustia), con la mayor prevalencia en mujeres en mediana edad (45 a 64 años) y aún en años posteriores.<sup>4</sup>

La etiología de la disfunción sexual femenina es a menudo multifactorial, y la evaluación y el tratamiento de HSDD debe tomar datos biológicos (estado hormonal, condiciones médicas, medicamentos), psicológico (depresión, ansiedad, estrés, abuso de sustancias, historial de abuso sexual, o trauma), interpersonal (calidad de la relación, función sexual de la pareja) y cultural (normas sexuales, valores religiosos), son factores a tener en cuenta.<sup>5</sup> El historial de la mujer debe evaluarse utilizando un enfoque biopsicosocial para posibles contribuyentes al bajo deseo sexual.

Aunque el proveedor de atención médica de una mujer tiene la mejor oportunidad detectar el trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD), la mayoría de las mujeres se muestran renuentes a hablar sobre su pérdida de deseo. El sentimiento es a menudo mutuo, porque la educación limitada y el malentendido persisten, dejando a pocos proveedores sintiéndose competentes para evaluar y tratar esta condición.

Aunque varios factores pueden contribuir al desarrollo del HSDD, las mujeres con este trastorno tienen diferentes patrones de activación cerebral. El deseo sexual bajo resulta de excitación hipofuncional, inhibición hiperfuncional o una combinación de los dos. Se cree que el deseo sexual está regulado por neuromoduladores

(neurotransmisores y hormonas) de ambas vías excitatorias (dopamina, norepinefrina, melancortinas, oxitocina) y vías inhibitorias (serotonina, opioides, endocannabinoides)<sup>6-7</sup>.

## Evaluación

Diagnosticar el deseo sexual bajo con angustia asociada es un desafío porque las mujeres a menudo no discuten estos temas con sus proveedores de atención médica (PAMs). Una mujer PAM puede iniciar la discusión general y la evaluación de las preocupaciones de salud sexual y HSDD explicando que la salud sexual es un aspecto importante de la salud general y que la evaluación de la función sexual es una parte rutinaria de la buena atención médica. Se puede realizar una evaluación inicial rápidamente durante una visita al consultorio con algunas preguntas breves: “Muchos de mis pacientes tienen preocupaciones en la mediana edad. ¿Qué preocupaciones tiene o cómo se siente con respecto a su nivel actual de deseo y su capacidad de excitarse o de llegar al orgasmo?”. Para facilitar una discusión abierta, ofrezca los materiales amigables para el paciente en las salas de espera y examen, que incluyen preguntas sobre temas de salud en los formularios de admisión, y capacitar al personal para que se sienta cómodo con los temas sexuales.

Además, considere usar un cuestionario de detección para identificar un diagnóstico de HSDD. El filtro de deseo sexual disminuido (DSDD) consta de cinco preguntas y está disponible en línea<sup>8</sup>. Aunque la detección de HSDD se realiza fácilmente como parte de una visita al consultorio, si se presentan problemas identificados, se puede alentar una visita de seguimiento para abordar las inquietudes sexuales y brindar asesoramiento o gestión de medicamentos de forma oficial.

La superposición de trastornos sexuales femeninos es común: la HSDD involucra la excitación sexual que afecta el orgasmo o puede provocar dolor sexual (por ejemplo, intentar la penetración sin una lubricación adecuada), porque ella no está interesada o excitada). Asimismo, mediante la reducción de la sequedad / dolor asociados, el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) puede

incrementar el deseo. Una completa evaluación/historia puede ayudar a delinear el problema primario; establecer el diagnóstico y ayudar a desarrollar un enfoque para individualizar el tratamiento.

## Evaluación adicional

Aunque no se requiere un examen físico para hacer el diagnóstico de HSDD, puede ser útil en mujeres posmenopáusicas para descartar otros factores que podrían explicar mejor su pérdida de interés sexual. Por ejemplo, las mujeres con dispareunia debido a SGM pueden reportar menos deseo sexual como un subproducto del sexo doloroso. La mediana es un momento en que miles de las afecciones médicas crónicas se manifiestan inicialmente. Al examen físico y, en algunos casos, pruebas de laboratorio, como los niveles de tiroidea y prolactina puede ayudar a descartar otras condiciones comórbidas. Niveles de testosterona y globulina fijadora de hormonas sexuales no se requieren para el diagnóstico de HSDD, pero se recomiendan si un médico está considerando la terapia de testosterona fuera de prescripción regular, como una línea de base para monitorear la terapia.

Si los problemas psicológicos o interpersonales/de relación parecen ser una fuente del bajo deseo, es referencia para consejería para la pareja o evaluación/tratamiento por un psicoterapeuta experimentado en parejas que se justifica la terapia y/o la terapia sexual.<sup>9</sup>

## Tratamiento

El tratamiento para la HSDD puede incluir psicoterapia, farmacoterapia o combinación de ambas. Flibanserin, la única opción farmacológica aprobada por la FDA, es un tratamiento oral no hormonal, 100 mg una vez al día, a la hora de acostarse, indicado para la adquisición generalizada.

## HSDD en mujeres premenopáusicas

Flibanserina es un agonista de serotonina multifuncional y antagonista con un supuesto mecanismo de acción que involucra niveles reducidos de serotonina y aumento de los ni-

veles de dopamina y norepinefrina en regiones seleccionadas del cerebro. Aunque los ensayos clínicos han demostrado que la flibanserina mejora gradualmente el deseo sexual en mujeres posmenopáusicas, no está aprobado por la FDA para su uso en esta población. Los prescriptores y farmacéuticos están obligados a certificar a través de un programa de mitigación y evaluación de peligros debido al riesgo de hipotensión o síncope cuando se combina con alcohol.<sup>10</sup>

La testosterona es otro tratamiento no etiquetado para prescripción del deseo sexual bajo en mujeres. Actualmente no hay productos de testosterona aprobados por la FDA para mujeres. Una serie de estudios han mostrado que la testosterona transdérmica es eficaz en el tratamiento de la HSDD en mujeres posmenopáusicas. El uso de productos de testosterona fuera de etiqueta en mujeres requiere un monitoreo cuidadoso de efectos adversos androgénicos debido a la dosificación inconsistente de la titulación de productos masculinos o compuestos.

### Productos de testosterona

Otras opciones farmacológicas que pueden estar en el horizonte incluyen Bremelanotida, un agonista del receptor de melanocortina-4, es un fármaco en investigación que ha demostrado ser aceptable en seguridad y eficacia en el tratamiento de la HSDD en mujeres premenopáusicas.

### Un ejemplo de ello

Después del diagnóstico de HSDD, el prestador de salud analiza las posibles opciones de tratamiento para el paciente. Se recomienda la psicoterapia para ayudar a resolver problemas interpersonales, aunque no es probable que sea la causa del HSDD en este caso particular, y más bien puede ser resultado de HSDD y sirve para mantener bajos niveles de deseo. Porque no hay opciones farmacológicas aprobadas por la FDA para las mujeres posmenopáusicas, el clínico y la paciente, en colaboración con la pareja del paciente, en conjunto, debe determinar un curso de acción adecuado, incluida la consideración de los tratamientos sin etiqueta, como la testosterona transdérmica o la flibanserina.

### Resumen

Aunque el HSDD tiene etiologías biopsicosociales, los profesionales de la salud pueden detectar con precisión, diagnosticar, y tratar esta condición. Los proveedores de servicios de salud para mujeres de mediana edad están posicionados para identificar y aconsejar a los pacientes con HSDD. Las opciones de tratamiento son la psicoterapia, farmacoterapia, o una combinación. El tratamiento de SGM sintomático, si está presente, puede ser útil para abordar el bajo deseo sexual relacionado con la dispareunia. No hay farmacología aprobada por la FDA. Como opciones para mujeres posmenopáusicas los tratamientos no convencionales incluyen flibanserina y testosterona.

### Referencias

1. Biddle AK, West SL, D'Aloisio AA, et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: quality of life and health burden. *Value Health* 2009; 12:763-772.
2. Kingsberg SA. Attitudinal survey of women living with low sexual desire. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23:817-823.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112:970-978.
5. Kingsberg SA, Woodard T. Female sexual dysfunction: focus on low desire. *Obstet Gynecol* 2015; 125:477-486.
6. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009; 6:1506-1533.
7. Stahl SM. Circuits of sexual desire in hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:518-519.
8. Clayton AH, Goldfischer ER, Goldstein I, Derogatis L, Lewis-D'Agostino DJ, Pyke R. Validation of the decreased sexual desire screener (DSDS): a brief diagnostic instrument for generalized acquired female hypoactive sexual desire disorder (HSDD). *J Sex Med* 2009; 6:730-738.

9. Kingsberg SA, Rezaee RL. Hypoactive sexual desire in women. *Menopause* 2013; 20:1284-1300.
10. Addyi [package insert]. Bridgewater, NJ: Sprout; 2016.

Sheryl Kingsberg, PhD, IF, 1 and Stephanie Faubion, MD, FACP, NCMP, IF2 (1University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio; 2 Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

### **Conflicto de intereses**

Dr. Kingsberg reporta: Consultor/Asesor: Acerus, Amag, Duchesney, Emotional Brain, Endoceutics, Materna, Palatin, Pfizer, Sermonix, Strategic Scientific Solutions, Symbiomix, TherapeuticsMD, Valeant; Speakers' Bureau: Amag, Endoceutics, Valeant. Stock/Ownership: Viveve.

Dr. Faubion reports: Consultor/Asesor: Mithra, Procter & Gamble. T

## Declaración de consenso BMS: los riesgos y beneficios de la TH antes y después de un diagnóstico de cáncer de mama

*BMS consensus statement: The risks and benefits of HRT before and after a breast cancer diagnosis*

*Jo Marsden; on behalf of the British Menopause Society*

### Abstract

In women at population risk of breast cancer (i.e. most), short-term exposure to hormone replacement therapy (i.e. up to five years' use) for symptom relief exceeds its potential harms, including the associated, increased risk of breast cancer diagnosis. Many women and health care professionals, however, consider this to be unacceptably high, although the degree of risk conferred appears equivalent to, or less than that of, other lifestyle risk factors for this condition. In contrast, it is recommended that symptomatic women at high baseline risk due to a family history or a biopsy-confirmed high-risk benign breast condition and those with previous breast cancer should be managed initially with lifestyle changes and non-hormonal alternatives. In a minority, whose symptoms are refractory, hormone replacement therapy and or topical estrogen can be considered but prescription should only take place after a discussion between the patient, her primary health care and breast specialist teams.

Keywords: Hormone replacement therapy, lifestyle risk factors, risk of breast cancer diagnosis, vasomotor symptoms.

### Resumen

En mujeres con riesgo de cáncer de mama (es decir, la mayoría), la exposición a corto plazo a la terapia de reemplazo hormonal (es decir, uso hasta cinco años) para el alivio de los síntomas supera sus daños potenciales, incluido el mayor riesgo asociado al diagnóstico de cáncer de mama.

Muchas mujeres y profesionales de la salud, sin embargo, consideran que esto es inaceptablemente alto, aunque el grado de riesgo confe-

rido parece ser equivalente o menor que el de otros factores de riesgo del estilo de vida para esta condición.

En contraste, se recomienda que las mujeres sintomáticas con alto riesgo basal debido a un historial familiar o una biopsia confirmada, condición benigna de los senos de alto riesgo y aquellas con cáncer de mama previo, deben tratarse inicialmente con cambios en el estilo de vida y alternativas no hormonales. En una minoría, cuyos síntomas son refractarios, terapia de reemplazo hormonal y/o estrógeno tópico pueden considerarse, pero la prescripción solo debe tener lugar después de una discusión entre la paciente, su equipo de salud de atención primaria y el grupo de especialistas en cáncer de mama.

**Palabras clave:** Terapia de reemplazo hormonal, factores de riesgo del estilo de vida, riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, síntomas vasomotores.

### Introducción

El riesgo de diagnóstico de cáncer de mama asociado con la terapia de reemplazo hormonal (TH) a menudo es asumido por profesionales de la salud y el público por igual puede ser muy alto, lo que puede influir negativamente en las decisiones sobre su iniciación y continuidad.<sup>1</sup> Esto es, a pesar del hecho de que el riesgo conferido por la TH es de grado similar a otros factores de riesgo de vida posmenopáusicos para cáncer de mama (por ejemplo, obesidad, alcohol), independientemente del fenotipo.<sup>2</sup> Parece que hay varias razones por las que la TH recoge tanta atención adversa en los informes de los medios.

Acompañando la publicación de algunos ensayos clínicos, a menudo se ha sobreestimado los riesgos de la TH, mientras que los estudios que no muestran riesgos adversos reciben poca atención.

El impacto de la TH en el diagnóstico de cáncer de mama a menudo se discute en el aislamiento de sus beneficios y hay ninguna o poca referencia simultánea a otros factores de riesgo como estilo de vida para el cáncer de mama, para proporcionar un contexto cuando hay que asesorar a las mujeres sobre su uso de TH.

### **TH y el riesgo de ser diagnosticado cuando se está muriendo de cáncer de mama**

Numerosos estudios observacionales, en su mayoría no controlados, han evaluado la asociación entre TH y resultados del cáncer de mama con diversas conclusiones.

Sin embargo, el asesoramiento clínico y los hábitos de prescripción han sido influenciados en gran medida por los resultados del reanálisis en el año 1997 de 51 estudios observacionales mundiales del Grupo colaborativo sobre factores hormonales en el cáncer de mama (CGHFBC) y publicaciones iniciales del estudio aleatorizado con controles con placebo del Women Health Initiative (WHI) y el estudio observacional One Million Women's Study (MWS) en 2002 y 2003, respectivamente.<sup>3-6</sup> El reanálisis del grupo colaborativo estableció una asociación dependiente de la duración de la TH con riesgo de diagnóstico, emergente después de cinco años de exposición (RR, 1,35). Esto apareció mayor con TH combinada en lugar de TH sin oposición y siguió cayendo después de la suspensión de la terapia. El grado de riesgo con cualquier exposición a TH se estimó que era equivalente al impacto de una menopausia tardía (2,3% vs. 2,8% por año respectivamente).

El riesgo confirmado en el WHI y MWS fue de mayor grado con TH combinada y el riesgo estaba en consonancia con el de los estudios reportados como un aumento de hasta dos veces, y los resultados causaron tal preocupación que la prescripción de la TH cayó significativamente en todo el mundo y esto persistió independientemente de estudios posteriores, similares o pequeños, estimando el riesgo aso-

ciado.<sup>4,7</sup> Los investigadores de WHI y MWS enfatizan el uso de riesgos relativos y porcentaje y el cambio en el riesgo, cuya mala interpretación engendró publicidad negativa considerable. Esto podría haber sido evitado presentando los hallazgos usando un riesgo absoluto o un riesgo atribuible en lugar del riesgo relativo.<sup>8</sup>

En conjunto, los estudios clínicos hasta la fecha han demostrado que donde el riesgo se incrementa, se limita a mujeres negras, no parece haber una dosis efecto y no hay efecto aditivo en las mujeres en elevado riesgo personal debido a antecedentes familiares o de alto riesgo por condición fibroquística benigna de los senos.<sup>3,9</sup> En general, con uso hasta cinco años, la exposición a cualquier estrógeno sin oposición (es decir, estrógeno equino conjugado [EEC], estradiol o estriol) es asociada con un riesgo mínimo o sin aumento<sup>5,7</sup> y no parece verse afectado por el tipo de estrógeno o la ruta de administración (exceptuando implantes donde no hay datos clínicos). Algunos estudios sugieren que el riesgo podría aumentarse con el uso a largo plazo (por más de 10 años), pero esto requiere una confirmación adicional.

Para TH combinada, un aumento de riesgo en función de la duración se asocia con preparaciones secuenciales y continuas y aparece elevado, independientemente de la ruta de administración, incluida la administración de progestágeno a través del sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS).<sup>7,9</sup>

Hay algunas pruebas que sugieren que el riesgo puede no ser elevado si la didrogesterona o la progesterona micronizada se utilizan con preferencia a los progestágenos sintéticos en preparados combinados. En mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP), en la cual la TH es efectiva para el manejo de los síntomas vasomotores y probable para disminuir el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular, también previene la osteoporosis y tiene un efecto beneficioso sobre la función cognitiva, se recomienda que la exposición a TH debe contarse a partir de los 50 años y no desde la edad del inicio de la TH (es decir, cuando se diagnostica el IOP).<sup>3,10</sup>

En 2015, el National Institute for Health and Care and Excellence (NICE) publicó su guía de

menopausia (NG23).<sup>11</sup> Esta revisión basada en la evidencia incluyó evaluación de los resultados a corto plazo de la TH, con uso hasta cinco años para el tratamiento de los síntomas menopáusicos con énfasis en resultados del cáncer de mama. Los estudios clínicos elegibles para revisión fueron en su mayoría observacionales y variaron de calidad baja a moderada en el mejor de los casos. De los ensayos aleatorios, solo el estudio WHI fue suficientemente potenciado para su inclusión. En general, los resultados no difieren significativamente de los de evidencia previa y se recomendó basar la discusión de la TH en torno a las siguientes afirmaciones:

1. La TH con solo estrógeno se asocia con ningún o poco cambio en el riesgo.
2. La TH con estrógeno y progestágeno «puede asociarse con un aumento en el riesgo».
3. El riesgo de diagnóstico no es elevado en usuarias anteriores de TH.
4. Cualquier aumento en el riesgo «está relacionado con la duración del tratamiento y se reduce después de suspender la TH».
5. No se encontró ningún aumento significativo en la mortalidad por cáncer de mama. Esto ha sido confirmado posteriormente con un seguimiento a largo plazo del estudio WHI y un metaanálisis de gran tamaño, donde el uso de estrógenos sin oposición o la TH combinada no se asoció con ningún efecto adverso, efecto en todas las causas, mortalidad por cáncer total o cáncer de mama.<sup>12,13</sup>

Una de las fortalezas de la guía es que los hallazgos relacionados con el riesgo de diagnóstico se presentaron utilizando el exceso de riesgo absoluto recomendado para mejorar la experiencia de la paciente en servicios de NHS para adultos<sup>11</sup> Esto nos ilustra en que la mayoría de las mujeres, si están expuestas a la TH, nunca son diagnosticadas con cáncer de mama y son incluso más aparentes y menos sesgadas si el riesgo absoluto es enmarcado, y nos muestra el número de mujeres que podrían ser diagnosticadas y aquellas que no pudieron ser diagnosticadas si se exponen a la TH.

NICE también recomendó que la consejería TH debe ser individualizada, contando con

factores no modificables que determinan el riesgo basal de cáncer la mama y exposición a factores de riesgo modificable de estilo de vida.

Se ha estimado que poco menos de un cuarto de los diagnósticos de cáncer de mama en el Reino Unido pueden ser prevenibles minimizando la exposición al factor de riesgo modificable donde la proporción de cánceres de mama atribuibles a la exposición a la TH se estima que es la misma que la asociada con falta de ejercicio (es decir, 3%) y menos que la de los que se atribuyen al alcohol (6%) o al sobrepeso y obesidad posmenopáusicos (9%)<sup>14</sup>; mientras que la modificaciones de los factor de riesgo, por lo tanto, tendrá beneficio para la población sobre todo en la reducción de diagnóstico de cáncer de mama, y no es posible predecir a nivel individual quién se beneficiará o no, pues como la mayoría de las mujeres que conocen los factores de riesgo conocidos, incluyendo TH, nunca se diagnostican con cáncer de mama durante su vida.

Finalmente, en mujeres en riesgo de cáncer de mama, el riesgo general, la relación de beneficios para ambas TH sin oposición y combinada es favorable con reducciones globales en la mortalidad por todas las causas. Es difícil discutir la TH sin tener en cuenta que un factor de riesgo para una condición de salud puede proteger contra otra.

## **TH en mujeres con alto riesgo basal de cáncer de mama**

En mujeres con riesgo familiar o una condición benigna de alto riesgo de mama (i. e. biopsia probada de atipia epitelial o carcinoma lobular in situ), no se ha demostrado que la exposición a la TH tenga un efecto aditivo sobre el riesgo de diagnóstico.<sup>7,9</sup> Por lo tanto, su impacto absoluto crece a medida que aumenta el riesgo de referencia de la mujer. Aunque se recomienda que el estilo de vida y las alternativas no hormonales se deben utilizar como manejo de primera línea de los síntomas vasomotores en mujeres de alto riesgo, la TH puede ser necesaria para síntomas refractarios graves, los cuales deben ser considerados individualmente después de la discusión del especialista y la paciente.<sup>7,9,11,15</sup> En ausencia de datos, sería difícil justificar el uso de TH para indicaciones distintas del alivio de los síntomas,



donde la terapia de mayor duración está indicada como por ejemplo en la IOP. La excepción a esto son las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, que han sido sometidas a una salpingooforectomía bilateral profiláctica (BSO). Aquí, la terapia de adición con TH (sin oposición o combinado) no se ha demostrado que disminuyan el riesgo- beneficio de BSO profiláctica en el riesgo subsiguiente de diagnóstico de cáncer de mama, aunque los datos clínicos son muy limitados.<sup>7,9</sup> La recomendación actual es que después de BSO profiláctico, la terapia de adición con TH se utiliza hasta la edad de una menopausia natural prevista, después de lo cual se utilizan alternativas no hormonales como primera línea de manejo para el control de los síntomas y la prevención de problemas de salud crónica, por deficiencia de estrógeno.<sup>7,15</sup>

### Uso de la TH después del cáncer de mama

Las mujeres tratadas por cáncer de mama pueden experimentar múltiples síntomas, incluyendo sofocos y atrofia vulvovaginales como consecuencia de una menopausia natural o como un efecto secundario del tratamiento dirigido a reducir la actividad o síntesis de estrógenos. Los síntomas iatrogénicos no son limitados a las mujeres con enfermedades sensibles a las hormonas como supresión ovárica inducida por quimioterapia.

Independientemente del estado del receptor de estrógeno (ER) del tumor primario, la TH con estrógenos sistémica y tópica (vaginal) son los tratamientos más eficaces, pero están contraindicados en mujeres con enfermedad ER positiva. La TH, sin embargo, no puede estar sin riesgo para aquellas con una REs negativa primaria. Aunque hay alta concordancia en el estado del receptor hormonal entre el primer y el segundo cáncer de mama primario, una minoría con RE negativo primario puede presentarse con un cáncer contralateral RE positivo (hasta 30%) y aproximadamente el 8% puede presentar enfermedad metastásica RE positiva.<sup>16,17</sup> Se desconoce si los factores de riesgo del estilo de vida tienen parte en esto. Se ha planteado la hipótesis de que el riesgo no debe aumentarse en mujeres que toman tamoxifeno concurrente debido a la afinidad de unión muy alta para el receptor de estrógeno.

Sin embargo, como los inhibidores de la aromatasas reducen la producción de estrógenos, sería contraintuitivo prescribir hormonas sexuales exógenas concomitantes.<sup>7,9,11</sup>

A pesar de las predicciones teóricas, la evidencia clínica es no concluyente debido al cierre prematuro de los tres ensayos aleatorios de TH en pacientes con cáncer de mama, cuando todos tenían poca empoderamiento. Estos fueron suspendidos cuando el análisis interino de un ensayo mostró un aumento de riesgo de recurrencia. El riesgo general no aumentó después de un análisis provisional de los otros dos ensayos o metaanálisis de los tres (cociente de riesgo [HR] 1,45, intervalo de confianza del 95% [IC] 0,93-2,26).<sup>18</sup> La tibolona, un esteroide sintético con acción estrógena débil y actividad progestágeno y/o la androgénica, se ha utilizado como alternativa de TH para el alivio de los síntomas, pero un gran estudio aleatorizado en pacientes con antecedentes cáncer de mama también se detuvo prematuramente debido a un mayor riesgo de recurrencia (HR 1,40, IC 95% 1,14-1,70).<sup>19</sup>

NICE ha tomado un enfoque pragmático, recomendando estilo de vida y alternativas no hormonales como primera línea de manejo de los síntomas vasomotores.

Hay que reconocer que la TH podría considerarse si los síntomas son refractarios.<sup>11,20</sup> Para mujeres con síntomas debidos a atrofia vulvovaginal, si el tratamiento con hidratantes vaginales no alivia los síntomas, el estrógeno tópico puede ser discutido.<sup>11</sup> En general hay una menor preocupación sobre la absorción sistémica de baja y ultra baja dosis de estrógeno tópico, que es mínima y podría ser aceptable donde la terapia sistémica no lo sería.

No se recomienda TH sistémica ni estrógeno tópico en mujeres que toman un inhibidor de la aromatasas y la prescripción solo debe tener lugar después de discusión entre la paciente, su equipo de salud de atención primaria y el especialista en mamas.

### Resumen

En mujeres con bajo riesgo subyacente de cáncer de mama (es decir, la mayoría de la población):

1. Los beneficios de la TH en el corto plazo (hasta cinco años de uso) para el alivio de los síntomas superarán el potencial daño.
2. El riesgo de diagnóstico de cáncer de mama asociado con la TH es equivalente o inferior al de otros factores de riesgo del estilo de vida para el cáncer de mama.
3. Comunicar el riesgo en términos de exceso de riesgo absoluto minimiza el sesgo y la mala interpretación.
4. El riesgo potencial asociado al diagnóstico de cáncer de mama con TH sin oposición o combinada no debe ser discutido aisladamente de sus beneficios y riesgo a corto y largo plazo.
5. En mujeres en alto riesgo, si se considera el uso de la TH, esta debería ser solo para el manejo de síntomas de deficiencia de estrógenos.

### Declaración de conflicto intereses

El autor no declara conflicto de intereses relevantes.

### Referencias

1. Morris E and Currie H. Informed choice: is it achievable? *Menopause Int* 2011; 17: 115.
2. Makama M, Drukker CA, Rutgers EJT, et al. An association study of established breast cancer reproductive 4 Post Reproductive Health 0(0) and lifestyle risk factors with tumour subtype defined by the prognostic 70-gene expression signature (Mamma PrintVR). *Eur J Cancer* 2017; 75: 5-13.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors for Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis from 51 individual epidemiological studies. *Lancet* 1997; 350: 1047-60.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Womens's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
6. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
7. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24: 728-53.
8. Gigerenzer G. How innumeracy can be exploited. In: *Reckoning with risk 2003; Part III*, 201-210. Penguin Group.
9. Marsden J. NICE guideline – menopause: diagnosis and management. Long-term benefits and risks of HRT (Section 11): breast cancer. *J Post Reprod Health* 2016; 22: 85-91.
10. The British Menopause Society consensus statement on the management of women with premature ovarian insufficiency, 2017, [www.thebms.org.uk](http://www.thebms.org.uk) (accessed 18 January 2019).
11. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause; Clinical Guideline – methods, evidence and recommendations (NG23), 2015, [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23) (accessed 18 January 2019).
12. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and longterm all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 2017; 318: 927-38.
13. Yu X, Zhou S, Wang J, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer* 2017; 24: 643-57.
14. Parkin DM, Boyd L and Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105: S77-S81.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer (CG164), 2013, [www.nice.org.uk/guidance/cg164](http://www.nice.org.uk/guidance/cg164) (accessed 18 January 2019).
16. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor sta-

- tus of contralateral breast cancer. *JNCI* 96; 7: 516-23.
17. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1009.
  18. Marsden J, Morden J, A'Hern R, et al.; on behalf of the UK HRT Trial Management Group. Hormone replacement therapy (HRT) is effective in relieving oestrogen deficiency symptoms (ODS) and improves quality of life in breast cancer patients: the UK randomised HRT trial experience. *Maturitas* 2017; 100:132.
  19. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al.; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135-46.
  20. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE guidelines [NG101], 2018, [www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources](http://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources) (accessed 18 January 2019).

## Tumores anexiales en mujeres menopáusicas: ¿Cirugía o vigilancia?

*Brian T Burgess, DO, PhD, and Frederick R Ueland, MD*

Los tumores ováricos asintomáticos en mujeres menopáusicas no siempre requieren extirpación quirúrgica. Los expertos recomiendan una evaluación inicial con ecografía transvaginal para ayudar a caracterizar el riesgo maligno del tumor. Los tumores de bajo riesgo se pueden controlar con ultrasonido, mientras que los tumores de alto riesgo se deben derivar a un oncólogo ginecológico. Los tumores indeterminados requieren pruebas secundarias con las estrategias descritas en esta Menopausia al Día.

El descubrimiento de un tumor de ovario en una mujer menopáusica puede provocar ansiedad en la mujer y un desafío diagnóstico para el proveedor de atención médica. Se desconoce la verdadera incidencia anual (nueva aparición) y la prevalencia (presente en el primer encuentro) de tumores ováricos en mujeres menopáusicas. Sin embargo, los datos del programa de detección de cáncer de ovario de la Universidad de Kentucky estiman que la incidencia anual y la prevalencia de anomalías ováricas en mujeres posmenopáusicas es de 8,2 y 17,0 respectivamente, por cada 100 mujeres.<sup>1</sup> No todos estos tumores requieren extirpación quirúrgica, y el manejo y los resultados varían significativamente dependiendo de si el tumor ovárico es maligno o benigno.

El diagnóstico diferencial de una masa anexial incluye etiologías tanto ginecológicas como no ginecológicas. El objetivo final de la evaluación diagnóstica es caracterizar la probabilidad de malignidad. La ecografía transvaginal es la prueba inicial preferida porque es asequible, segura, y proporciona información importante sobre el tamaño y la morfología del ovario. Hay varios algoritmos disponibles que pueden mejorar la objetividad de la ecografía ovárica y ayudar a determinar el riesgo maligno de un tumor.

El Primer Informe de Consenso Internacional sobre Masas Anexas<sup>2</sup> hizo estas recomendaciones:

1. La ecografía pélvica debe incluir un abordaje transvaginal con Doppler cuando sea posible.
2. El riesgo de malignidad para los quistes uniloculares asintomáticos es extremadamente bajo, y se recomienda la vigilancia.
3. El reconocimiento de patrones en tiempo real con un ecografista experto es el método más preciso para caracterizar una masa ovárica.
4. Se recomienda el reconocimiento de patrones o un modelo de riesgo basado en la morfología. Los expertos en ecografía pueden identificar masas benignas, como hidrosalpinx, endometrioma y teratoma quístico benigno (quiste dermoide).
5. Una lesión ovárica de aspecto benigno se puede seguir de forma conservadora o, si está indicado, la cirugía puede ser realizada por un ginecólogo general.
6. La ecografía seriada es una estrategia beneficiosa, aunque el intervalo y la duración permanecen bajo investigación.
7. La ecografía seriada se hará más frecuente, con menos intervenciones quirúrgicas.
8. Cuando una anomalía ovárica es indeterminada, las pruebas secundarias pueden incluir ecografía en serie, imágenes de resonancia magnética (IRM), biomarcadores de suero o derivación.

Aunque ninguna característica única de ultrasonido puede diferenciar tumores benignos de tumores malignos, los sistemas de puntuación que incluyen el tamaño y la morfología son valiosos para predecir el potencial maligno de un tumor de ovario.<sup>2-6</sup> En situaciones en las que la evaluación inicial de ultrasonido es indeterminada, se recomienda consultar con un experto en ecografía ginecológica y las pruebas secundarias

con ecografía en serie, tomografía computarizada o resonancia magnética pélvica son útiles.

### **Estrategias de ultrasonido ovárico**

El grupo de análisis internacional de tumores de ovario (IOTA) en Europa ha desarrollado y validado modelos de ultrasonido que evalúan el riesgo de malignidad para una masa anexial, incluidas las reglas simples<sup>4</sup> y la evaluación en el modelo Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa. La Reglas simples predicen malignidad (reglas M) versus benignidad (reglas B) con 95% de sensibilidad y 91% de especificidad; sin embargo, la evaluación no fue concluyente en el 24% de los encuentros, lo que creó un grupo indeterminado en el que se desconocía el riesgo maligno<sup>2,4</sup>. El modelo ADNEX incorpora características ecográficas y clínicas y tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 62% informadas para diferenciar el maligno del benigno.<sup>5</sup> Las estrategias IOTA se basan en un solo encuentro de ultrasonido y aún no se utilizan de forma rutinaria en los Estados Unidos.

El índice de morfología (IM) de la Universidad de Kentucky combina el volumen y la estructura del tumor en una puntuación del índice reproducible que varía de 0 a 10,6. Una puntuación del IM en aumento tiene un aumento lineal y predecible en el riesgo de malignidad ovárica. Los datos de más de 38.000 ecografías categorizaron el riesgo de malignidad según la puntuación de IM como: IM 0 a 3, riesgo muy bajo (<0,5%); IM 4 a 6, riesgo indeterminado (0,5% - 4%); IM 7 a 10, alto riesgo (13% - 33%).

Los tumores asintomáticos con bajo riesgo de malignidad pueden controlarse sin cirugía. Los tumores sintomáticos o de alto riesgo se deben extirpar quirúrgicamente. Los tumores indeterminados requieren una evaluación adicional con pruebas de biomarcadores o imágenes adicionales, preferiblemente ultrasonido en serie.

### **Sonografía seriada**

La ecografía en serie es similar en concepto a una evaluación de biomarcadores séricos

longitudinales. La repetición de la ecografía puede controlar el tamaño de un tumor y los cambios morfológicos, pero la evaluación debe ser objetiva y precisa para medir cualquier cambio.

La tasa de cambio para la puntuación IM se correlaciona con la probabilidad de malignidad de un tumor.<sup>6</sup> Durante la vigilancia ecográfica, los tumores malignos muestran un rápido aumento en la puntuación IM (1 por mes); los tumores benignos tienen una puntuación sin cambios o que aumenta lentamente, y se resuelven.

Los quistes tienen una puntuación decreciente.

Los tumores asintomáticos que no tienen un alto riesgo de malignidad pueden tratarse de manera segura con la vigilancia con ultrasonido.<sup>1,6</sup> El intervalo de vigilancia óptimo está bajo investigación y varía, dependiendo de la puntuación inicial del IM. La primera ecografía de repetición suele ser de 4 a 6 semanas para tumores indeterminados y de 6 a 12 meses para tumores de bajo riesgo. La seguridad y la eficacia del ultrasonido en serie no se informan para algoritmos que no sean el IM de Kentucky.

### **Biomarcadores ováricos en suero**

Muchos biomarcadores de suero están disponibles para controlar la malignidad ovárica, pero cuando se usan antes de la operación, deben ser principalmente un complemento del ultrasonido. El biomarcador sérico más comúnmente solicitado es CA125, pero no está aprobado por la FDA ni se recomienda su uso preoperatorio para determinar el riesgo maligno de un tumor de ovario. Overa,<sup>7</sup> Ova1,<sup>8,9</sup> y ROMA<sup>10</sup> son ensayos de índices multivariados (MIA) aprobados por la FDA para uso preoperatorio en mujeres con una masa anexa en la que se planifica la cirugía. Una mujer con un resultado de «alto riesgo» en las pruebas de MIA debe ser derivada a un oncólogo ginecológico, mientras que la referencia puede no ser necesaria para un resultado de «bajo riesgo». Es importante aclarar que las pruebas de MIA son para determinar quién debe realizar la cirugía, no si la cirugía está indicada. No hay datos publicados sobre el uso en serie de biomarcadores MIA.

## Algoritmo de manejo para tumores ovárico

Un primer paso para evaluar un tumor ovárico es un ultrasonido integral basado en la morfología. La apariencia ecográfica clasifica cada tumor en función del riesgo maligno: bajo (unilocular, septado simple), alto (irregular, mayormente sólido, papilaciones, señal Doppler de color fuerte) o indeterminado.

Incluyendo a mujeres de todas las edades, el 65% de los tumores ováricos tienen una morfología de bajo riesgo.<sup>1-6</sup> La mayoría (> 60%) se resolverá con la ecografía seriada y menos del 1% será maligna. Los tumores ováricos de bajo riesgo no requieren pruebas secundarias y no se recomienda la cirugía en pacientes asintomáticas. Por el contrario, el 10% de los tumores ováricos tienen una apariencia ecográfica de alto riesgo, con una tasa estimada de malignidad del 25%<sup>3, 4,6</sup>; por lo tanto, se recomienda encarecidamente la derivación a un oncólogo ginecológico. El 25% restante de los tumores ováricos son indeterminados y no se pueden clasificar con precisión con un solo ultrasonido<sup>2, 4,6</sup>. Los tumores indeterminados requieren pruebas secundarias, que incluyen biomarcadores de ultrasonido en serie, MRI o suero MIA si ha habido una decisión para la cirugía. La evaluación recomendada y la interpretación clínica son las mismas, independientemente del estado de la menopausia.

## Resumen

Al evaluar el riesgo de malignidad para una masa anexa, realice una ecografía completa utilizando un sistema basado en la morfología. Clasifique el tumor como:

1. Bajo riesgo (65%): septado unilocular, simple.
  - a. Reglas simples: reglas B.Segundo. Puntuación de 0 a 3.  
No hay pruebas secundarias; no se recomienda ninguna referencia.
2. Alto riesgo (10%): proyecciones irregulares, en su mayoría sólidas, papilares, señal Doppler de color fuerte.
  - a. Reglas simples: reglas M.Segundo. IM puntaje de 7 a 10.

No hay pruebas secundarias; consulte a un oncólogo ginecológico.

3. Indeterminado (25%): parcialmente anormalidades, anormalidades pequeñas de la pared.
  - a. Reglas simples: se aplican las reglas B y M o no se aplica ninguna regla.Segundo. Puntuación de IM generalmente 4 a 6.  
Realizar pruebas secundarias:
  - i. Sonografía seriada.
  - ii. Resonancia magnética.
  - iii. Biomarcadores de triaje sérico si se planea una cirugía (Ova1, ROMA, Overa).

## Referencias

1. Pavlik EJ, Ueland FR, Miller RW, et al. Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2013; 122:210-7.
2. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses. *J Ultrasound Med* 2017; 5:849-63.
3. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003; 91:46-50.
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:681-90.
5. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al; International Ovarian Tumor Analysis Group. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014; 349:g5920.
6. Elder JW, Pavlik EJ, Long A, et al. Serial ultrasonic evaluation of ovarian abnormalities with a morphology index. *Gynecol Oncol* 2014; 135:8-12.

7. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 82.e1-82.11.
8. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1289-97.
9. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013; 128:252-9.
10. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112:40-6.

Brian T Burgess, DO, PhD, and Frederick R Ueland, MD  
(Department of Obstetrics and Gynecology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky)

**Conflicto de intereses:** Dr. Burgess y Dr. Ueland no reportan relaciones financieras relevantes.

## Evaluación apropiada del sangrado posmenopáusico

**Steven R Goldstein, MD, FACOG, CCD, NCMP (New York University School of Medicine, New York)**

En la práctica clínica, aunque en último término solo se detectará cáncer entre el 3 y el 7% de las mujeres con sangrado posmenopáusico (SPM), es responsabilidad del médico garantizar que no haya cáncer de endometrio. La evaluación diagnóstica de SPM ha evolucionado enormemente.

El cáncer de endometrio es el tipo más común de cáncer ginecológico en los Estados Unidos. El sangrado vaginal es el signo de presentación en más del 90% de las mujeres posmenopáusicas con carcinoma endometrial.<sup>1</sup> La mayoría de las mujeres posmenopáusicas con sangrado vaginal, experimentan sangrado secundario a cambios atróficos de la vagina o endometrio. Según la edad y los factores de riesgo, entre el 1 y el 14% de las mujeres con SPM tendrán cáncer de endometrio, aunque la mayoría de los estudios sugieren que se encuentran en el rango del 3 al 7%.

### Evaluación histológica

Durante gran parte de la última mitad del siglo XX, la dilatación y el curetaje (D & C) con revisión de la patología fueron la piedra angular del diagnóstico. Ya en 1975, los investigadores se dieron cuenta de que al realizar los procedimientos D & C prehisterectomía, hasta el 50% de la cavidad uterina no mostraba tejido endometrial en estos procedimientos ciegos.<sup>2</sup>

Las cánulas de metal reutilizables conectadas a una máquina de succión permitieron que el muestreo se trasladara al consultorio. En la década de 1980, se introdujeron los dispositivos desechables de succión (Pipelle era el nombre de la marca original) y, como se observó que tenían un rendimiento diagnóstico similar al de las cánulas metálicas y causaban menos molestias a la paciente, se emplearon ampliamente para el muestreo endometrial en los Estados

Unidos. Un estudio ampliamente publicitado de mujeres con carcinoma conocido que utilizaron el dispositivo Pipelle para el muestreo endometrial encontró cáncer en 39 de cada 40 mujeres, lo que demuestra un 97,5% de precisión y resulta en que Pipelle y dispositivos similares se conviertan en el enfoque estándar para el diagnóstico de mujeres con cualquier sangrado uterino anormal, incluida la SPM.<sup>3</sup> Un estudio posterior de 65 mujeres con carcinoma conocido perdió 11 de 65, o el 16%, de los cánceres.<sup>4</sup> Es importante señalar que, al abrir el útero, todos los cánceres que faltaban ocupaban menos de 50% del área superficial de la cavidad endometrial.

Finalmente, en 2012, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés), aunque declaró que una biopsia de endometrio en consultorio representa el procedimiento de primera línea para el muestreo de tejido, reconoció que cuando un cáncer ocupa menos del 50% del área de superficie, puede ser útil el uso de esta técnica de diagnóstico y que una prueba positiva es más precisa para descartar una enfermedad que una prueba negativa para descartarla; «por lo tanto, estas pruebas son solo un punto final cuando revelan cáncer o hiperplasia compleja atípica».<sup>5</sup> Esto representa un cambio importante en la forma en que se debe observar el muestreo del endometrio «ciego».

### Ultrasonido transvaginal

Los informes más tempranos que compararon el ultrasonido transvaginal (UTV) con el muestreo endometrial en mujeres con SPM encontraron consistentemente que un grosor endometrial de 4 a 5 mm o menos excluye de manera confiable el cáncer de endometrio.<sup>6</sup> Desde ese momento, se han realizado varios



estudios multicéntricos confirmatorios. En consecuencia, ACOG en 2009 declaró que cuando el UTV presenta un eco endometrial delgado y distinto de 4 mm o menos, el riesgo de malignidad es de 1 en 917 y, por lo tanto, no se requiere un muestreo endometrial.<sup>7</sup> Por lo tanto, la evaluación inicial de las mujeres con SPM puede comenzar con un UTV, y si es lo suficientemente distintivo y delgado, no es necesario realizar ningún trabajo adicional. De hecho, si se intenta un muestreo endometrial en tales mujeres, a menudo no hay tejido presente, y si está presente, a menudo es insuficiente para la evaluación histológica.<sup>8</sup>

### **Limitaciones de la ecografía transvaginal**

La ecografía transvaginal no muestra adecuadamente la imagen de la cavidad endometrial en todas las mujeres con SPM. Un útero axial, obesidad, miomas coexistentes, adenomiosis o cirugía uterina previa pueden impedir una evaluación endometrial satisfactoria. Si no se identifica adecuadamente un eco endometrial delgado y distinto en una mujer posmenopáusica con sangrado, se debe activar un método alternativo de evaluación. El líquido endometrial, que puede resultar de cambios atróficos o estenosis cervical, puede identificarse cuando se realiza UTV en mujeres con SPM. Cuando está presente, dicho líquido no debe incluirse en la medición del grosor endometrial.

### **Evaluación alternativa**

Cuando es necesaria una evaluación alternativa, es apropiada la sonohisterografía con infusión salina (SHS) o la histeroscopia, preferiblemente en un consultorio. La sonohisterografía de infusión de solución salina consiste en la instilación de una pequeña cantidad de solución salina a través de un catéter especial con guía de ultrasonido. Al distender la cavidad endometrial, la SHS resalta los contenidos endometriales, revelando las causas de la SPM, incluidos los pólipos endometriales, los fibromas intracavitarios (submucosos) y las anomalías endometriales difusas sugestivas de hiperplasia o cáncer. Un sonohisterograma que muestra superficies endometriales uniformemente lisas sin masas intracavitarias proporciona la seguridad

de que no existe patología orgánica. Una alternativa a la SHS implica el uso de nuevos histeroscopios de consultorio desechables que facilitan la visualización endometrial directa en el entorno del consultorio.

### **Mujeres posmenopáusicas sin sangrado**

A medida que el uso de UTV en mujeres posmenopáusicas ha crecido, algunos médicos han extrapolado esta información de manera inapropiada para suponer que un eco endometrial grueso, descubierto incidentalmente, es anormal y requiere investigación. Un estudio prospectivo en una población asintomática no seleccionada de mujeres danesas posmenopáusicas reveló que el 13% tenía un pólipo endometrial benigno en la sonohisterografía<sup>9</sup>. En otro estudio, se realizó histeroscopia quirúrgica en 82 mujeres posmenopáusicas asintomáticas en las que el UTV tenía un eco endometrial grueso sospechoso de ser un pólipo, sin casos de carcinoma endometrial o hiperplasia compleja identificada<sup>10</sup>. Se presentaron complicaciones perioperatorias en el 3,6% de estas mujeres (dos perforaciones, una de intubación difícil).

### **¿Cuál es el riesgo de malignidad en tales casos?**

Un ensayo multicéntrico en Italia extrajo 1.152 pólipos de mujeres posmenopáusicas asintomáticas diagnosticadas por sonohisterografía y reportó un carcinoma de grado 1 en un pólipo, aunque otras tres mujeres tenían una enfermedad maligna de naturaleza focal y parecían polipoides en la sonohisterografía<sup>11</sup>. Por lo tanto, la incidencia general de cualquier cáncer en esta cohorte de mujeres asintomáticas fue de 1 en 288. Un estudio alemán encontró que la supervivencia a 5 años fue similar para los cánceres de endometrio descubiertos de forma incidental y para los tratados dentro de las 8 semanas posteriores a su presentación clínica de hemorragia posmenopáusica.<sup>12</sup> Por consiguiente, cuando el UTV identifica un hallazgo incidental de un eco endometrial de apariencia homogénea superior a 4 mm en una mujer posmenopáusica sin hemorragia, no se indica de forma rutinaria una evaluación adicional. Sin embargo, la evaluación individualizada basada

en las características de la paciente y los factores de riesgo como la obesidad, la diabetes o la hipertensión siempre es apropiada y representa un buen juicio clínico.

A medida que más mujeres se han sometido a una ablación endometrial, los médicos se encuentran con más pacientes menopáusicas con sangrado después de la ablación. Desafortunadamente, la evaluación de estas mujeres puede ser un desafío porque, en algunos casos, la biopsia endometrial adecuada, el sonohisterograma o la histeroscopia no son posibles debido a la cicatrización iatrogénica. No hay datos sobre cómo proceder en tales casos, y la toma de decisiones se realiza caso por caso.

## Conclusiones

Para resumir, la hemorragia posmenopáusica requiere evaluación. Si el UTV revela un eco endometrial distinto y delgado (menor o igual a 4 mm) en mujeres de riesgo promedio, esto representa una evaluación inicial suficiente. Si se realiza una evaluación inicial con un muestreo de endometrio ciego, a menos que el resultado sea positivo (cáncer de endometrio o hiperplasia atípica compleja), la evaluación no está completa. Después de cualquier acercamiento a la evaluación inicial de SPM, si el sangrado persiste, se debe realizar una evaluación alternativa: SHS o histeroscopia, preferiblemente en un entorno de consultorio. Finalmente, un eco endometrial grueso encontrado de manera incidental en una mujer sin sangrado prevalece más de lo que se apreciaba anteriormente y no necesita activar una evaluación adicional, a menos que haya factores de riesgo comórbidos significativos (es decir, obesidad, diabetes o hipertensión).

## Referencias

1. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010; 116:168-76.
2. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975; 45:537-41.
3. Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial

sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77:954-6.

4. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40:553-5.
5. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197-206.
6. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:119-23?
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 114:409-11.
8. Elsandabese D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25:32-4.
9. Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH, Lose G. Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:344-8.
10. Lev-Sagie A, Hamani Y, Imbar T, Hurwitz A, Lavy Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients. *BJOG* 2005; 112:379-81.
11. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:235e1-e6.
12. Gerber B, Krause A, Müller H, et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001; 37:64-71.

**Conflicto de intereses:** El Dr. Goldstein informa que el Consultor de Cooper Surgical y Cook Medical prestó el equipo de Philips.

## La FDA aprueba un nuevo medicamento para la libido baja en las mujeres

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó hoy el medicamento Vyleesi<sup>®</sup> para aumentar la libido en las mujeres.

“Esta es una excelente nueva opción para las mujeres, ya que les brinda un segundo medicamento aprobado por la FDA para el deseo sexual disminuido”, dice JoAnn Pinkerton, MD, profesora de Obstetricia y Ginecología en el Sistema de Salud de la Universidad de Virginia y directora ejecutiva de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS). La única droga en el mercado para este propósito fue aprobada por la agencia en 2015.

Tomada a través de una inyección de *Pushpen* -lápiz prellenado- “al menos 45 minutos antes de la actividad sexual prevista”. Vyleesi<sup>®</sup> está aprobada específicamente para mujeres “que tienen un deseo sexual reducido que causa una angustia marcada”, una afección también conocida como trastorno del deseo sexual hipoactivo generalizado (HSDD). El medicamento también fue aprobado para mujeres premenopáusicas en particular, el grupo estudiado en los ensayos clínicos.

Si bien el anuncio de aprobación dio inicio a comparaciones inmediatas con Viagra<sup>®</sup>, la droga en realidad funciona más como Prozac<sup>®</sup>, dirigiéndose a los receptores en el cerebro que influyen en el deseo. La declaración de la FDA señaló que Vyleesi<sup>®</sup> activa tales “receptores de melanocortina”, pero que el “mecanismo por el cual mejora el deseo sexual y el malestar relacionado es desconocido”. La información de los fabricantes de medicamentos, AMAG Pharmaceuticals, dijo que el medicamento reduce la inhibición y aumenta la “excitación neural”.

La efectividad y la seguridad del fármaco se estudió en dos ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, de 24 semanas, en 1.247 mujeres premenopáusicas con HSDD. La mayoría de los pacientes usaron Vyleesi<sup>®</sup> dos o

tres veces por mes, y aproximadamente el 25 por ciento informó sobre lo que se ha descrito como un aumento “significativo” en su deseo sexual.

Dos grupos de salud de mujeres criticaron la falta de un panel de supervisión para revisar los datos de seguridad de medicamentos de la FDA.

Lauren Streicher, profesora clínica de Obstetricia y Ginecología en la Facultad de Medicina Feinberg de la Northwestern University, dice que limitar a los participantes del estudio a mujeres premenopáusicas fue en gran parte “una cuestión práctica para lograr el estudio a través de los ensayos clínicos”. Ella espera que muchos médicos también receten el medicamento para mujeres posmenopáusicas, tal como lo hicieron con el único medicamento aprobado para la libido baja, Addyi<sup>®</sup> (flibanserina).

Dicho esto, Streicher señala que “con la edad puede haber otros factores que pueden afectar la eficacia o el perfil de efectos secundarios” de Vyleesi<sup>®</sup>, explicando que las mujeres posmenopáusicas con comorbilidades comunes relacionadas con la edad, como enfermedad cardíaca o diabetes, no serán candidatas para el medicamento, que está aprobado específicamente para la libido baja en ausencia de cualquier otro problema médico, así como temas relacionados.

Mi sospecha es que, si usamos el medicamento en una población mayor, “probablemente no funcionará tan bien como lo haría en una población más joven”, señala Streicher. “Habiendo dicho, lo recetaré a las pacientes posmenopáusicas después de hacer una evaluación muy cuidadosa de los factores que podrían afectar su uso”.

A diferencia de la droga anterior Addyi<sup>®</sup>, esta nueva opción no viene con ninguna restricción sobre la combinación con alcohol. Sus efectos secundarios más comunes incluyen náuseas y

vómitos, sofocos, reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza.

En los ensayos clínicos, Vyleesi<sup>R</sup> aumentó la presión arterial después de la inyección, que

generalmente se resolvió en 12 horas. Debido a este efecto, Vyleesi<sup>R</sup> no debe utilizarse en pacientes con hipertensión no controlada o en pacientes con enfermedad cardiovascular.

## La edad de aparición de la menopausia está vinculada a los genes de la madre, según un nuevo estudio

Incluso si la menopausia parece estar muy lejos, todas las que tienen un período, eventualmente pasan por ella. Un nuevo estudio dice que la edad que se tiene cuando comienza la menopausia probablemente esté vinculada a sus genes, y que los factores del estilo de vida también pueden contribuir a la fecha en que terminarán sus períodos. Pueden comenzar tan pronto como a los 30 o principios de los 40, mientras que otras personas no la alcanzarán hasta los 50 o 60 años. Ahora, los investigadores de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) dicen que los genes de la madre no solo están vinculados a cuándo comenzará la menopausia, sino que la genética también puede desempeñar un papel clave en su salud general y longevidad.

Según un comunicado de prensa del estudio, la menopausia generalmente se determina cuando los períodos se han detenido por un año completo; pero ¿la mujer está segura de que no está embarazada? Si bien la edad promedio de la menopausia es de 51 años en los Estados Unidos, según la Clínica Mayo, algunas personas ingresan al proceso mucho más tarde en la vida, mientras que otras ingresan mucho antes. Básicamente, puede ser útil saber cuándo la madre pasó por la menopausia para evaluar cómo se verá su perfil de salud a largo plazo. Si su madre comenzó la menopausia temprano (o tarde), es probable que usted también lo haga, y eso puede afectar su salud en general.

Los hallazgos del estudio se basaron en un metaanálisis de varios estudios previos que relacionan la edad de inicio de la menopausia y la longevidad, según un comunicado de prensa sobre la investigación. Estos estudios encontraron que las personas que pueden quedar embarazadas después de los 40 años tienen cuatro veces más probabilidades que las personas promedio de vivir hasta los 100 años o más. De acuerdo con el comunicado de prensa, los

sujetos del estudio que tenían hijos a los 35 años o más tenían 1,5 veces más probabilidades de vivir más de 100 años.

«Las variantes genéticas asociadas con la menopausia tardía se han asociado con una vida más larga», dijo la doctora JoAnn Pinkerton, directora ejecutiva de NAMS, en el comunicado de prensa. «Aunque la menarquia temprana (cuando comienza su período) y el número total de años reproductivos no se han asociado con un envejecimiento más lento, la menopausia tardía (mayor potencial reproductivo) parece estar asociada con un envejecimiento más lento».

Para una amplia investigación, también se sugiere que los posibles beneficios de la menopausia de inicio tardío sean tan importantes, según informó *The New York Times*, para quienes estén preocupados por los posibles factores de riesgo asociados con la menopausia tardía, como un mayor riesgo de cáncer de ovario, endometrio y cáncer de mama. La menopausia tardía está relacionada con huesos más fuertes, menor riesgo de osteoporosis, menor riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular y una vida más larga en general.

Además de la genética, los factores del estilo de vida también pueden contribuir a la hora de comenzar la menopausia, según un estudio de 2014 en el *Journal of Midlife Health*. La forma en que se maneja el estrés, tomar píldoras anticonceptivas y fumar puede influir sobre cuándo comenzará la menopausia. Y aunque la menopausia puede parecer que faltan años, evaluar su perfil de salud general, incluidos sus hábitos genéticos y de estilo de vida, puede ayudarlo a tomar decisiones informadas sobre la atención médica en los próximos años.

Para las mujeres, la predicción de cuándo llegarán a la menopausia es algo que todas saben. Pero si quieres tener algo de previsión, debes preguntarle a la madre.

Para la mayoría de las mujeres, la menopausia comienza alrededor de los 52 años. Pero para miles de mujeres comienza mucho más tarde, y para algunas, mucho antes. Los investigadores han descubierto que aquellas cuya menopausia comienza más tarde también pueden estar observando una esperanza de vida más larga.

El fumar, la quimioterapia y el peso pueden afectar la edad en que se detienen los períodos mensuales de la mujer.

La historia familiar parece ser el factor más importante, según los investigadores dirigidos por Harold Bae, de la Facultad de Salud Pública y Ciencias Humanas de la Universidad Estatal de Oregón. Si la madre comenzó la menopausia temprano, lo más probable es que usted también lo haga, hallaron los investigadores.

Un análisis de los estudios encontró que las mujeres que podían tener hijos después de los 40 años tenían cuatro veces más probabilidades de vivir hasta 100 años o más. Las mujeres que tenían hijos a los 35 años o más tenían casi dos veces más probabilidades de vivir por encima de los 100.

## La enfermedad cardíaca es una amenaza duradera para las sobrevivientes de cáncer de mama

Las mujeres posmenopáusicas que sobreviven al cáncer de mama pueden tener un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca, según un estudio reciente.

Los problemas cardíacos pueden aparecer más de cinco años después del tratamiento de radiación para el cáncer de mama, y el riesgo adicional persiste hasta 30 años, según investigadores brasileños.

La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en las mujeres mayores.

«La enfermedad cardíaca aparece con mayor frecuencia en mujeres tratadas por cáncer de mama debido a las toxicidades de la quimioterapia, la radioterapia y el uso de inhibidores de la aromataasa, que reducen el estrógeno. Las modificaciones en el estilo de vida saludable para el corazón disminuirán tanto el riesgo de cáncer de mama recurrente como el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca», dijo la Dra. JoAnn Pinkerton, directora ejecutiva de la North American Menopause Society (NAMS).

En este estudio, los investigadores dirigidos por el Dr. Daniel de Araujo Brito Buttros, de la Facultad de Medicina de Botucatu en la Universidad Estatal de Sao Paulo, compararon y eva-

luaron los factores de riesgo de enfermedad cardíaca en 96 sobrevivientes de cáncer de mama posmenopáusicas y 192 mujeres sin cáncer de mama.

Los investigadores encontraron que las sobrevivientes de cáncer eran mucho más propensas a tener síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis, obesidad abdominal y niveles altos de triglicéridos en la sangre. Todos son factores de riesgo importantes para enfermedades del corazón.

El riesgo de muerte relacionada con el corazón entre las sobrevivientes de cáncer de mama fue similar al riesgo de muerte por cáncer de mama en sí.

El estudio fue publicado recientemente en línea en *Menopause*, la revista de NAMS. Los hallazgos sugieren que las mujeres consideran incluir a un cardiólogo en sus decisiones de tratamiento del cáncer.

«Las mujeres deben programar una consulta de cardiología cuando se diagnostica cáncer de mama y continuar con el seguimiento continuo después de que se completen los tratamientos para el cáncer», aconsejó Pinkerton en un comunicado de prensa de la revista.

## La terapia de testosterona puede restaurar la libido de las mujeres, pero todavía hay interrogantes

Aunque la hormona tiene pocos efectos secundarios graves a corto plazo, sus riesgos a largo plazo siguen siendo una caja negra.

En 1998 Elizabeth «Liddy» Dole, esposa del exsenador estadounidense y candidato presidencial Bob Dole, respondió una pregunta inusual durante una conferencia de prensa. Su esposo acababa de decirle al mundo en Larry King Live que estaba en ensayos clínicos para una nueva píldora para la disfunción eréctil conocida como Viagra, llamándola una «gran droga». Al día siguiente, un periodista le preguntó a Liddy Dole, entonces presidente de la Cruz Roja en los Estados Unidos, qué consejo tenía sobre la píldora. Sabía que se avecinaba la pregunta, y se hizo eco de las palabras de su marido, respondiendo audazmente: «Es una gran droga, ¿de acuerdo?»

Ese puede haber sido el único ejemplo de una pregunta a una mujer durante el debut del Viagra. La emocionante información sobre la droga en ese momento se centró casi exclusivamente en el deseo sexual de los hombres durante sus años dorados. Un urólogo en Florida incluso resumió la actitud predominante en una entrevista con el New York Times, diciendo que los hombres mayores «típicamente» todavía estaban interesados en el sexo, pero las mujeres mayores no estaban interesadas, por lo que la nueva píldora super popular de Viagra dejó al hombre «completamente vestido sin ningún lugar a donde ir».

Más de 20 años después, los investigadores están comenzando a separar estos supuestos sobre las mujeres y el deseo sexual. Un equipo informó recientemente que los cerebros de mujeres y hombres muestran respuestas espontáneas y similares ante las señales visuales sexualmente excitantes, desafiando las creencias comunes sobre las diferencias entre los sexos. En el centro de estas convicciones se

encuentra la controvertida idea, propuesta formalmente por Rosemary Basson de la Universidad de Columbia Británica en 2002, de que muchas mujeres pueden no experimentar excitación espontánea y, en cambio, necesitan un poco de persuasión para sentirse amorosas.

Lo que la evidencia realmente muestra, dice Susan Davis, directora del Programa de Investigación de Salud de la Mujer en la Universidad de Monash en Australia, es que las mujeres diagnosticadas con disfunción sexual femenina, o FSD (por sus siglas en inglés), tienden a confirmar la falta de excitación espontánea. Pero las mujeres sin FSD no informan tales problemas, dice ella. La ausencia de deseo no es una faceta inevitable del envejecimiento para las mujeres, dice Davis. Hay un nombre para la condición en la que las mujeres pierden ese impulso e interés espontáneo: trastorno de deseo sexual hipoactivo, una forma de FSD.

Estudios anteriores han sugerido que la testosterona puede ser una terapia efectiva para el bajo deseo sexual en las mujeres, pero los datos sobre otros impactos, como el estado de ánimo y el método óptimo de administración, fueron limitados. Recientemente, Davis y sus colegas publicaron resultados en *Lancet Diabetes & Endocrinology* confirmando que para las mujeres con esta afección, la terapia con testosterona puede ser efectiva. A diferencia del Viagra, no es un tratamiento agudo para superar las dificultades físicas y desencadenar la excitación en el momento, sino más bien un método para restablecer el deseo sexual, dice Davis.

En su amplio análisis de 46 estudios que informaron los resultados de la terapia con testosterona en 8.480 mujeres, el equipo de investigación descubrió que el tratamiento tuvo efectos positivos sobre el deseo y el placer, y también redujo la ansiedad sobre el sexo.



Tanto los hombres como las mujeres producen testosterona de forma natural, pero esta disminuye con la edad en ambos sexos, lo que contribuye a disminuir los impulsos sexuales. No es sorprendente que los efectos del reemplazo de testosterona en las mujeres se hagan eco de los de los hombres. El problema es que debido a que esta terapia y la investigación relacionada están principalmente dirigidas a los hombres, nadie está seguro de cuáles son los riesgos a largo plazo para las mujeres, dice Davis. Los estudios simplemente no se han realizado.

Davis y sus colegas confirmaron que los efectos secundarios a corto plazo de la terapia con testosterona en las mujeres incluyen acné, aumento del crecimiento del cabello y, en algunos casos, un aumento en el colesterol «malo». Pero de manera crucial, descubrieron que el uso de un parche en la piel para administrar testosterona en lugar de la administración oral limita el aumento del colesterol.

Rossella Nappi (que estará en noviembre con nosotros en Cartagena), profesora de obstetricia y ginecología en la Universidad de Pavia de Italia y el Hospital San Matteo asociado, que no participó en el estudio, escribió un editorial que acompaña la publicación de estos nuevos resultados. Ella dice que los hallazgos son definitivos sobre el potencial de la testosterona para revertir el trastorno de deseo sexual hipoactivo, pero señala que los factores psicológicos y sociales también pueden contribuir a disminuir el interés.

Algunos estudios anteriores también habían insinuado que la terapia de testosterona en sí misma podría actuar sobre algunos factores psicológicos. Los médicos a veces recetan testosterona a mujeres fuera de etiqueta debido a los supuestos beneficios para la cognición, el estado de ánimo, la densidad ósea o la fuerza muscular. Pero Davis y su equipo no encontraron efectos de la hormona en ninguna de estas medidas, incluido el estado de ánimo o la sensación de bienestar. «Este es un ejemplo [que demuestra] que la testosterona se está promoviendo para una amplia gama de supuestas indicaciones [para las cuales, mostramos] no puede justificarse actualmente», dice ella.

«El número de mujeres que realmente califican para ello médicamente es bajo», dice Jennifer Gunter, obstetra y ginecóloga en el área de la Bahía de San Francisco, que no participó en el trabajo. «Solo se recomienda para mujeres posmenopáusicas [cuando], no se puede identificar otra causa [de bajo deseo] y se han descartado problemas de relación». Incluso en tales casos, agrega Gunter, es importante decirle a la paciente que no hay datos de seguridad a largo plazo.

Todos parecen estar de acuerdo en que la cuestión de qué hace la terapia de testosterona a largo plazo necesita urgentemente más atención. Una gran preocupación es si esta terapia hormonal aumenta o no el riesgo de cáncer de seno de una mujer, porque los estudios son escasos. «Tengo que decir que no sabemos lo que no sabemos» sobre estos riesgos, dice Nappi. «Realmente no es posible sacar conclusiones finales con los datos que tenemos».

Cuando se le preguntó sobre el mejor enfoque basado en la evidencia para esta terapia, Davis se detuvo un poco, señalando que una publicación debe aparecer en septiembre. Esta «Declaración de posición de consenso global para el uso de testosterona en mujeres» ha sido respaldada por más de una docena de sociedades médicas importantes, dice, y «proporciona recomendaciones muy claras para los profesionales clínicos».

Sin embargo, quedan otras lagunas. Entre los miles de mujeres en los estudios que Davis y sus colegas analizaron, el 95 por ciento eran posmenopáusicas. Solo 226 eran premenopáusicas, y esta población también necesita más atención en términos de terapia con testosterona, dice Davis. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. ha aprobado un par de tratamientos para el bajo deseo sexual en mujeres premenopáusicas. Uno es Vyleesi<sup>R</sup>, que debe inyectarse 45 minutos antes de la actividad sexual esperada, y sus efectos secundarios comunes incluyen náuseas y vómitos. El otro es Addyi<sup>R</sup> (que no se consiguen en Colombia), una píldora que también debe tomarse justo antes de la actividad sexual, pero se advierte a las mujeres que eviten el

alcohol al menos dos horas antes de ingerir el medicamento y en las horas posteriores. Para muchas mujeres, estas terapias actuales, con sus efectos secundarios y advertencias, aún dejan algo que desear.

Scientific American. HEALTH & BIOLOGY,  
July 30, 2019

Emily Willingham

Escritora científica y coautora, junto con Tara Helle, de *El padre Informado: un recurso basado en la ciencia para los primeros cuatro años de su hijo* (Tarcher Perigee, 2016). Ella escribe en la intersección de la investigación del cerebro y la sociedad.

CELEBRACIÓN DE LOS 25 AÑOS DE ASBOG



## INMEMORIAM

### DOCTOR WILLIAM ONATRA HERRERA



El pasado 28 de julio, nuestro Maestro, Amigo y fundador cumplió dos años de haberse reunido con el Señor después de sufrir severos quebrantos de salud.

Hemos querido en su honor transcribir las palabras que el doctor Jaime Urdinola escribiera en el libro de Historia de la Asociación Colombiana de Menopausia, páginas 258 a 261.

#### Doctor William Onatra

“Después de 25 años de que su sueño se convirtiera en realidad, continuamos trabajando con mucho entusiasmo, pasión y dedicación por mejorar la calidad de vida de la mujer madura colombiana.

Su esfuerzo y su sueño han traspasado fronteras y en muchas partes del mundo nos reconocen como una Asociación muy activa.

Con su ejemplo, usted sembró una semilla que ya ha cosechado muchos frutos. Las mujeres colombianas siempre estaremos agradecidas por haber dedicado su vida a trabajar por nuestra salud.

Descanse en paz.”

Dra. Adriana Patricia Camero Lascano  
Presidente  
Asociación Colombiana de Menopausia

#### Sus orígenes

William procedía del eje cafetero, nació en Pereira. Se sentía muy orgulloso de que su padre hubiera sido un músico. Maruja, su madre, se ocupó de él y de sus hermanos, atendiendo con esmerada diligencia la casa familiar.

Su *alma mater* fue la Universidad Nacional de Colombia, donde se graduó como médico y después como ginecólogo y obstetra en el Instituto Materno Infantil de Bogotá.

Otra de sus especializaciones fue la Biología de la Reproducción. Pero su dedicación con tesón y ahínco fue la menopausia, consiguiendo con otros colegas a mediados de los años noventa, la fundación en Bogotá de la Asociación Colombiana de Menopausia, convirtiéndose en su primer presidente.

Fue un investigador nato y numerosas sus publicaciones, tanto en libros como en revistas especializadas. Un dato: Google Scholar - Total de citas: 629, desde 2012: 454. Tanto es así, que a finales de 2016 Colciencias lo reconoció, honrándolo como investigador emérito y distinguido de nuestro país.

William fue una persona admirada y valiosa. Nos queda su inefable recuerdo y su ejemplo para las venideras generaciones.

Por el Doctor Jaime Urdinola Moreno

## 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

33 CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD  
del 27 al 29 de mayo de 2020  
Bilbao, 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

4º CONGRESO INTERNACIONAL DE CLIMATERIO Y MENOPAUSIA  
del 14 al 17 de agosto de 2019  
Guadalajara, (México)

JORNADA INTERNACIONAL DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA  
del 22 al 24 de agosto de 2019  
Lima (Perú)

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

**IV CONGRESO FESNAD 2020**  
del 11 al 13 de marzo de 2020  
Zaragoza, España

**XI CONGRESO NACIONAL DE ACTUALIZACIÓN EN GINECO-OBSTETRICIA  
Y PEDIATRÍA. SIMPOSIO DE CULTURA ALIMENTARIA PARA LA MADRE  
Y EL INFANTE**

del 14 al 20 de septiembre de 2019  
Cuenca y Quito, Ecuador

**JORNADA SOBRE EL MANEJO DE LA MASA ANEXIAL**

18 de septiembre de 2019  
Barcelona, España

**CURSO AVANZADO EN MEDICINA MATERNO FETAL**

del 27 al 29 de septiembre de 2019  
México DC, México