

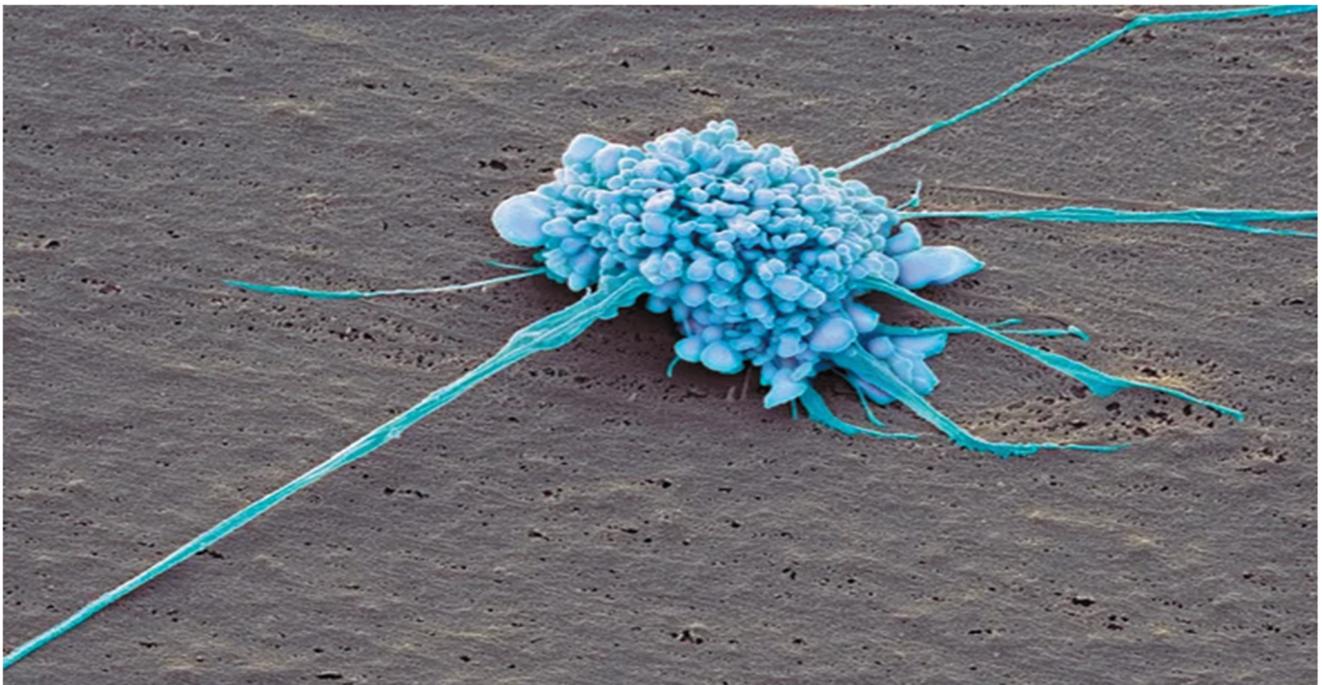


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 25 núm. 3

JULIO-SEPTIEMBRE 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. 3 - Año 2019

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares (Cali)

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

Comité Financiero

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

Comité Científico

Sergio A. Alvernia G.	Ginecólogo	Bucaramanga	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Andrés Calle M.	Ginecólogo	Quito	Camilo Rueda Beltz	Ginecólogo	Bogotá
Pieter Chedraui	Ginecoobstetra	Guayaquil	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Álvaro Cuadros C.	Ginecólogo	Cali	Gabriel Tovar R.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecólogo	Barranquilla	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Juan E. Blümer	Endocrinólogo	Chile
Giuseppe Rosano	Internista	Italia	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	EUA
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	Marco Gambacciani	Ginecólogo endocrino	Italia

Comité Editorial

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

Comité WEB

Dirección, Junta Directiva Nacional

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

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina 103

Teléfonos: 3164633026 - 2853173

Correo electrónico: asomenopausianacional@gmail.com

Página web: www.asomenopausia.com

Bogotá, Colombia

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

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

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

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta
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 Caparroso, MD - Vocal
Frank José Ospina, MD - Vocal

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo Bogotá (2017-2019)

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Vicepresidenta
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 - Vicepresidenta
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 Caparroso, 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 - Presidenta
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 - Presidenta
Dolly Pantoja, MD - Vicepresidenta
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 - Presidenta
Hoover Orlando Canaval Erazo, MD - Vicepresidente
Ana María Arias G., MD - Secretaria
José Ignacio Zúñiga G., MD - Tesorero
Farid Amastha Hissami, MD - Fiscal
Fernando Avila S., MD - Vocal

Armada digital

OPR DIGITAL SAS
Correo electrónico:
carlosmoreno.opr@gmail.com
Bogotá, D. C., Colombia

Revista Colombiana de Menopausia

Indicaciones a los autores

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

CONTENIDO

EDITORIAL

Acerca de la nueva amenaza contra la terapia hormonal menopáusica

Gustavo Gómez Tabares

6

ACTUALIDAD INMEDIATA I

Riesgo de cáncer: metaanálisis individual participante de la evidencia epidemiológica mundial

Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama.

The Lancet, 29 de agosto de 2019

8

ACTUALIDAD INMEDIATA II

NAMS Responde al artículo de Lancet «On timing of HT and breast cancer risk» (Momento de TH y riesgo de cáncer de mama). Posición

Grupo de Colaboración en materia de factores hormonales en el cáncer de mama

10

ACTUALIDAD INMEDIATA III

ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Bogotá, 1 de septiembre de 2019. Comunicado oficial

13

ACTUALIDAD INMEDIATA IV

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) comenta sobre:

«Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: metaanálisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial»

Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama aparecido en The Lancet, 29 de agosto de 2019

15

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Incidencia y factores asociados a la incontinencia urinaria oculta, en mujeres en posmenopausia, con prociencia genital

Incidence and factors associated with hidden urinary incontinence, in postmenopausal women, with genital prociencia

Franklin José Espitia De La Hoz

18

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de Sheehan: Epidemiología, clínica, diagnóstico y manejo

Gustavo Gómez Tabares, Kelly Gutiérrez Sánchez

25

MENOPAUSIA AL DÍA

Síndrome de ovario Poliquístico: ¿aumenta el riesgo cardiometabólico después de la menopausia?

Snigdha Alur-Gupta y Anuja Dokras

33

Uso de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de seno.	
Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Declaración de Recomendación	
US Preventive Services Task Force. USPSTF	37
Manejo clínico del trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo	51
<hr/>	
CONGRESOS	55
<hr/>	

Foto de portada:

Microfotografía electrónica de células madre de médula ósea adulta coloreada.

Aumento: x6000 cuando se imprime 10 centímetros de ancho.

Crédito: Steve Gschmeissner/Science Photo Library

Son múltiples los usos que se está dando a las células madres provenientes de diferentes tejidos. Por ejemplo, estas podrían ser usadas en el contexto de producir un receptor de antígeno quimérico de células T (CAR), células inmunes genéticamente manipuladas que han probado ser una potente arma contra una variedad de cánceres de la sangre. Sci. Am. 2019

Acerca de la nueva amenaza contra la terapia hormonal menopáusica

La terapia hormonal (TH) ha sufrido un camino escabroso a través del tiempo, el cual se inició en los años 70 cuando aparecieron 2 artículos en 2 números seguidos del *New England Journal of Medicine* acerca de la inducción de hiperplasia endometrial en pacientes con útero conservado que tomaban estrógenos equinos conjugados (EEC), con aparición de cáncer de endometrio en algunas de ellas. Fue el primer traspie grave, que se mitigó cuando después aparecieron artículos en los que se demostró la protección contra la hiperplasia endometrial y el cáncer de endometrio con el uso de progestágenos, en ese entonces el acetato de medroxiprogesterona (AMP).

Posteriormente aparecieron los trabajos prospectivos, observacionales, múltiples, entre los que hay que destacar los de la Brigham and Women's Clinic de Massachusetts de Boston con Francine Grodstein, quien estuvo con nosotros en el segundo Congreso Nacional de Menopausia en Cali. En estos últimos se mostró cómo la TH con estrógenos solos y combinados con progestágenos, comparada con el placebo, protegía casi en un 50% de ECV, IM y ACV, aumentaba la densidad mineral ósea y prevenía las fracturas y el cáncer de colon. Esto hizo muy popular la TH entre los médicos y, por lo tanto, en las pacientes.

Con todos estos antecedentes se diseñó el estudio HERS I, Heart Estrogen Progestagen Study, el cual, bajo la premisa de protección cardiovascular de la TH, se diseñó para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular y se realizó en pacientes que habían tenido un episodio previo cardiovascular con el fin de prevenir uno posterior. Este estudio fue prospectivo y aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo, y el promedio de edad fue de 68 años.

Este fue el comienzo de la segunda gran crisis de la TH. El estudio fue suspendido 4 años después. Pues una vez analizado, se advirtió que los dos primeros años hubo un aumento significativo de la mortalidad y la enfermedad cardiovascular en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo; aunque los años 3 y 4 antes de su suspensión fue igual y menor respectivamente.

Una vez suspendido el HERS I, las pacientes podían decidir si querían seguir o suspender la TH; entonces se abrió el estudio HERS II.

Concomitantemente, se estaba desarrollando otro estudio muy grande, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de prevención primaria con los medicamentos usados en el HERS los EEC y el AMP, con dos brazos: uno de estrógenos solos y otro de estrógenos combinados con progestágenos, este último en mujeres con útero. Este es el famoso estudio WHI.

Después de 5 años aproximadamente, el comité de seguridad ordenó suspender el brazo combinado, pues los riesgos relativos de ECV estaban superando significativamente al placebo. Adicionalmente, había un aumento del riesgo relativo de cáncer invasivo de mama comparado con el placebo. Esta fue la continuación de la crisis del HERS y la previa a la crisis definitiva del brazo de estrógenos solos que fue suspendido aproximadamente un año después por un aumento significativo de la mortalidad y el tromboembolismo venoso (TEV). Hay que anotar que los riesgos relativos de ECV y cáncer de mama se redujeron de forma importante, aunque no significativa

estadísticamente en el brazo de estrógenos solos. Y esta fue la crisis debacle que ha atravesado la TH de la cual fue recuperándose después del análisis de los resultados por grupos de edad, apareciendo entonces lo que se llamó la ventana de oportunidad para la TH cuando se dan temprano en la menopausia, o hasta los 10 años de haber comenzado.

Cuando todo parecía definido para la TH -la recuperación de la confianza en la decisión de la forma y periodo en que se debía suministrar- ocurre la última crisis (y tal vez no la última) con la aparición en LANCET de un artículo en el que se reviven las heridas infligidas anteriormente cuando se afirma que un metaanálisis confirma que el uso de la TH aumenta todas las mortalidades, el cáncer de mamas y la ECV.

En este número aparece la posición y la respuesta de asociaciones como ASOMENOPAUSIA , NAMS e IMS, que no están de acuerdo con lo planteado en ese artículo de LANCET y explican muy bien las razones, exponiendo las fallas del análisis de los datos, por las que no consideran válidas las conclusiones.

Como vemos, la TH ha tenido un viacrucis con hasta ahora por lo menos 5 pasos que han sido analizados y explicados porque han sucedido, dejando la convicción de la bondad de la TH cuando se usa de manera adecuada en la paciente adecuada con la dosis y vía de administración apropiadas y, por lo tanto, formulada por el médico que es buen conocedor y, por lo mismo, está convencido de la bondad de su uso.

El que no conoce la historia usualmente muere atropellado por ella, me enseñó uno de mis docentes.

Gustavo Gómez Tabares
Editor en Jefe

Nota del editor. Este es el resumen del artículo publicado en LANCET, 29 de Agosto del 2019 y que generó de inmediato rechazo y posiciones de la IMS, NAMS Y ASOMENOPAUSIA, las cuales se publican a continuación

Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: meta-análisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial

GRUPO DE COLABORACIÓN SOBRE FACTORES HORMONALES EN EL CÁNCER DE MAMA

Resumen

Antecedentes. Hallazgos publicados sobre el riesgo de cáncer de mama asociado con diferentes tipos de terapia hormonal menopáusica (THM) son inconsistentes, con información limitada sobre los efectos a largo plazo. Reunimos la evidencia epidemiológica, publicada y no publicada, sobre estas asociaciones, y se revisó la evidencia aleatoria relevante.

Métodos. Los análisis principales utilizaron datos de participantes individuales de todos los estudios prospectivos elegibles que habían buscado información sobre el tipo y el momento del uso de THM; los análisis principales son de individuos con información completa sobre esta. Los estudios se identificaron buscando en muchas fuentes formales e informales regularmente desde el 1 de enero de 1992 hasta el 1 de enero de 2018.

Las usuarias actuales se incluyeron hasta 5 años (media 1, 4 años) después del último uso de THM informado. Se determinó regresión logística producida por razones de riesgo ajustadas (RR) en que se comparan grupos particulares de usuarias de THM versus nunca usuarias.

Hallazgos. Durante el seguimiento prospectivo, 108.647 mujeres posmenopáusicas desarrollaron cáncer de mama a la edad promedio de 65 años (DE 7); 55.575 (51%) habían usado THM. Entre las mujeres con información completa, la duración media de la THM fue de 10 años (DE 6) en usuarias actuales y 7 años (DE 6) en usuarias anteriores, y la edad media fue de

50 años (DE 5) en la menopausia y 50 años (DE 6) al comienzo de THM.

Todos los tipos de THM, excepto los estrógenos vaginales, se asociaron con un exceso de riesgos de cáncer de mama, que aumentaron de manera constante con la duración del uso y fueron mayores para preparaciones de estrógeno-progestágeno que para las de estrógeno solo. Entre las usuarias actuales, estos riesgos excesivos fueron definitivos, incluso durante los años 1-4, estrógeno-progestágeno RR, 1.60, IC 95% 1.52-1.69; solo con estrógenos RR, 1.17, 1.10-1.26, y fueron dos veces mayores durante los años 5-14 (estrógeno-progestágeno RR, 2.08, IC 2.02-2.15; RR solo con estrógenos RR, 1.33, IC 1.28-1.37). Los riesgos de estrógeno-progestágeno durante los años 5-14 fueron mayores con el uso diario de progestágenos que con uso menos frecuente (RR 2.30, IC 2.21-2.40 vs 1.93, IC 1.84-2.01; heterogeneidad $p < 0.0001$). Para una preparación dada, los RR durante los años 5-14 de uso actual fueron mucho mayores para los tumores positivos para receptores de estrógenos que para los tumores negativos para receptores de estrógenos. Los riesgos fueron similares para las mujeres que comienzan THM a las edades de 40-44, 45-49, 50-54 y 55-59 años, y se atenuaron al comenzar después de los 60 años o por adiposidad (con poco riesgo de THM con estrógenos solos en mujeres obesas). Después de cesar la THM, persistió un cierto exceso de riesgo por más de 10 años; su magnitud dependía de la duración del uso anterior, con poco exceso después de menos de un año de uso de THM.

Interpretación. Si estas asociaciones son en gran medida causales, entonces para las mujeres de peso promedio en los países desarrollados, 5 años de THM, a partir de los 50 años, aumentarían la incidencia de cáncer de mama entre los 50 y 69 años en aproximadamente una de cada 50 usuarias de estrógenos más preparaciones diarias de progestágenos; una de cada 70 usuarias de estrógeno más preparaciones intermitentes de progestágenos, y una de cada 200

usuarias de preparaciones solo de estrógenos. Los excesos correspondientes a partir de 10 años de THM serían aproximadamente el doble.

Financiación de Cancer Research UK y el Medical Research Council.

Published Online August 29, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)

NAMS Responde al artículo de Lancet «On timing of HT and breast cancer risk» (Momento de TH y riesgo de cáncer de mama). Posición

El Grupo de Colaboración en materia de factores hormonales en el cáncer de mama informó sobre los resultados de su estudio publicado en la revista *The Lancet*. El estudio utilizó datos combinados de 58 estudios, 24 de los cuales eran estudios prospectivos de cohorte, utilizando un diseño de casos y controles anidados para examinar el riesgo de cáncer de mama y tener en cuenta factores tales como la edad del primer uso, la duración del uso y el tiempo desde el último uso. Su diseño de casos y controles anidados es similar a un estudio de casos y controles tradicionales en los que el control de la población afectada se selecciona de la misma población de cohorte prospectivo como los casos de cáncer. Este refinamiento del diseño de casos y controles reduce las diferencias de estudio en la población; sin embargo, las limitaciones y los sesgos de este enfoque son similares al diseño tradicional de casos y controles.

Los investigadores compararon las usuarias de estrógeno solo versus las no usuarias y usuarias de estrógeno más progestágeno (continuo o intermitente) versus las no usuarias. Fueron incluidos en el meta-análisis 108.647 casos nuevos de cáncer de mama invasivo (edad media en el momento del diagnóstico, 65 años) que se corresponden con hasta cuatro controles por edad, año de nacimiento y la ubicación geográfica. Los resultados mostraron que los riesgos relativos (RR) fueron mayores para las usuarias de las preparaciones de estrógenos más progestágeno que para el estrógeno solo; fueron mayores en las usuarias corrientes que en las usuarias últimas, y aumentaron con la duración de uso (en las usuarias actuales y pasadas). Para cada tipo de terapia hormonal (TH) existía el riesgo significativo de exceso, incluso durante años 1 a 4 de uso actual (RR, 2,08; 95% intervalo de confianza IC 2,2 a 2,15 para estrógenos

más progestágeno; RR, 1,33; IC 95%, 1,28-1,37 para el estrógeno solo). Los mayores riesgos fueron con 5 a 14 años de uso (RR, 2,08; IC del 95%, 2,1 a 2,15 para estrógeno más progestágeno; RR, 1,33; IC del 95%, 1,28 a 1,37 para el estrógeno solo). Los riesgos durante el año 5 a 14 fueron mayores con el uso diario de progestágenos que cuando son administrados con menos frecuencia (RR, 2,30; IC del 95%, 2,21 a 2,40 vs. RR, 1,93; IC del 95%, 1,84 a 2,01, respectivamente). No se observó exceso de riesgo se observó con el uso de estrógeno vaginal. En usuarias anteriores, los autores informan que el exceso de riesgo persistió durante más de una década después de suspender la TH. El riesgo se atenúa con la adiposidad, y se ve con poco riesgo en las usuarias de estrógenos solo que eran obesas.

¿Cómo se deben interpretar estos resultados?

La mayor parte de las conclusiones de este informe no son nuevas, y estos resultados son asociaciones. Por lo tanto, las conclusiones de causa y efecto no son posibles. Además, los riesgos absolutos son bajos y podrían ser el resultado de sesgo en lugar de cualquier efecto verdadero de la exposición. Además, este informe no habla de riesgo de cáncer de mama asociado con las prácticas de prescripción de TH actuales. Los regímenes de terapia hormonal utilizados en este informe incluyen casos en mujeres que estaban tomando principalmente estrógenos orales, y la mayoría de los casos relacionados con los regímenes combinados de estrógeno y progestágeno utilizando acetato de medroxiprogesterona (AMP) o noretindrona, que ahora se utilizan con poca frecuencia, teniendo en cuenta los efectos adversos conocidos. En los estudios prospectivos incluidos en este informe, la progesterona micronizada se utilizó en 50

casos, por lo que es imposible sacar conclusiones sobre el riesgo asociado con el progestágeno preferido en los Estados Unidos.

Los ensayos aleatorios del WHI todavía proporcionan la mejor estimación del riesgo absoluto de cáncer de mama asociado con el uso de TH. La razón de riesgo (RR) fue de 1,21 (IC 95%, 0,81-1,80) en mujeres de 50 a 59 años en la aleatorización con estrógenos equinos conjugados (EEC) más AMP en comparación con placebo, lo que representa seis casos adicionales de cáncer de mama invasivo por 10.000 personas-año. El RR fue de 0,82 (IC 95%, 0,50-1,34) frente a placebo con EEC solos, lo que representa cinco casos menos de cáncer de mama invasivo por 10.000 personas-año.¹ Las diferencias significativas en el riesgo absoluto de cáncer de mama entre los estudios del WHI y este nuevo informe de The Lancet son preocupantes y pueden estar relacionadas con los posibles sesgos asociados con los estudios epidemiológicos de cáncer de mama.

Los autores especulan que la diferencia en el riesgo asociado con estrógeno solo en este ensayo en comparación con el ensayo WHI de estrógenos solos podría ser el resultado del momento de inicio de la TH siendo más tarde en WHI o debido a enmascaramiento potencial de los tumores relacionados con el aumento de la densidad mamaria y resulta en una disminución de detección mamográfica. Estas explicaciones son problemáticas. El análisis de las mujeres de 50 a 59 años en la aleatorización en el WHI todavía mostraba un menor riesgo de cáncer de mama en los análisis de seguimiento acumulados (RR, 0,76; IC del 95%, 0,52-1,11),¹ y la mortalidad por cáncer de mama asociado con el estrógeno solo² a los 18 años mostró una reducción del 45%, descartando así, esencialmente, un efecto de enmascaramiento. Además, el efecto de la TH sobre la densidad de la mama parece estar relacionado principalmente con el componente progestágeno y no con los estrógenos.^{3,4}

Un hallazgo importante de este estudio es la asociación de un mayor riesgo de cáncer de mama con la obesidad, de manera que esta atenúa el riesgo asociado tanto con estrógeno solo como con el estrógeno con progestágeno. Por lo tanto, los riesgos no parecen ser aditivos

en las mujeres que son obesas. De hecho, el riesgo asociado con la obesidad fue casi el mismo que con peso normal y el uso de estrógeno solo durante 5 años. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama en todo el rango de edad de 20 años, de 50 a 69 años, fue de 6,3% y 7,2% respectivamente para las mujeres que tenían sobrepeso y obesidad que no estaban usando TH. El riesgo de 20 años para las usuarias de estrógeno solo fue del 7,4% y para las usuarias de terapia de estrógeno más progestágeno de 9 a 10%.

Un mensaje relativo en este estudio es el «aumento del riesgo» asociado con el uso de TH en mujeres posmenopáusicas más jóvenes en comparación con las mujeres posmenopáusicas más jóvenes que no están en TH. Se sabe que el riesgo de cáncer de mama se reduce en las mujeres en la menopausia temprana.⁵ Sin embargo, el uso de TH en esta población más joven simplemente «aumenta» el riesgo de cáncer de mama en comparación con sus compañeras premenopáusicas. Es importante tener en cuenta el aumento del riesgo bien establecido para consecuencias adversas a largo plazo asociadas con la menopausia prematura o precoz (incluyendo un mayor riesgo de deterioro cognitivo, demencia, parkinsonismo, osteoporosis, enfermedad de la arteria coronaria y aumento de la mortalidad) y sin TH adecuada dada al menos hasta la edad natural de la menopausia.⁶

¿Qué significa esto en la práctica clínica?

Ahora, más que nunca, el manejo de los síntomas de la menopausia debe ser individualizado, teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas y factores de riesgo de la mujer, así como los objetivos del tratamiento y sus preferencias personales.⁷ El sobrepeso/obesidad es un factor de riesgo importante no solo para el cáncer de mama sino también para las enfermedades cardiovasculares, y los médicos deben aconsejar a estas mujeres con respecto a estrategias de modificación del estilo de vida. El momento de la menopausia es también una consideración importante, con las mujeres en la menopausia prematura/temprana con mayor riesgo de múltiples consecuencias para la salud a largo plazo con efectos adversos potenciales si se evita la TH.

Referencias

1. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. La terapia hormonal para la menopausia y los resultados de salud durante las fases de intervención y poststopping extendida de la Iniciativa de Salud ensayos aleatorios de la Mujer. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
2. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; Los investigadores del WHI. La terapia hormonal de la menopausia y largo plazo por todas las causas y la mortalidad por causas específicas: Health Initiative ensayos aleatorios de la Mujer. *JAMA*. 2017;318(10):927-38.
3. Byrne C, Ursin G, Martin CF, et al. Cambio de densidad mamográfica con la terapia de estrógeno y progestina y el riesgo de cáncer de mama. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9):doi:10.1093/JNCI/djx001.
4. Azam S, Lange T, Huynh S, et al. La terapia hormonal de reemplazo, la densidad mamográfica, y el riesgo de cáncer de mama: un estudio de cohorte. *Cancer Causes Control*. 2018;29(6):495-505.
5. Grupo de Colaboración sobre Factores Hormonales en el Cáncer de Mama. Menarquia, la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: participante meta-análisis individual, incluyendo 118964 mujeres con cáncer de mama a partir de 117 estudios epidemiológicos. *The Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
6. Shuster LT, Grossardt BR, Gostout BS. Ooforectomía bilateral profiláctica pone en peligro la salud a largo plazo. *J Med menopáusica*. 2010;18(4):S1-S8.
7. La NAMS 2017 Panel Asesor Declaración de Posición terapia hormonal. La declaración de posición terapia hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *La menopausia*. 2017;24(7):728-753.

ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Bogotá, 1 de septiembre de 2019

COMUNICADO OFICIAL

La Asociación Colombiana de Menopausia, miembro del CAMS (Consejo de Asociaciones Mundiales de Menopausia afiliadas a la IMS, International Menopause Society), ante la reciente publicación del artículo «Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: meta-análisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial», del Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama, publicado en la revista médica «The Lancet» el 29 de agosto de 2019, se permite comunicar a los profesionales de la salud y a la comunidad, que se acoge el pronunciamiento efectuado por la International Menopause Society (IMS).

¿Existe nueva información de que la terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta sustancialmente el riesgo de cáncer de mama como lo sugiere este artículo?, ¿deberían preocuparse las mujeres?

Este estudio, el cual hace referencia a un meta-análisis epidemiológico de la mayor data acumulada con el uso de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM) y el riesgo de presentar cáncer de mama, debe leerse con mucha precaución, ya que el análisis derivado de sus resultados puede estar descontextualizado, no solo en el tiempo sino también con las poblaciones analizadas, los regímenes de hormonas ya obsoletos utilizados y, lo más importante, las pacientes NO más adecuadas para recibir la THM.

A continuación se exponen los puntos de análisis más relevantes a esta publicación, emitidos por el Comité Ejecutivo y la Junta de la

International Menopause Society, ente rector a nivel mundial en los aspectos académicos y científicos de la Menopausia.

1. Gran parte de la información sobre el riesgo de cáncer de mama y la THM informada en este documento no es nueva. Es importante tener en cuenta que, debido a cuando se recopilaron los datos incluidos en este informe, la mayoría de los regímenes de THM eran diferentes de los recomendados actualmente.
2. Prácticamente toda la información incluida se refiere a formulaciones y dosis de THM que, se sabe, tienen efectos adversos en la mama y que ya no se recomiendan. Específicamente, el uso de los progestágenos acetato de medroxiprogesterona y noretisterona (noretindrona) ahora se desaconseja debido a sus efectos adversos conocidos, pero estos representan casi todos los datos para la terapia combinada de estrógeno-progestágeno incluida en el documento.
3. Hay datos insuficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de los progestágenos más selectivos como la progesterona (tan solo 50 casos incluidos) y la didrogesterona (253 casos incluidos). Además, la mayoría de los casos fueron mujeres que recibieron estrógenos orales.
4. Las mujeres que desarrollaron cáncer de mama (casos) fueron identificadas en los grandes estudios de cohorte prospectivos y luego se combinaron con múltiples controles por caso. Los estudios observacionales incluyen efectos de confusión no cuantificables, para los cuales no se pueden

hacer correcciones; por lo tanto, como en todos los estudios, existen limitaciones.

5. Los autores estimaron que a partir de los 50 años el aumento en el riesgo de cáncer de mama en las pacientes con obesidad no difirió sustancialmente del impacto estimado de la THM de estrógeno solo en el riesgo de cáncer de mama (riesgo a 20 años 7,4% para estrógeno solo, 6,3% para mujeres con sobrepeso que no usan THM y 7,2% para mujeres obesas que no usan THM). Es decir, la obesidad sí es un factor de riesgo mayor para cáncer de mama y la mayor parte de las mujeres analizadas en el estudio cursaban con sobrepeso/obesidad.

Recomendaciones de la IMS

Las mujeres ingresan a la menopausia en un rango de edades, con diversos síntomas y perfi-

les de riesgo para la salud. La Sociedad Internacional de Menopausia aboga por la evaluación integral de las mujeres, incluida la atención a la modificación de los factores de riesgo de enfermedades crónicas como el sobrepeso o la obesidad, cuya importancia se ha destacado en este artículo de Lancet. Los beneficios y riesgos de la THM difieren según el momento de la menopausia, de modo que la individualización de la terapia es esencial. Como las prácticas de prescripción han cambiado significativamente en la última década, se necesita más investigación para determinar el impacto de los regímenes actualmente recomendados.

Doctora Adriana Camero Lascano
Presidente Miembro del Comité de Educación

Doctor Camilo Rueda Beltz
Junta Asociación Colombiana de Menopausia.
Directiva de la IMS

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) comenta sobre: «Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: metaanálisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial».

GRUPO DE COLABORACIÓN SOBRE FACTORES HORMONALES EN EL CÁNCER DE MAMA APARECIDO EN THE LANCET, 29 DE AGOSTO DE 2019

¿Existe nueva información de que la terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta sustancialmente el riesgo de cáncer de seno como lo sugiere este artículo publicado en The Lancet este mes¹ y las mujeres deberían preocuparse?

- Gran parte de la información sobre el riesgo de cáncer de mama y la THM informada en este documento no es nueva, aunque los hallazgos en relación con la terapia con estrógenos únicos difieren de los informados en el ensayo aleatorizado del Women Health Initiative (WHI). Es importante tener en cuenta que, debido a cuando se recopilaron los datos incluidos en este informe, la mayoría de los regímenes de THM eran diferentes de los recomendados actualmente.
- Este documento proporciona un importante mensaje de salud pública sobre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama.
- Los efectos informados de la THM para las mujeres que pasan por la menopausia precoz (antes de los 45 años) deben verse en el contexto de lo que es «normal» para las mujeres de esta edad.
- El riesgo potencial de cáncer de mama es un componente del beneficio: el análisis de riesgo del uso de THM para una mujer individual debe incluir la gravedad de los síntomas y los posibles efectos beneficiosos de la THM en la salud ósea y cardiovascular.

Los ensayos clínicos aleatorizados del WHI contribuyeron sustancialmente a nuestra com-

prensión de los beneficios y riesgos de la THM. Este nuevo artículo informa principalmente los hallazgos de grandes estudios observacionales en los que se reclutaron y siguieron mujeres durante varios años. En estos estudios, el uso de THM, incluida la dosis y la formulación, fue una elección personal, en oposición a los ensayos controlados aleatorios en los que las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a THM o placebo. Las mujeres que desarrollaron cáncer de mama (casos) fueron identificadas en los grandes estudios de cohorte prospectivos y luego se combinaron con múltiples controles por caso. Los autores han tratado de minimizar el sesgo en sus análisis, pero es importante reconocer que los estudios observacionales incluyen efectos de confusión no cuantificables, para los cuales no se pueden hacer correcciones, y por lo tanto, como en todos los estudios, existen limitaciones.

El documento informa riesgos ligeramente mayores para la terapia con estrógenos más progestágenos en comparación con los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorios que han enumerado en su documento¹. También se informa un riesgo de cáncer de mama más pequeño, pero estadísticamente significativo, para el uso de estrógeno solo, mientras que los ensayos aleatorios no informaron un aumento en el riesgo de cáncer de mama con la terapia de estrógeno solo.

Es extremadamente importante tener en cuenta que este documento no nos informa sobre el impacto de las prácticas actuales de prescripción de THM recomendadas sobre el riesgo de cáncer de mama.

La mediana del año de diagnóstico de casos de cáncer de mama en América del Norte (25% de los datos incluidos) fue 1999, y para los estudios europeos, 2007, con uno tan temprano como 1981. Con un uso promedio de 10 años de THM en las usuarias actuales al momento del diagnóstico, y 7 años en usuarias anteriores, gran parte de la exposición a THM precedió a la primera publicación del estudio de Women's Health Initiative, después de lo cual las prácticas de prescripción cambiaron sustancialmente. En consecuencia, prácticamente toda la información incluida se refiere a formulaciones y dosis de THM que se sabe que tienen efectos adversos en las mamas y que ya no se recomiendan. Específicamente, ahora no se aconseja el uso de los progestágenos acetato de medroxiprogesterona y noretisterona (noretindrona) debido a sus efectos adversos conocidos, pero estos representan casi todos los datos para la terapia combinada de estrógeno-progestágeno incluida en el documento. El único análisis de datos de estudios prospectivos de los efectos de diferentes progestágenos proporciona datos inadecuados para sacar conclusiones sobre los efectos de los progestágenos preferidos, la progesterona (50 casos incluidos) y la didrogesterona (253 casos incluidos). Además, la mayoría de los casos fueron mujeres que tomaron estrógenos orales, lo que resulta en niveles altos de la hormona estrona en la sangre, mientras que la terapia transdérmica no². La estrona no solo es el principal estrógeno producido por las mujeres posmenopáusicas, sino que los niveles son más altos en las mujeres con sobrepeso/obesidad, de modo que la estrona puede ser un factor clave que vincula la obesidad con el cáncer de mama.

Un mensaje para llevar a casa de este documento debería ser que la obesidad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama

Los autores estimaron que a partir de los 50 años, el aumento en el riesgo de cáncer de mama con obesidad no difirió sustancialmente del impacto estimado de la THM de estrógeno solo en el riesgo de cáncer de mama (riesgo de cáncer de mama a 20 años 7,4% para estrógeno solo, 6,3% para mujeres con sobrepeso que no usan THM y 7,2% para mujeres obesas que no usan THM). El aumento en el riesgo de cáncer de

mama con la terapia de estrógeno-progestágeno fue del 9 a 10%.

Si la obesidad fuera un medicamento, estaríamos recomendando que las personas no lo usaran.

Teniendo en cuenta la alta proporción de mujeres mayores de 50 años con sobrepeso u obesidad, y el aumento progresivo en la prevalencia de obesidad, este es un mensaje importante de salud pública.

Resultados de la investigación en contexto para mujeres que experimentan menopausia precoz/prematura

Una preocupación particular acerca de la posible interpretación de los hallazgos de este documento se refiere al análisis de las mujeres que comenzaron la THM antes de los 45 años.

El 10% de las mujeres experimentan la menopausia antes de los 45 años. Sin embargo, la «norma» para las mujeres menores de 45 años es ser premenopáusicas. En este estudio, las usuarias de THM menores de 45 años se compararon con mujeres posmenopáusicas menores de 45 años que no usaban THM, mientras que en términos de riesgo de cáncer de mama, el comparador clínicamente significativo sería las mujeres premenopáusicas de la misma edad.

Como los autores de este artículo han informado anteriormente, las mujeres que se vuelven posmenopáusicas antes de los 45 años tienen un riesgo 30% menor de cáncer de mama en comparación con las mujeres que permanecen premenopáusicas hasta los 45 años³. En el documento actual, los autores informan que las mujeres jóvenes posmenopáusicas que usan THM tienen un aumento en el riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres posmenopáusicas jóvenes que no usan THM. Pero lo que no destacan es que, para las mujeres jóvenes, la THM restaura su riesgo de cáncer de mama a aproximadamente lo que hubiera sido si no hubieran pasado por una menopausia precoz. Esto es extremadamente importante, ya que la menopausia antes de los 45 años se asocia con un mayor riesgo de muerte prematura por todas las causas, incluida la muerte prematura por enfermedad cardiovascular⁴, así

como un riesgo sustancialmente mayor de osteoporosis y fractura por fragilidad en la edad adulta. Por lo tanto, la menopausia precoz/prematura es un estado relativo de deficiencia hormonal, y en estas mujeres jóvenes, la THM es una terapia de restauración hormonal.

La edad promedio de la menopausia es de 51,5 años, y la mayoría de las mujeres experimentan la menopausia entre las edades de 45 y 55 años. Las mujeres de 45 a 54 años de edad que son premenopáusicas tienen un mayor riesgo de cáncer de mama que las contrapartes de la misma edad que se han vuelto posmenopáusicas (RR a la edad de 45 a 54 años 1,43, IC 1,33-1,52, $p < 0,001$). Sin embargo, para las mujeres de este grupo de edad que se han vuelto posmenopáusicas, la THM también reduce los riesgos de afecciones como la pérdida ósea, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares en comparación con las mujeres de la misma edad que aún son premenopáusicas. Si se tiene en cuenta el alivio de los síntomas vasomotores, hay mucho que considerar al sopesar la relación beneficio/riesgo para una mujer en particular.

Recomendaciones del IMS

Las mujeres ingresan a la menopausia en un rango de edades, con diversos síntomas y perfiles de riesgo para la salud.

La Sociedad Internacional de Menopausia, IMS, aboga por la evaluación integral de las mujeres, incluida la atención a la modificación de los factores de riesgo de enfermedades cróni-

cas como el sobrepeso o la obesidad, cuya importancia se ha destacado en este artículo de Lancet. Los beneficios y riesgos de la THM difieren según el momento de la menopausia, de modo que la individualización de la terapia es esencial. Como las prácticas de prescripción han cambiado significativamente en la última década, se necesita más investigación para determinar el impacto de los regímenes actualmente recomendados.

Referencias

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019.
2. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8 Suppl 1:3-63.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:1141-51.
4. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R *et al.* Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-76.

Incidencia y factores asociados a la incontinencia urinaria oculta, en mujeres en posmenopausia, con procidencia genital

Incidence and factors associated with hidden urinary incontinence, in postmenopausal women, with genital procidence

FRANKLIN JOSÉ ESPITIA DE LA HOZ*, MD

Resumen

Introducción: el prolapso de los órganos pélvicos es la herniación de estos más allá de las paredes vaginales; se caracteriza por ser una condición común en las mujeres en la posmenopausia. Su presencia puede tener un impacto perjudicial en la imagen corporal y en la sexualidad. El tratamiento requiere importantes recursos sanitarios; el costo anual del cuidado ambulatorio es cercano a los 300 millones de dólares.

Objetivo: evaluar la incidencia y establecer los factores asociados a la incontinencia urinaria oculta en mujeres con procidencia genital.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional prospectivo de corte transversal en una población de mujeres con procidencia genital a las que se les diagnosticó incontinencia urinaria oculta. Se obtuvo información socio-demográfica y de antecedentes personales, se determinó la incidencia de incontinencia urinaria oculta, y se evaluaron los factores asociados al desarrollo de esta última. Se establecieron asociaciones según la naturaleza de las variables.

Resultados: se analizaron 201 mujeres con procidencia genital, de las cuales el 72,13% (n 145) presentaron incontinencia urinaria oculta, el 47,58% era leve; 43,44%, moderada, y 10,34%, severa. El síntoma predominante, en el total de las 201 (100%) pacientes, fue la sensación de bulto vaginal, seguido del dolor pélvico (77,61 %). Al evaluar la asociación entre los factores de riesgo para incontinencia urinaria oculta y la procidencia genital, se observó mayor riesgo en el parto vaginal (OR 8,4; IC 95%: 2,7-21,3), la multiparidad (OR 8,7; IC 95%: 2,1-34,5) y la edad mayor a 60 años (OR 5,4; IC 95%: 1,8-14,7). La nuliparidad (OR 0,31; IC 95%: 0,17-0,59) y la no realización de episiotomía (OR 0,26; IC 95%: 0,08-0,91) resultaron ser un factor protector.

Conclusiones: la incontinencia urinaria oculta es frecuente en mujeres con procidencia genital, estando por encima de las tres cuartas partes de la población estudiada. De acuerdo con este estudio, tiene indicación la realización de procedimientos antiincontinencia, en mujeres sometidas a cirugía por prolapso genital severo.

Palabras clave: incidencia; incontinencia urinaria; prolapso; genitales; mujeres.

* Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada. Máster en Sexología: Educación y asesoramiento sexual. Universidad de Alcalá de Henares. Uroginecología y Cirugía Piso Pélvico/FUCS-Hospital de San José/Unicamp, Brasil. Miembro del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (FACOG). Especialista en Sexología Clínica, Federación Latinoamericana de Sociedades de Sexología y Educación sexual (FLASSES). Servicio de Ginecología y Medicina Materno Fetal, Clínica La Sagrada Familia, Armenia, Quindío, Colombia.

Abstract

Introduction: The prolapse of the pelvic organs is the herniation of the pelvic organs towards or beyond the vaginal walls; It is characterized by being a common condition in postmenopausal women. Their presence can have a detrimental impact on body image and sexuality. The treatment requires important health resources; being the annual cost of ambulatory care, close to 300 million dollars.

Objective: To evaluate the incidence and establish the factors associated with occult urinary incontinence in women with genital prolapse.

Materials and methods: A prospective, cross-sectional, observational study was conducted in a population of women with genital prognosis who were diagnosed with hidden urinary incontinence. Socio-demographic and personal background information was obtained, the incidence of hidden urinary incontinence was determined, and the factors associated with the development of the latter were evaluated. Associations were established according to the nature of the variables.

Results: 201 women with genital prolapse were analyzed, of which 72.13% (n 145) presented hidden urinary incontinence, 47.58% were mild, 43.44% moderate and 10.34% severe. The predominant symptom, in the total of the 201 (100%) patients, was the sensation of a vaginal bulge, followed by pelvic pain (77.61%). When evaluating the association between risk factors for hidden urinary incontinence and genital prolapse, there was an increased risk in vaginal delivery (OR 8.4, 95% CI: 2.7-21.3), multiparity (OR 8.7, 95% CI: 2.1-34.5) and age over 60 years (OR 5.4, 95% CI: 1.8-14.7). The nulliparity (OR 0.31, 95% CI: 0.17-0.59) and non-performance of episiotomy (OR 0.26, 95% CI: 0.08-0.91) were found to be a protective factor.

Conclusions: Hidden urinary incontinence is frequent in women with genital prolapse, being above $\frac{3}{4}$ parts of the population studied. According to this study, it is indicated the performance of anti-incontinence procedures in women undergoing surgery for severe genital prolapse.

Key words: Incidence; Urinary Incontinence; Prolapse; Genitalia; Women.

Introducción

El prolapso genital, en la mujer, es definido como la protrusión de los órganos pélvicos (vejiga, útero, cúpula vaginal y/o recto) en el canal vaginal o hacia fuera de este^{1,2}. En la procidencia genital (prolapso genital severo), la porción más distal que protruye se encuentra a más de 2 cm sobre el largo vaginal total (LVT-2) de acuerdo con lo referido por el sistema de estadificación del prolapso de los órganos pélvicos conocido como POPQ (Pelvic Organ Prolapse Quantification System)¹⁻³.

La prevalencia de la procidencia genital varía entre el 3 y el 6%^{1,4,5}. Los factores de riesgo más destacados son edad mayor, multiparidad, sobrepeso, constipación crónica, levantar cargas pesadas en forma repetitiva, episiotomía,

laceración del esfínter anal, parto instrumentado, neumopatías crónicas (EPOC), tabaquismo, menopausia, raza, y otras de menor incidencia.⁵

La incontinencia urinaria es definida por la Sociedad Internacional de Continencia (ICS, por sus siglas en inglés) como la pérdida involuntaria de orina⁶; su prevalencia en mujeres oscila entre el 13,7 y el 69%^{7,8}.

La aparición concomitante de prolapso de órganos pélvicos e incontinencia urinaria es una afección común en las mujeres, dado que ambas entidades resultan del daño del piso pélvico⁹.

En las mujeres con prolapso grado III o IV (procidencia genital) coexisten el déficit del piso pélvico y del mecanismo de continencia urinaria; sin embargo, subjetivamente podrían parecer continentes, ya que el descenso de la

base de la vejiga puede torcer o comprimir mecánicamente la uretra¹⁰; por lo tanto, la mejor forma de evaluar la existencia de la incontinencia urinaria es mediante la reducción del prolapso, a fin de detectar la incontinencia urinaria oculta, cuya prevalencia varía de manera significativa, entre el 6 y 80%¹¹⁻¹⁴, lo cual es el reflejo de la falta de criterios universales para su diagnóstico.

A sabiendas de que algunos estudios proponen la realización de procedimientos antiincontinencia, en toda mujer que sea sometida a una cirugía por prolapso genital, con independencia del estado de continencia^{15,16}, hemos realizado este estudio para evaluar la incidencia y establecer los factores asociados a la incontinencia urinaria oculta en mujeres con procidencia genital.

Materiales y métodos

Estudio observacional prospectivo de corte transversal, en el que se incluyó una población de mujeres con procidencia genital, a las que se les diagnosticó incontinencia urinaria oculta. Se realizó en la Clínica La Sagrada Familia, una institución privada, de alta complejidad, en la ciudad de Armenia, que atiende población perteneciente al régimen contributivo y subsidiado. El diagnóstico se hizo mediante el sistema POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System)^{1,17}, el cual es un método de medición del prolapso genital, aprobado por la International Continence Society, la American Urogynecologic Society y la Sociedad de Cirujanos Ginecológicos. Las mujeres fueron seleccionadas de la población de adultas con diagnóstico de prolapso genital.

Procedimiento. Para reclutar a las participantes del estudio se solicitó al equipo de auxiliares, que hacen parte del equipo de investigación, hacerles seguimiento a las mujeres diagnosticadas con procidencia genital. Una vez recibida la autorización por parte de la paciente, se le explicaban los objetivos de la investigación y se le invitó a ingresar. A todas las que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y aceptaron participar, se les entregó el consentimiento informado para la firma. A continuación, se recogió información socio-demográfica, antecedente personal y en salud sexual y reproductiva. Sin

excepción, todas las participantes se sometieron a una evaluación clínica meticulosa, que incluyó la historia clínica completa y un examen físico riguroso con inclusión de la prueba del Q-tip test. La evaluación clínica se hizo luego del reposicionamiento del prolapso genital, mediante la utilización de un pesario vaginal ajustado a la medida de la paciente.

Criterios de inclusión

Mujeres con 40 o más años de edad en posmenopausia, con procidencia genital (prolapso grado IV de POP-Q: Pelvic Organ Prolapse Quantification).

Criterios de exclusión

Mujeres con antecedente de cirugía para la corrección de prolapso y/o incontinencia urinaria, uso de terapia de remplazo hormonal, evidencias clínicas de incontinencia de orina en la anamnesis o durante el examen físico sin reducción del prolapso.

Variables medidas. Las variables se dividieron en factores socio-demográficos; antecedentes personales, en salud sexual y reproductiva; estilos de vida, y adicciones. Entre los factores socio-demográficos se evaluaron: edad, nivel educacional, procedencia y religión. Respecto a los estilos de vida se estudió el consumo de tabaco, alcohol o drogas. De las conductas sexuales se evaluaron edad de inicio de la actividad sexual, antecedentes de embarazo adolescente y sintomatología de ingreso a la consulta. Adicionalmente se tomaron en cuenta para el análisis, los factores asociados a la incontinencia urinaria oculta.

Análisis estadístico. En primera instancia se realizó un análisis descriptivo de los datos (se calcularon frecuencias absolutas y relativas de cada variable); para realizar un análisis exploratorio de los factores asociados a incontinencia urinaria oculta, se calculó el odds ratio (OR), y sus intervalos de confianza (IC) al 95 %. Para las variables numéricas se utilizó la prueba de t de Student para grupos independientes. Se aceptó como diferencia significativa un valor de alfa menor o igual a 0,05. El análisis de los datos se realizó en el paquete estadístico Stata v.[®]

Aspectos éticos. El protocolo de la investigación fue aprobado desde el punto de vista ético por la comisión de investigación de la Clínica La Sagrada Familia. Se garantizó la confidencialidad de la información y la privacidad de las participantes.

Resultados

El estudio fue realizado entre del 01 de febrero de 2009 al 31 de enero de 2019. Un total de 348 mujeres fueron invitadas a participar en la investigación; 255 cumplieron con los requisitos de inclusión: de estas un total de 219 aceptaron ingresar al estudio y se perdieron 18 durante el seguimiento (por cambio de domicilio o por teléfono erróneo), por lo que se analizaron los resultados de 201 mujeres. Al final la proporción de mujeres reclutadas fue del 78,82% (n 201/255).

La edad promedio de la población estudiada fue de $67,13 \pm 12,56$ años (rango entre 42 y 84). Eran mayoritariamente obesas, de raza blanca, bachilleres, estrato medio, en unión libre, amas de casa, procedencia urbana, católicas y pertenecientes al régimen de aseguramiento contributivo. Las características socio-demográficas se describen en la tabla 1.

Los antecedentes personales de comorbilidad, más frecuentes, fueron la HTA (34,82%), DM (7,96%), osteoporosis (14,42%), hipotiroidismo (6,46%), artritis reumatoide (2,48%) y trastornos mentales (20,39%).

La edad promedio de la menarquia fue $14,79 \pm 1,53$ años (rango entre 11 y 19). La edad de inicio de la menopausia fue de $50,27 \pm 6,41$ años (rango entre 40 y 51), con una duración media de la menopausia de $10,74 \pm 5,31$ años (rango entre 6 y 21).

La edad promedio del primer parto fue $17,51 \pm 1,46$ años (rango entre 15 y 21). La mediana de la paridad fue de 7 (rango entre 1 y 18). El 35,82% había tenido 6 o más partos. El 32,83% de los partos fueron atendidos por parteras. El 62,18% tenían antecedente de episiotomía. El 6,96% tenían antecedente de parto instrumentado.

El 41,29% refirió más de 20 años de convivencia en pareja. El 68,65% se declararon como

Tabla 1. Características socio-demográficas de las mujeres de Armenia, con prociencia genital e incontinencia urinaria oculta (n=201)

Variables sociodemográficas	
Edad, X±DE años	67,13±12,56
Edad de la pareja, X±DE	71,5±6,8
Peso, X±DE	64,53±11,72
Talla, X±DE	1,57±0,68
IMC, X±DE	26,78± 4,61
Raza	
Blanca, n (%)	63,18
Afrocolombiana, n (%)	28,85
Indígenas, n (%)	7,96
Nivel de escolaridad	
Ningún año cursado, n (%)	7,46
Primaria, n (%)	17,91
Secundaria, n (%)	49,25
Técnica, n (%)	13,43
Profesional, n (%)	11,94
Estrato social	
Bajo, n (%)	12,93
Medio, n (%)	74,12
Alto, n (%)	12,93
Estado civil	
Casadas, n (%)	28,35
Unión libre, n (%)	40,79
Solteras, n (%)	8,95
Viudas, n (%)	7,46
Divorciadas, n (%)	14,92
Adicciones	
Fumadoras, n (%)	31,34
Exfumadoras, n (%)	12,79
Ingesta de alcohol n (%)	53,73
Ocupación	
Amas de casa, n (%)	62,68
Empleadas, n (%)	33,83
Pensionadas, n (%)	3,48
Origen	
Urbana, n (%)	82,58
Rural, n (%)	17,41
Religión	
Católicas, n (%)	85,57
Otras, n (%)	14,42

sexualmente activas. El inicio de las relaciones sexuales más temprano fue a los 12 años de edad y el mayor fue a los 27, con una mediana de 16 años. El 96,01% afirmó que la actividad sexual fue importante en su vida; el 86,06% manifestó que el sexo ya no era fundamental en su vida, añorando no tener coito. Al 76,61% le preocupaba tener relaciones sexuales coitales bajo las circunstancias actuales.

Se encontró que el 72,13% (n 145) de las pacientes presentaban incontinencia urinaria oculta, de las cuales el 47,58% (n 69/145) era leve, el 43,44% (n 63/145) era moderada y el 10,34% (n 15/145) era severa.

El síntoma predominante en el total de las 201 pacientes (100%) fue la sensación de bulto vaginal, presión/pesadez pélvica o protrusión de tejidos desde la vagina, el cual generaba malestar y dolor pélvico (77,61%: derecho en el 55,76% (87/156), izquierdo en el 36,53 % (57/156) y bilateral en el 7,69% (12/156); además presentaron lumbago (64,17%), dispareunia (56,71%), constipación o síntomas urinarios (52,23%) y sangrado o descarga vaginal (47,76%).

En la exploración de la asociación entre los factores de riesgo para incontinencia urinaria

oculta y la prociencia genital, se encontró asociación con el parto vaginal (OR 8,4; IC 95%: 2,7-21,3); multiparidad (OR 8,7; IC 95%: 2,1-34,5) y edad mayor a 60 años (OR 5,4; IC 95%: 1,8-14,7); por otro lado, se encontró que la nuliparidad (OR 0,31; IC 95%: 0,17-0,59) y la no realización de episiotomía (OR 0,26; IC 95%: 0,08-0,91) disminuyen el riesgo de incontinencia urinaria, independientemente de los otros factores (tabla 2).

No levantar cargas pesadas, el bajo peso, ausencia de antecedente de parto instrumentado, la no macrosomía fetal, mostraron asociación estadística de protección.

Discusión

En esta investigación el 72,13% de las participantes presentaron incontinencia urinaria oculta, de las cuales el 47,58% era leve; 43,44%, moderada, y 10,34%, severa. El síntoma predominante en el total (100%) de las mujeres fue la sensación de bulto vaginal, presión/pesadez pélvica o protrusión de tejidos desde la vagina, el cual generaba malestar.

Los factores de riesgo que mostraron asociación de la incontinencia urinaria oculta con la

Tabla 2. Factores asociados con incontinencia urinaria oculta, en mujeres de Armenia, con prociencia genital.

Variable	Desenlace Con IU n=145		Sin IU n=61		OR	IC 95 %		p
	n	%	n	%		L.	L.	
						inferior	superior	
Parto vaginal	37	25,51	4	6,55	8,4	2,7	21,3	0,035
Nuliparidad	13	8,96	2	3,27	0,31	0,17	0,59	0,071
Multiparidad	73	50,34	11	18,03	8,7	2,1	34,5	0,029
No episiotomía	22	15,17	6	9,83	0,26	0,08	0,91	0,083
Edad mayor a 60 años	120	82,75	20	32,78	5,4	1,8	14,7	0,006
Hipoestrogenismo	62	42,75	5	8,19	4,8	1,5	13,8	0,005
Raza blanca	39	26,89	7	11,47	1,82	1,08	3,57	0,001
Presión intraabdominal aumentada crónicamente	26	17,93	3	4,91	2,13	1,2	4,8	0,024

procidencia genital fueron el parto vaginal (OR 8,4; IC 95%: 2,7-21,3); multiparidad (OR 8,7; IC 95%: 2,1-34,5) y la edad mayor a 60 años (OR 5,4; IC 95%: 1,8-14,7); mientras que la nuliparidad (OR 0,31; IC 95%: 0,17-0,59) y la no realización de episiotomía (OR 0,26; IC 95%: 0,08-0,91) disminuyeron el riesgo, independientemente de los otros factores.

Richardson et al.¹⁸ en 1983 concluye, luego de revisar un grupo de pacientes con prolapso genital severo, en las cuales se hicieron evaluaciones urodinámicas, –antes y después de reducir el prolapso con un pesario– que el mecanismo de continencia, en mujeres con prolapso severo, es la obstrucción uretral; por lo tanto, la reducción del prolapso con un pesario puede diferenciar a las pacientes que necesitarán una suspensión de cuello uretro-vesical.

Los resultados de esta investigación son superiores al 27% reportado por Hextall A et al.¹⁹ en Londres, en una población de mujeres cuya edad promedio fue 63,9 años, lo cual puede estar asociado con que contó con la tercera parte de participantes de nuestro estudio, así como con la edad media de las mujeres (59 años, rango entre 34 y 83 años).

En un estudio realizado por Chaikin et al.²⁰, en Nueva York, reportaron que el 58% de las mujeres con prolapso genital presentan incontinencia urinaria, cuando se utilizan estudios urodinámicos después de la reducción del prolapso con un pesario. Lo que es concordante con los resultados de nuestra investigación. Similar a lo publicado por Reena et al.²¹ en Vellore, India, el cual encontró que el 67,9% de las mujeres tenían incontinencia urinaria oculta, en donde las posmenopáusicas tenían el doble de riesgo de desarrollarla.

En una publicación de Ghose et al.²² en la India, se reporta una incidencia de incontinencia urinaria oculta del 7,5%, cifra que representa menos del 10% de lo descrito en nuestra investigación, lo cual puede deberse al efecto de presión generalizada del paquete vaginal usado, ya que no utilizaron el pesario.

La importancia de esta investigación, una vez más, radica en lo expresado por Espitia et al.²³: «la estabilidad y el nivel de acompañamiento con la pareja, el interés por la sexuali-

dad, el equilibrio emocional y el sentirse útil son factores fundamentales en el mantenimiento de una actividad sexual coital frecuente en mujeres con prolapso genital»; es por eso la necesidad de evaluar a estas mujeres en todos los componentes que involucren su calidad de vida.

Esta investigación tiene como fortaleza lo representativo de la muestra, así como la variedad de factores de riesgo analizados. La principal limitación es el hecho de que se realizó en una sola institución del Eje Cafetero, por lo cual la prevalencia no puede extrapolarse a toda la región, además de que no se incluyó en la evaluación de las mujeres el estudio urodinámico, lo cual pudo llevar a sesgos de selección.

Conclusiones

El presente estudio encontró prevalencias altas de incontinencia urinaria oculta en mujeres con procidencia genital, ya que estuvo presente en cerca de las tres cuartas partes de la población estudiada. Según los resultados, se tiene indicación de realizar procedimientos antiincontinencia en mujeres que sean sometidas a cirugía por prolapso genital severo. Estudios similares, realizados a una escala más grande, permitirán esclarecer dicha indicación.

Agradecimientos

A mi maestro el doctor Enrique Patricio Ubertazzi, por sus enseñanzas y por el constante tesón en hacer de la uroginecología la valiosa subespecialidad que es.

Referencias

1. Espitia-De La Hoz FJ. Factores de riesgo asociados con prolapso genital femenino: estudio de casos y controles. *Urol Colomb.* 2015;24:12-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2015.03.003>
2. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1): 10-7.
3. Bland DR, Earle BB, Vitolins MZ, Burke G. Use of the Pelvic Organ Prolapse staging system of the International Continence Society,

- American Urogynecologic Society, and Society of Gynecologic Surgeons in perimenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(6):1324-7; discussion 1327-8.
4. Swift S. Current opinion on the classification and definition of genital tract prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(5):503-7.
 5. Espitia-De La Hoz FJ. Complicaciones del uso del pesario con soporte y sin soporte en el prolapso genital completo. *MÉD UIS.* 2015;28(3):309-15. <https://doi.org/10.18273/Revmed.v28n3-2015005>
 6. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37-49.
 7. Plata M, Bravo-Balado A, Robledo D, Trujillo CG, Caicedo JI, Cataño JG, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in men and women over 18 years old: The Colombian overactive bladder and lower urinary tract symptoms (COBaLT) study. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(1):200-7. DOI: 10.1002/nau.23828
 8. Espitia-de la Hoz F. Evaluación clínica de la incontinencia urinaria en la consulta ginecológica. *Duazary.* 2017;14(2):197-203. DOI: <http://dx.doi.org/10.21676/2389783X.1965>
 9. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25(4):723-46.
 10. Bump RC, Fantl JA, Hurt WG. The mechanism of urinary continence in women with severe uterovaginal prolapse: results of barrier studies. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3 Pt 1):291-5.
 11. Haessler AL, Lin LL, Ho MH, Betson LH, Bhatia NN. Reevaluating occult incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17(5):535-40.
 12. Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN. Prevalence of abnormal urodynamic test results in continent women with severe genitourinary prolapse. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):539-42.
 13. Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG. Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. *J Urol.* 2000;163(2):531-4.
 14. Reena C, Kekre AN, Kekre N. Occult stress incontinence in women with pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;97(1):31-4. DOI: 10.1016/j.ijgo.2006.12.011
 15. Brubaker L, Cundiff GW, Fine P, Nygaard I, Richter HE, Visco AG, et al. Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1557-66. doi: 10.1056/NEJMoa054208
 16. Twiss C, Triaca V, Raz S. Re: Reevaluating occult stress incontinence. *Eur Urol.* 2007;51(3):850-1.
 17. Bump RC. The POP-Q system: two decades of progress and debate. *Int Urogynecol J.* 2014;25(4):441-3. doi: 10.1007/s00192-013-2262-0
 18. Richardson DA, Bent AE, Ostergard DR. The effect of uterovaginal prolapse on urethrovesical pressure dynamics. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):901-5.
 19. Hextall A, Boos K, Cardozo L, Toozs-Hobson P, Anders K, Khullar V. Videocystourethrography with a ring pessary in situ. A clinically useful preoperative investigation for continent women with urogenital prolapse? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998;9(4):205-9.
 20. Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG. Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. *J Urol.* 2000;163(2):531-4.
 21. Reena C, Kekre AN, Kekre N. Occult stress incontinence in women with pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;97(1):31-4.
 22. Ghose S. Study of occult stress urinary incontinence in pelvic organ prolapse. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017; 6(4):1392-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20171397>
 23. Espitia-De La Hoz FJ. Eficacia del reparo de la procidencia genital completa en la recuperación de la sexualidad de las mujeres intervenidas quirúrgicamente. *Rev Col Menop.* 2018;24(4):7-18.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Síndrome de Sheehan: Epidemiología, clínica, diagnóstico y manejo

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, KELLY GUTIÉRREZ**

Introducción

El síndrome de Sheehan es la necrosis de la glándula pituitaria, secundario a una hemorragia posparto; genera hipopituitarismo o disminución/ausencia de las hormonas secretadas por esta glándula¹, lo cual sucede por el vasoespasmo, la trombosis y la isquemia de las arterias hipofisarias². Se han descrito diferentes grados de disfunción de dicha glándula, la cual es una de las causas más comunes de hipopituitarismo en los países en vía de desarrollo, y muy rara en países desarrollados.

Historia

En 1913, Glinsky publicó el primer reporte de una paciente con necrosis de la glándula pituitaria en el puerperio que experimentó una hemorragia posparto masiva, y murió 9 días después por sepsis tardía³. En 1914 Simmonds reportó una mujer puerpera que presentó sepsis y murió al quinto día; la autopsia reveló atrofia de la glándula pituitaria⁴. Posteriormente, en 1937, Harold Sheehan, patólogo del hospital de maternidad de Glasgow, realizó una serie de autopsias en mujeres que morían en el parto o puerperio tardío; de estas, 12 de 76 presentaban una destrucción extensiva de la adenohipofisis teniendo en común hemorragia posparto; histológicamente se aprecia con fibrosis y tejido intacto, interpretando que esto era consecuencia de espasmo o trombosis; en su momento se denominó síndrome de Sheehan⁵.

Sheehan, basado en autopsias, se dedicó a estudiar la historia natural de esta patología caracterizando anatómica e histológicamente la glándula pituitaria así como el hipopituitarismo secundario subsecuente. Posteriormente la des-

cripción de dicho síndrome la publicó en textos en 1982⁵.

Epidemiología

Cada vez es menos común en obstetricia la presencia de hemorragia posparto; se estima que ocurre en un 3% a 4% según datos de la OMS⁶; además el síndrome de Sheehan se presenta en regiones con poca accesibilidad a servicios de salud o aumento de partos en casa.

La incidencia del panhipopituitarismo publicada en un estudio en España mostró que se presentaban 46 casos por cada 100.000 personas, 61% por tumores y solo una fracción del 6% por el síndrome de Sheehan⁷. Un estudio retrospectivo en Kashmir, en la India, estimó una prevalencia del 3,1% de esta patología⁸. En países en vía de desarrollo se estima que puede encontrarse en 5 de cada 100.000 nacimientos⁹. En estudios más recientes, en el 2013, en una población de 405.218 pacientes seguidos por un periodo de 10 años, no se encontraron casos de síndrome de Sheehan, lo cual se explica probablemente por la mejoría de la atención en salud¹⁰.

Por lo tanto, saber con exactitud su incidencia y prevalencia resulta difícil dado que el diagnóstico generalmente es tardío; estudios reportan que se pueden demorar desde 1 hasta 33 años para realizar dicho diagnóstico; esto se debe a la poca práctica del personal de salud para analizar el síndrome de Sheehan y a la aparición escalonada de los síntomas de acuerdo a la manifestación de las células hipofisarias afectadas.

* Profesor Titular y Distinguido. Universidad del Valle, Departamento de OB-GIN, Sección Endocrinología Reproductiva.

** Residente Universidad del Valle Departamento de OB-GIN. Rotante por Endocrinología Reproductiva.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el embarazo, debido a los cambios fisiológicos de la glándula pituitaria en la gestación cuando al aumentar de tamaño se torna vulnerable a procesos isquémicos. La pérdida sanguínea en una mujer no embarazada no causa hipopituitarismo, lo que vuelve al embarazo un factor de riesgo predictivo para sufrir de esta patología¹¹. Sin embargo es difícil predecir qué mujeres presentarán hemorra-

gia posparto, pues la mayoría de estas pueden no tener otros factores de riesgo más comunes como la multiparidad, polihidramnios, corioamnionitis, embarazos gemelares, inducción de parto, parto instrumentado, entre otros¹².

Se han encontrado, otros factores predisponentes como aumento del tamaño de la glándula y una silla turca pequeña, lo cual generará una restricción en el flujo sanguíneo, así como anomalías de la coagulación (congénitas o adquiridas)¹³.

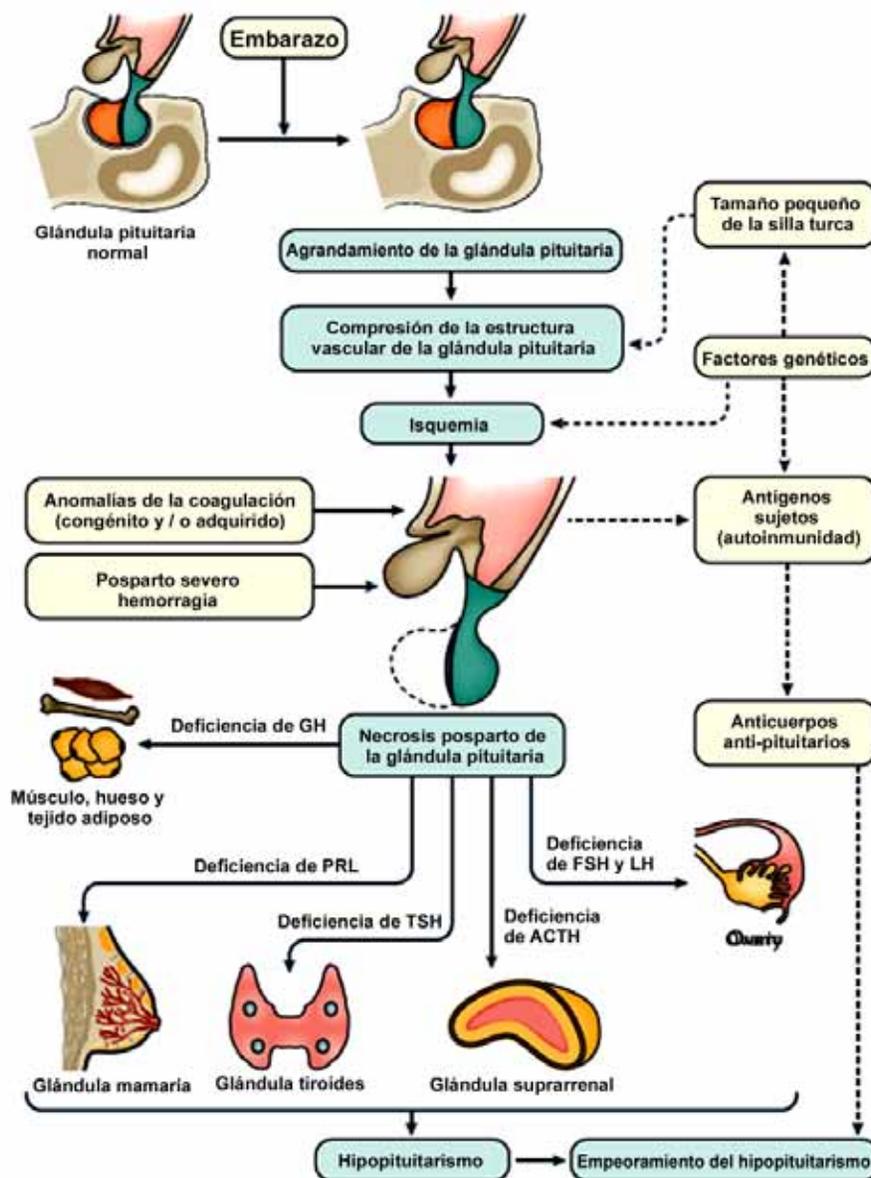


Figura 1. Fisiopatología de hipofisis en el embarazo y su afectación en el síndrome de Sheehan¹⁶.

Mecanismos fisiopatológicos

Anatomía de la glándula pituitaria

La glándula pituitaria se perfunde a través de las arterias hipofisarias superiores e inferiores¹⁴. El infundíbulo, la eminencia media y la pars tuberalis es irrigada por la arteria hipofisaria superior, y el lóbulo posterior por la arteria hipofisaria inferior. La pars distalis recibe flujo venoso del lóbulo posterior de la glándula pituitaria por los vasos portales; esta ruta suma el 30% del flujo sanguíneo del lóbulo anterior de la glándula pituitaria¹⁵.

Las hormonas de la adenohipofisis son controladas por factores principalmente estimuladores e inhibitorios (GH y PRL) secretados por el hipotálamo. En el lóbulo anterior encontramos hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona foliculo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora de tiroides (TSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y en el lóbulo posterior, vasopresina y oxitocina¹⁶.

Durante el embarazo ocurre un aumento del tamaño de la glándula, aproximadamente en un 45% en el primer trimestre hasta un 120 a 136% cerca del término; el tamaño normal es de 4 a 8 mm y en el embarazo alcanza de 10 a 12 mm, debido a que tiene que suplir las demandas hormonales durante el estado de gestación como por ejemplo aumento de los lactotopos. El aumento de volumen la torna vulnerable a los cambios de flujo sanguíneo por aumento de demanda¹⁷.

Fisiopatología

Secundario al sagrado excesivo y baja tensional el paso inicial es la necrosis del lóbulo anterior por infarto o arresto de flujo sanguíneo, siendo muy raro el daño en el lóbulo posterior¹⁸. Debido al choque hipovolémico se produce un vasoespasmo y trombosis con agregación plaquetaria que genera un daño en las células endoteliales. Si ocurre un daño mayor del 70% se puede presentar incluso panhipopituitarismo¹⁹. Posterior a esto ocurre una disfunción progresiva de la glándula, lo cual hace pensar que pueden existir factores contribuyentes, tales como un proceso autoinmune concomitante.

La glándula pituitaria sufre una isquemia que produce necrosis; entonces se encuentra sangre coagulada y células inflamatorias, y en las zonas necróticas hay ausencia total de hormonas; en la fase crónica se forma fibrosis, tornándose la glándula hipotrófica²⁰. El 90% ocurrirá en el lóbulo anterior.

Las hormonas afectadas más frecuentemente y casi en orden cronológico son la prolactina (90-100%) y la GH, mientras otras hormonas, como ACTH y por consiguiente cortisol, las gonadotropinas y la hormona tirotrópica, se ven afectadas en menos pacientes (50-100%) y la deficiencia aparece tardíamente, a veces más de 5 años después del evento hemorrágico³⁵.

Manifestaciones clínicas

Lo más importante es investigar sobre la historia obstétrica; el síntoma inicial es en el posparto inmediato en pacientes que presentaron hemorragia posparto importante¹².

La amenorrea posparto y la agalactia son los síntomas iniciales tempranos. Posteriormente hay signos y síntomas de hipopituitarismo, tales como, dificultad para lactar, disminución del vello púbico y axilar, hipoglicemia, cambios cognitivos, astenia y diabetes insípida¹⁶. Como se dijo anteriormente las hormonas más afectadas son principalmente la GH y PRL (90%), y no tan común y tardía la alteración de TSH y ACTH (50%)²¹.

Pueden existir formas más severas como crisis adrenal, colapso circulatorio, mixedema e hiponatremia. Las alteraciones hematológicas también son comunes, encontrándose anemia normocítica normocrómica, pancitopenia y deficiencia del factor VIII²².

Es una enfermedad progresiva por lo tanto muchas pacientes presentan síntomas poco específicos, generando demoras en el diagnóstico. Pacientes con historia de falla en la lactancia, alteración de ciclos menstruales, síntomas de hipotiroidismo o insuficiencia adrenal e involución de caracteres sexuales deben hacer sospechar sobre el síndrome de Sheehan¹⁶. La tabla 1 muestra la prevalencia clínica de estos síntomas en tres estudios.

Al examen físico se puede encontrar vello axilar y púbico disminuido, atrofia mamaria,

Tabla 1. Resumen de las características clínicas del síndrome de Sheehan en 3 cohortes publicadas.

	Banzal y Ayoola ²⁴	Sert y al ²⁵	Dökmetaş et al ³⁹
Número pacientes (n)	30	28	20
Edad media al diagnóstico (años)	38.5±9.5	48.2±10.5	60.2±3.4
Fracaso al lactato (%)	100	93	70
Amenorrea (%)	100	86	100
Hipotiroidismo secundario (%)	97	100	90
Nivel bajo de prolactina (%)	93	NR	100
Insuficiencia suprarrenal secundaria (%)	90	100	55
Diabetes insípida (%)	3	0	0
Deficiencia de la hormona del crecimiento (%)	NR	100	100
Tiempo transcurrido entre el parto incitante y el diagnóstico (años)	<5 (33%) 6-10 (40%) >10 (27%)	13.9±6.1	26.8±2.5

NR, no informado.

arrugas alrededor de la boca y ojos como signos prematuros de vejez, sequedad en la piel, bradicardia y caída del cabello². La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común (21 a 59%); el síndrome de Sheehan se considera la segunda causa más común de hipoglucemia asociada a coma después de la diabetes mellitus, como también puede encontrarse hipotiroidismo²³.

Diagnóstico

Criterios clásicos²⁴:

1. Historia de hemorragia posparto
2. Choque severo con transfusión sanguínea
3. Ausencia de lactancia
4. Alteración menstrual (amenorrea)
5. Hipopituitarismo parcial o total
6. Silla turca vacía total o parcialmente detectada al TAC o RMN

El déficit temprano y crítico de la prolactina explica el fallo en la lactancia, y este es el síntoma más frecuente y característico. Las gonadotropinas

no están afectadas en muchas ocasiones, y hay casos de síndrome de Sheehan que mantienen ciclos menstruales regulares, e incluso algunos con embarazos espontáneos.

La presentación del síndrome de Sheehan puede ser aguda o crónica. En las formas agudas los datos clínicos incluyen signos de insuficiencia adrenocortical^{2, 7, 8} como hipotensión, hipotermia, taquicardia, hipoglucemia, hiponatremia, náuseas y vómitos. En las formas graves puede ocurrir colapso circulatorio, hiponatremia severa, diabetes insípida central, fallo cardíaco congestivo, e incluso psicosis. En las formas crónicas, o de presentación tardía, los síntomas son más variables: amenorrea, esterilidad y disminución del vello axilar y púbico por déficit de gonadotropinas; astenia, debilidad, fatiga y pérdida de masa muscular por déficit de tiroxina y GH; hipoglucemia, intolerancia al frío y envejecimiento prematuro.

Exámenes de laboratorio

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente y se observa entre un 33 y 69% de los casos⁷; en algunos casos clínicos presenta-

dos esta era la única alteración inicial. Puede ocurrir tanto en las formas agudas como en las crónicas. Su causa también es multifactorial y se relaciona con hipovolemia, hipotiroidismo, bajos niveles de cortisol y el desarrollo de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

El potasio no se altera en este síndrome porque la producción de aldosterona es parcialmente independiente de la hipófisis.

También encontrarse alteraciones hematólogicas como anemia, que es la más frecuente; y se han descrito también casos de pancitopenia y alteraciones en la coagulación³⁶.

Es importante resaltar que la estimulación de ACTH puede ser normal los primeros meses, ya que la corteza adrenal aún no se ha atrofiado²⁵, y los niveles de FSH y LH pueden encontrarse normales. Los niveles de T3 y T4 libre pueden estar disminuidos con TSH normales (hipotiroidismo subclínico); cuando se administra TRH hay falla para aumentar los niveles de TSH o PRL en pacientes con síndrome de Sheehan²⁶, lo que sugiere que el hipotálamo está funcionando normal. Como se mencionó anteriormente, el trastorno hidroelectrolítico más común es la hiponatremia, pero puede haber hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. La explicación para la hiponatremia no se sabe con exactitud, pero se cree que es por un aumento de la ADH, como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco¹⁶.

Imagenología

La RMN es la técnica imagenológica preferida para el diagnóstico diferencial; sin embargo, puede usarse la TAC. En la imagen se encuentra una glándula pituitaria agrandada con un infarto a nivel central; en el síndrome más avanzado se presenta una atrofia progresiva, hasta finalmente encontrar una silla turca vacía característica del síndrome de Sheehan¹⁶.

Se ha demostrado que hasta un 70% de las pacientes con Sheehan presentan una imagen de silla turca vacía, y el 30%, una imagen de vacío parcial. Cabe aclarar que encontrar silla

turca parcialmente vacía no se relaciona con panhipopituitarismo; es decir, se puede tener una silla turca totalmente vacía con hipopituitarismo parcial o viceversa¹.

Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento es reponer el déficit hormonal, incluso antes de tener una confirmación diagnóstica. La primera causa de mortalidad en el síndrome de Sheehan es la insuficiencia adrenal.

Como se dijo anteriormente, se trata de un hipopituitarismo; es decir que el tratamiento será reemplazar el déficit de estas hormonas; sin embargo, debe tenerse en cuenta los efectos secundarios.

Si se sospecha de insuficiencia adrenal, el tratamiento con glucocorticoides se debe iniciar inmediatamente; la dosis se debe administrar de acuerdo con la clínica del paciente; esta terapia se logra con un glucocorticoide como hidrocortisona, prednisona, prednisolona o dexametasona²⁷. En situaciones de estrés, como una infección o una intervención quirúrgica, se recomienda administrar altas dosis de corticosteroides de modo profiláctico. Deben monitorizarse los efectos adversos tales como osteoporosis, hiperglicemia y ganancia excesiva de peso. El reemplazo de hormona tiroidea es otro parámetro a tener en cuenta; esto dependerá de los niveles de T4 libre más que de TSH; sin embargo, esta no debe iniciarse antes que la terapia con glucocorticoides, para evitar una crisis adrenal²⁸.

Las pacientes con síndrome de Sheehan presentan menopausia hipogonadal; y debe hacerse el reemplazo hormonal a menos que exista una contraindicación¹⁶; se sugiere iniciar con dosis de estrógenos altas, diferentes a las de las mujeres con menopausia natural o por otras causas²⁹.

Respecto al reemplazo de hormona del crecimiento, se debe valorar el riesgo-beneficio; se recomienda si existe el déficit de tres o más hormonas³⁰ o si se hace el diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento del adulto con distrofia muscular, falta de fuerza y trastorno de lípidos y deposición de grasa. Debe iniciarse en dosis bajas y evaluar de acuerdo con la respuesta clínica y niveles de IGF-1 cada 4 a 8 semanas³¹. Un estudio prospectivo demostró mejoría en el perfil

lipídico, luego de una valoración cognitiva a los 6 meses en pacientes con deficiencias severas³². En resumen, el principal objetivo del tratamiento es reponer el déficit hormonal, incluso antes de tener una confirmación diagnóstica.

La primera causa de mortalidad en el síndrome de Sheehan es la insuficiencia adrenal⁸. Habitualmente se trata primero el déficit adrenal y posteriormente el déficit de hormona tiroidea, puesto que la tiroxina actúa aumentando el metabolismo en general. Iniciaremos el tratamiento con hidrocortisona (15-25 mg/día en 2 a 3 dosis)³⁷; también se puede realizar tratamiento sustitutivo con prednisona o dexametasona; pero estos son fármacos con una vida media más larga, lo cual puede favorecer un sobretratamiento. En situaciones de estrés, como una infección o una intervención quirúrgica, se recomienda administrar altas dosis de corticosteroides de modo profiláctico⁵. La reposición con mineralocorticoides no es necesaria porque el sistema renina-angiotensina-aldosterona no se ve muy afectado en el síndrome de Sheehan.³⁷ Si los niveles de tiroxina son bajos, hay que realizar tratamiento sustitutivo. El objetivo es mantener los valores de tiroxina por encima del rango alto de la normalidad.³⁸ La reposición de GH se debe considerar en pacientes con valores bajos, pero el beneficio del tratamiento todavía no está aclarado. La dosis de GH debe establecerse de modo individual⁵. El déficit hormonal es frecuente que sea transitorio y que con el tiempo se produzca una recuperación parcial o total de la función glandular. Una vez resuelto el proceso agudo, según la evolución y de forma ambulatoria se puede plantear la suspensión de la medicación y valorar la competencia de los ejes corticotropo y tirotrópico con test dinámicos.

Embarazo

Estas pacientes presentan un hipogonadismo; es decir, su ciclo ovulatorio se encontrará alterado, por lo que se precisa iniciar inductores de ovulación; sin embargo, se han descrito pacientes que logran embarazos espontáneos³³. Se han descritos varios embarazos en pacientes con diagnóstico de síndrome de Sheehan parcial después de un episodio de sangrado con shock hipovolémico. Esto es importante porque también se han descrito en estas pacientes muertes

en o después del parto/cesárea por panhipopituitarismo no detectado³⁴. En estas pacientes es necesaria una monitorización estricta para el ajuste de glucocorticoides debido al aumento de su demanda por su estado de gestación; por la similitud de la estructura bioquímica de TSH y HCG ocurre un aumento de la síntesis de hormona tiroidea, aumento de los requerimientos de T4, por lo que los requerimientos del fármaco aumentarán en un 30%¹⁶. Respecto a la GH, esta se suspende durante el embarazo, usualmente por la producción de dicha hormona en placenta así como el uso de esteroides exógenos²⁹.

Referencias

1. Halit Diri, Zuleyha Karaca, Fatih Tanriverdi, Kursad Unluhizarci, Fahrettin Kelestimur. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine* 2015.
2. Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;15(Supplement 3).
3. Glinsky LZ. Kazuistykizmiyan anatomopatologic znych w przysada mozgowej. *Przegl Lek* 1913;52:13-4.
4. Simmonds M. Uber hypophysisschwund mit todlichem ausgang. *Dtsch Med Wochenschr* 1914;40:322-3.
5. Sheehan H. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact* 1937;45:189-214.
6. WHO, recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage; December 2018.
7. Regal, M., Paramo, C., Sierra, S. M. & Garcia? Mayor, R. V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2001;55:735-40.
8. Zargar AH, et al. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril* 2005;84:523-28.
9. Schury MP, Adigun R. Sheehan syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2017.
10. FernandezRodriguez, E. et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2013;78:278-84.

11. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine* 2016;51:22-31.
12. Brittany E. Gaspar. Diagnosis and treatment challenges of Sheehan's syndrome. *Front Womens Health*, 2018.
13. Bakiri F, Bendib SE, Maoui R, Bendib A, & Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991;14:193-96.
14. Page RB. Pituitary blood flow. *Am J Physiol* 1982;243(6):E427-E442.
15. Rolih CA, Ober, KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993;22(2):291-302.
16. Züleyha Karaca Bashir A, Laway Hatice S, Dokmetas Hulusi Atmaca and Fahrettin Kelestimur. Sheehan syndrome. *Nature reviews* 2016;2.
17. González JG, Elizondo G, Saldivar D, et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988;85:217-20.
18. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, Unluhizarci K, & Kelestimur F. Posterior pituitary function in Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;156:563-67.
19. Ozbey N, et al. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:826-29.
20. Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact* 1937;45:189-214.
21. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:99-104.
22. Oliveira MC, Kramer CK, Marroni CP, Leães CG, Viana L, Roithman S, et al. Acquired factor VIII and von Willebrand factor (aFVIII/VWF) deficiency and hypothyroidism in a case with hypopituitarism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:107-9.
23. Lim CH, et al. Electrolyte imbalance in patients with Sheehan's syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:502-08.
24. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003;6(4):181-88.
25. DiZerega G, Kletzky OA, Mishell Jr DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132(4):348-53.
26. Abucham J, Castro V, Maccagnan P & Vieira JG. Increased thyrotrophin levels and loss of the nocturnal thyrotrophin surge in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1997;47:515-22.
27. Rajasekaran S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2011;74:9-20.
28. Jorgensen JO, et al. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone deficiency adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1127-32.
29. Higham CE, Johannsson G, & Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* 2016;388:2403-15.
30. Soares DV, et al. Two years of growth hormone replacement therapy in a group of patients with Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2006;9:127-35.
31. Molitch ME, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
32. Igeli A, et al. Utility of P300 auditory event related potential latency in detecting cognitive dysfunction in growth hormone (GH) deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004;150:153-9.
33. Karaca Z, & Kelestimur F. Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:897-910.
34. Martin EJ, MacDonald PC, Kaplan NM. Successful pregnancy in a patient with Sheehan's syndrome. *New Eng J Med* 1970;282:425-7.
35. Shivaprasad C. Sheehan syndrome: Newer advances. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15 Suppl 3:S203-7.7.
36. Ramos-López, V. Pons-Canosa, J. L. Juncal-Díaz y M. B. Núñez-Centeno. Síndrome de Sheehan tras hemorragia obstétrica. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2014.01.012>
37. Kilicli F, Dokmetas HS, Acibuci F. Sheehan syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:292-5.

38. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M. Clinical, laboratory and therapeutics aspects of Sheehan's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:872-8.
39. Dökmetaş HS, Kilicli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:279-83.

Síndrome de Ovario Poliquístico: ¿aumenta el riesgo cardiometabólico después de la menopausia?

Snigdha Alur-Gupta, MD y Anuja Dokras, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

Aunque es más conocido por sus secuelas en la fertilidad, las morbilidades dermatológicas, metabólicas y psicológicas asociadas con el síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés), no son bien reconocidas. Esta Menopausia al Día revisa el efecto de PCOS en el riesgo cardiometabólico durante los años reproductivos y la consecuencia de estos hallazgos en mujeres de mediana edad. Se revisan las recomendaciones actuales de detección y manejo.

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es el trastorno endocrino más común que afecta a las mujeres en edad reproductiva.¹ Se necesitan dos de estos tres criterios para hacer el diagnóstico: oligomenorrea, hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y ovarios de aspecto micropoliquístico en el ultrasonido, lo que resulta en diferentes fenotipos (hiperandrogénicos y no hiperandrogénicos).

Las mujeres con PCOS generalmente tienen una reanudación de la regularidad menstrual y la normalización de los niveles de andrógenos séricos y la morfología ovárica en la cuarta década de la vida. Por lo tanto, se recomienda que el diagnóstico de PCOS en los períodos perimenopáusicos o posmenopáusicos se realice mediante una historia bien documentada.¹ Aunque muchos médicos son conscientes de los efectos del PCOS en la fertilidad, la compleja gama de desafíos metabólicos, dermatológicos y psicológicos asociados y sus implicaciones en la salud de una mujer más allá de los primeros años de maternidad son menos reconocidos. En mujeres en edad reproductiva con PCOS, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) como dislipidemia, hipertensión y obesidad aumentan en prevalencia. Sin embargo, la persistencia de estos factores de riesgo y su

efecto sobre los eventos CV en todos los fenotipos de PCOS.

Riesgos cardiometabólicos en mujeres en edad reproductiva con síndrome de ovario poliquístico

Las mujeres jóvenes con PCOS tienen un mayor riesgo de DM tipo 2 (odds ratio [OR], 4,00; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,97-8,10), independientemente de la edad y el índice de masa corporal,² con una prevalencia del 2 al 10%, dependiendo de la población estudiada. Estas mujeres también tienen una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico, una agregación de factores de riesgo que incluyen obesidad, dislipidemia, hipertensión e intolerancia a la glucosa que aumentan el riesgo de DM y ECV. Estos factores de riesgo son especialmente elevados en mujeres jóvenes con el fenotipo hiperandrogénico, lo que sugiere un posible papel perjudicial para los andrógenos.

Algunos estudios longitudinales pequeños han examinado la persistencia del riesgo de ECV antes de la menopausia. En el estudio sobre el desarrollo del riesgo de disfunción coronaria en adultos jóvenes, el mayor riesgo de DM y dislipidemia persistió durante 2 décadas, con una edad de seguimiento de 38 a 50 años.³

Un metaanálisis de varios estudios pequeños también mostró que los parámetros de la aterosclerosis subclínica, identificados como dilatación mediada por flujo deteriorado y aumento del grosor íntima-media de la carótida, son peores en las mujeres con PCOS.⁴ Sin embargo, la edad media en la mayoría de las pacientes en los estudios varió de 20 a 30 años, con muy pocos estudios longitudinales que evaluaran la prevalencia de ECV subclínica en mujeres mayores con PCOS.

¿La mayor prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis subclínica se traducen en un aumento de los eventos cardiovasculares?

Existen informes mixtos en la literatura, dada la baja prevalencia de ECV en mujeres premenopáusicas. Un gran estudio longitudinal basado en el registro nacional en Dinamarca encontró que las mujeres jóvenes con PCOS (edad media, 29 años; seguimiento, 11 años) tenían más probabilidades de tener factores de riesgo de ECV, incluyendo hipertensión y dislipidemia en comparación con mujeres sin PCOS.⁵

De manera similar, en una gran base de datos de hospitales australianos (mediana de edad de pacientes, 35,8 años), se informó un mayor riesgo de trastorno hipertensivo, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial y venosa en mujeres con PCOS en comparación con aquellas sin PCOS.⁶ Sin embargo, las limitaciones de estos estudios incluyen los criterios de diagnóstico utilizados; inclusión de participantes jóvenes relativamente delgadas; y el uso de códigos ICD para identificar resultados compuestos. Por lo tanto, es fundamental seguir a una gran cohorte de mujeres diagnosticadas utilizando criterios contemporáneos durante varias décadas para comprender claramente la persistencia de los factores de riesgo de ECV y el efecto sobre los eventos CV en todos los fenotipos PCOS.

Riesgos cardiometabólicos en mujeres menopáusicas con síndrome de ovario poliquístico

Aunque la mayoría de los síntomas de PCOS mejoran en la cuarta década, la edad en la menopausia puede retrasarse debido a la mayor cantidad de folículos antrales presentes durante los años reproductivos.⁷ ¿Cómo afectan estos cambios al riesgo de ECV en la transición de la menopausia y más allá?

En el estudio Women's Health Across the Nation, en todo el país, una historia de oligomenorrea y niveles séricos de testosterona en el tercil más alto (presunto diagnóstico de PCOS) confirieron un mayor riesgo de síndrome metabólico (edad media, 45,8 años), al igual

que la testosterona sérica elevada sola, lo cual sugiere que el hiperandrogenismo puede contribuir al riesgo cardiometabólico. En la misma cohorte, aquellas mujeres con PCOS pero sin síndrome metabólico al inicio del estudio desarrollaron síndrome metabólico incidente a una tasa comparable a los controles después de un período de 12 años. Además, no hubo diferencias en el riesgo autoinformado de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular entre los dos grupos.⁸ Estos hallazgos sugieren que las mujeres con antecedentes sugestivos de PCOS que no tienen evidencia de un aumento de los factores de riesgo cardiometabólico en los años de perimenopausia pueden tener un riesgo similar de ECV al de los controles.

Algunos otros estudios han examinado la tasa de eventos de ECV en mujeres posmenopáusicas con PCOS con resultados contradictorios. En un metaanálisis que incluye cinco estudios (edad media, más 45 años), el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal (OR, 1,94; IC del 95%, 1,19-3,17) y enfermedad coronaria (OR, 1,70; IC del 95%, 0,92-3,11) revela complicaciones en mujeres con PCOS en comparación con los controles.⁹ El reciente estudio de Rotterdam, un estudio de cohorte prospectivo de mujeres menopáusicas con presunto diagnóstico de PCOS (edad media, 70 años), no muestra asociación entre los niveles altos de andrógenos y la ECV incidente¹⁰. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen varias limitaciones, incluido el diagnóstico presuntivo de PCOS, la evaluación de los andrógenos séricos en el período de perimenopausia y los tamaños pequeños de los estudios. Otras explicaciones propuestas para no identificar un aumento constante en los ECV posmenopáusicos a pesar de la alta prevalencia de factores de riesgo de ECV incluyen el inicio tardío de la menopausia, posiblemente adquirir un efecto protector para ECV, y disminución de las diferencias en comparación con los controles con un aumento de la edad en la población general.

Tamizaje actual y recomendaciones de manejo

La persistencia posmenopáusica de PCOS podría considerarse probable con evidencia

continua de hiperandrogenismo o antecedentes a largo plazo de ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenismo en los años reproductivos. Sobre la base de la evidencia de un aumento de los factores de riesgo de ECV en mujeres jóvenes con PCOS, las directrices internacionales recientemente publicadas para PCOS recomiendan la evaluación de los factores de riesgo de ECV individuales y el riesgo global de ECV para estratificar el riesgo a largo plazo en cada visita; independientemente de la edad, se debe realizar un panel de lípidos y una evaluación del estado glucémico en el diagnóstico inicial; si es normal, se recomienda repetir la prueba cada 1 a 3 años, dependiendo de otros factores de riesgo de ECV. La modificación del estilo de vida (preferiblemente multicomponente, incluida la dieta, el ejercicio y la intervención conductual) juega un papel importante en la prevención de secuelas metabólicas y es el tratamiento de primera línea para el PCOS. No se ha demostrado que una dieta específica proporcione una mayor pérdida de peso en PCOS, y los principios generales de alimentación saludable deben seguirse a lo largo de la vida, según las recomendaciones generales de la población. La metformina, un fármaco sensibilizador a la insulina, además de las intervenciones en el estilo de vida, debe considerarse en mujeres con sobrepeso u obesidad.¹ No hay datos sobre el uso de la terapia hormonal, específicamente en mujeres con antecedentes de PCOS, y su efecto sobre el riesgo de ECV.

Conclusión

Las mujeres con PCOS tienen un mayor riesgo de DM tipo 2 y otros factores de riesgo cardiometabólico durante sus primeros años reproductivos, lo que subraya la necesidad de una evaluación y manejo regular de riesgos. Aunque hay una escasez de grandes estudios prospectivos que evalúen el riesgo continuo de ECV, especialmente relacionado con los eventos de ECV después de la menopausia, se recomienda la vigilancia continua de mujeres de mediana edad diagnosticadas previamente con PCOS, especialmente si hay uno o más factores de riesgo de ECV. El seguimiento de cohortes de PCOS bien definido durante períodos más largos es esencial para comprender el efecto de

la transición de la menopausia sobre el riesgo cardiometabólico en esta población.

Referencias

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;110(3):364-79.
2. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-63.
3. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol* 2011;117:6-13.
4. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:112-26.
5. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamson B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:37.
6. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:911-999. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2502.
7. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004;19:2036-42.
8. Polotsky AJ, Allshouse AA, Crawford SL, et al. Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2120-7.
9. Anderson SA, Barry JA, Hardiman PJ. Risk of coronary heart disease and risk of stroke in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;176:486-7.

10. Meun C, Franco OH, Dhana K, et al. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1622-30.

Conflicto de intereses

Dr. Alur Gupta y el Dr. Dokras no reportan intereses financieros relevantes.

Uso de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de seno. Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Declaración de Recomendación

US Preventive Services Task Force. USPSTF

JAMA 2019; 322 (9): 857-867. doi: 10.1001/jama.2019.11885

Resumen

Importancia. El cáncer de mama es el cáncer no cutáneo más común entre las mujeres en Estados Unidos, y la segunda causa principal de muerte por cáncer. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de cáncer de mama, es de 62 años y se estima que una de cada ocho mujeres lo desarrollará en algún momento de su vida. Las mujeres afroamericanas tienen más probabilidades de morir de cáncer de mama en comparación con mujeres de otras razas.

Objetivo. Actualizar la recomendación del Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. (USPSTF) de 2013 en cuanto a medicamentos para la reducción del riesgo de cáncer primario de mama.

Revisión de evidencia. El USPSTF revisó la evidencia sobre la precisión de los métodos de la evaluación de riesgos para identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de los medicamentos reductores de riesgo para el cáncer de mama, así como evidencia sobre la efectividad, los efectos adversos y las variaciones de subgrupos de estos medicamentos. El USPSTF revisó la evidencia de ensayos aleatorios, estudios observacionales y estudios de precisión diagnóstica de modelos de estratificación de riesgo en mujeres sin cáncer de mama preexistente o carcinoma ductal *in situ*.

Hallazgos. El USPSTF encontró evidencia convincente de que las herramientas de evaluación de riesgos pueden predecir el número de casos de cáncer de mama que se pueden desarrollar en una población. Sin embargo, estas herramientas de evaluación de riesgos tienen un rendimiento modesto en el mejor de los casos al discriminar entre mujeres individuales que

desarrollarán o no desarrollarán cáncer de mama con el tiempo.

El USPSTF encontró evidencia convincente de que los medicamentos que reducen el riesgo (tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromataasa) proporcionan al menos un beneficio moderado para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo con receptor de estrógeno positivo en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama. El USPSTF encontró que los beneficios de tomar tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromataasa para reducir el riesgo del cáncer de mama no son significativos en mujeres que no corren un mayor riesgo de contraer la enfermedad. El USPSTF encontró evidencia convincente de que tanto el tamoxifeno y el raloxifeno como los inhibidores de aromataasa están asociados con daños pequeños a moderados. En general, el USPSTF determinó que el beneficio neto de tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama es mayor en mujeres que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Conclusiones y recomendación. El USPSTF recomienda que los médicos ofrezcan prescribir medicamentos, como tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de aromataasa, para reducir el riesgo, a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama y con bajo riesgo de efectos adversos de medicación (Recomendación B).

El USPSTF recomienda contra el uso rutinario de medicamentos para reducir el riesgo, como tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de aromataasa, en mujeres que no tienen mayor riesgo de cáncer de mama (Recomendación D). Esta recomendación se aplica a mujeres asintomáticas de 35 años y mayores, incluidas mujeres con antecedentes de lesiones mamarias benignas en

la biopsia (como hiperplasia ductal o lobular atípica y carcinoma lobular *in situ*). Esta recomendación no se aplica a mujeres que tienen antecedentes actuales o diagnóstico anterior de cáncer de mama o carcinoma ductal *in situ*.

Razón fundamental o base lógica

Importancia

El cáncer de seno es el cáncer no cutáneo más común entre las mujeres en los Estados Unidos y la segunda causa principal de muerte por cáncer^{1,2}.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 62 años¹ y se estima que una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de seno en algún momento de su vida.

Las mujeres afroamericanas probablemente mueran más de cáncer de seno en comparación con mujeres de otras razas.¹

Evaluación del estado de riesgo de cáncer de seno

En general, el USPSTF determinó que el beneficio neto de tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama es mayor en mujeres que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Beneficios potenciales de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que los medicamentos para reducir el riesgo (tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa) proporcionan al menos un beneficio moderado para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo receptor de estrógenos (ER) positivo, en mujeres posmenopáusicas con aumento de riesgo de cáncer de mama.

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

El USPSTF descubrió que los beneficios de tomar tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama son pequeños en mujeres que no están a un mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Posibles daños de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que el tamoxifeno y el raloxifeno están asociados con daños pequeños a moderados. Tamoxifeno y raloxifeno aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV); el tamoxifeno aumenta el riesgo más que el raloxifeno, y los daños potenciales son mayores en mujeres mayores que en mujeres más jóvenes.

El USPSTF también encontró evidencia adecuada de que el tamoxifeno, pero no el raloxifeno, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con útero.

El tamoxifeno también aumenta el riesgo de cataratas. Los síntomas vasomotores (fogajes) son un efecto adverso común de ambos medicamentos.

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

Evaluación del USPSTF

- El USPSTF concluye con una certeza moderada que hay un beneficio neto de tomar tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con mayor riesgo.
- El USPSTF concluye con moderada certeza que el potencial daño por tomar tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama supera los beneficios potenciales en mujeres que *no* corren mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Los médicos deben analizar las limitaciones de las herramientas de evaluación del riesgo clínico actual para predecir el riesgo futuro de cáncer de mama de una persona cuando se discuten los beneficios y los daños de medicamentos para reducir el riesgo con las pacientes.

Consideraciones clínicas

Población de pacientes bajo consideración

Esta recomendación se aplica a mujeres asintomáticas de 35 años y mayores, incluidas mujeres con lesiones mamarias benignas previas en biopsia (como hiperplasia ductal o lobular atípica y carcinoma lobular *in situ*). Esta recomendación no se aplica a mujeres que tienen un diagnóstico actual o previo de cáncer de mama o carcinoma ductal *in situ* (DCIS).

Evaluación del riesgo de cáncer de mama

Hay varios métodos disponibles para identificar a las mujeres con mayor riesgo para el cáncer de mama, incluidas las herramientas formales de evaluación de riesgo clínico o evaluar los factores de riesgo de cáncer de mama sin usar una herramienta formal.

Entre numerosas herramientas de evaluación de riesgos, la del National Cancer Institute (NCI), de evaluación del riesgo de cáncer de mama, estima el riesgo de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años de la mujer.

No existe un límite único para definir un mayor riesgo para todas las mujeres. Mujeres en mayor riesgo, como aquellas con al menos un 3% de riesgo de cáncer de mama en los próximos 5 años, es probable que obtengan más beneficios que daños de los medicamentos reductores de riesgo⁶ y se les debe ofrecer estos medicamentos si su riesgo de daños es bajo. Algunas mujeres con menor riesgo de cáncer de mama también se han incluido en ensayos que documentan la reducción de riesgo de cáncer de mama al tomar tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasas^{3,4}. Sin embargo, al equilibrar los daños asociados con estos medicamentos, el beneficio neto será menor entre mujeres con menor riesgo.

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

en mujeres con mayor riesgo incluyen -pero no están limitados a: a) 65 años o más con un familiar de primer grado con cáncer de mama; b) 45 años o más con más de un pariente de primer grado con cáncer de mama o un pariente de primer grado con desarrollo de cáncer de mama antes de los 50 años; c) 40 años o más con un pariente de primer grado con cáncer de mama bilateral; d) presencia de ductos atípicos o hiperplasias lobulares o carcinoma lobular *in situ* en una biopsia previa.

Mujeres con mutaciones patógenas documentadas de genes de susceptibilidad al cáncer 1 y 2 (BRCA1/2) y mujeres con antecedentes de radioterapia torácica -como para el tratamiento de linfoma de Hodgkin o no Hodgkin en infancia o adolescencia están especialmente en alto riesgo de cáncer de mama. El riesgo absoluto acumulado de desarrollar cáncer de mama en una mujer que recibió radiación torácica a la edad de 25 años aumenta de un 1,4% estimado a la edad de 35 años a un estimado de 29% a la edad de 55 años⁷, aunque esto puede variar según el régimen de tratamiento en las mujeres que portan una mutación BRCA1 que tienen un riesgo acumulado de cáncer de mama del 72% a la edad de 80; las portadoras de una mutación BRCA2 tienen un riesgo acumulado del 69%⁸ en comparación con un 12% de riesgo de por vida en la población general⁹.

La mutación BRCA1 tiende a desarrollar un cáncer de mama receptor de estrógeno (RE) negativo,¹⁰ mientras que las mujeres que portan la mutación BRCA2 tienden a desarrollar cáncer de mama positivo para el RE. Sin embargo, el USPSTF no fue capaz de encontrar evidencia suficiente sobre los beneficios y daños de medicamentos para reducir el riesgo en mujeres con mutaciones genéticas BRCA1/2 o en las mujeres con una historia de radiación torácica, y el manejo integral de estos factores de riesgo está más allá del alcance de esta recomendación.

Más información sobre estrategias de gestión integral, incluyendo medicamentos para reducir el riesgo para mujeres con estas condiciones, está disponible en otras organizaciones.

A mujeres que no tienen mayor riesgo de cáncer de mama, como las menores de 60 años sin factores de riesgo adicionales de cáncer de

mama, a las mujeres con un riesgo bajo de 5 años de cáncer de mama no se les deben ofrecer rutinariamente medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama, ya que el riesgo de daños por estos medicamentos probablemente supere su potencial beneficio.

Aunque no hay evidencia disponible sobre el mejor intervalo para reevaluar riesgo e indicaciones para medicamentos reductores de riesgo, un enfoque pragmático sería repetir la evaluación de riesgos cuando hay un cambio significativo en los factores de riesgo de cáncer de mama, como por ejemplo cuando un miembro de la familia es diagnosticado con cáncer de mama o cuando hay un nuevo diagnóstico de hiperplasia atípica o carcinoma lobular *in situ* en biopsia de mama.

Al considerar la prescripción de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama, el beneficio potencial de la reducción del riesgo de cáncer de mama debe ser equilibrado contra los posibles daños de los efectos adversos de la medicación.

Consulte a continuación para obtener más información sobre los posibles daños de los medicamentos de reducción de riesgos.

Medicamentos para reducir el riesgo

Una revisión sistemática de ensayos realizados para el USPSTF encontró que, en comparación con placebo, el tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer invasivo de mama en 7 eventos por 1000 mujeres mayores de 5 años (95% IC, 4-12), y el raloxifeno redujo la incidencia en 9 eventos (IC 95%, 3-15) por 1000 mujeres mayores de 5 años^{3,4}. Dado que las participantes en los ensayos de tamoxifeno versus placebo y raloxifeno versus placebo difirieron con respecto al riesgo de cáncer de mama y la edad, no se puede hacer comparaciones directas de efectividad entre tamoxifeno y raloxifeno con base en estos ensayos controlados con placebo. Sin embargo, en el gran estudio de ensayo de tamoxifeno y raloxifeno (STAR), que comparó directamente estos dos medicamentos, se encontró que el tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama más que el raloxifeno después del seguimiento a largo plazo³. Para mujeres con un riesgo previsto de cáncer de mama a 5 años de

3% o más, los beneficios absolutos son probablemente aún mayores. Se ha encontrado que el tamoxifeno y el raloxifeno reducen el riesgo de fracturas no vertebrales y vertebrales, respectivamente.³ Sin embargo, el uso de tamoxifeno y raloxifeno también se asocia con un mayor riesgo de TEV y síntomas vasomotores.

El tamoxifeno también aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y cataratas. Estos riesgos aumentan en las mujeres mayores, aunque las mujeres que se han sometido a una histerectomía no corren el riesgo de padecer cáncer de endometrio.

Se descubrió que los inhibidores de la aromatasa reducen la incidencia de cáncer invasivo de mama en 16 eventos por 1000 mujeres mayores de 5 años.³ Al igual que con el tamoxifeno y el raloxifeno, estos beneficios absolutos es probable que sean aún más altos para las mujeres con un riesgo de cáncer de mama previsto igual o superior al 3%.

Los riesgos de los inhibidores de aromatasa incluyen síntomas vasomotores, síntomas gastrointestinales y dolor musculoesquelético.

Los datos sobre los riesgos de los inhibidores de aromatasa para la reducción del riesgo primario del cáncer de mama son limitados, especialmente los riesgos a largo plazo hacia un aumento de los eventos cardiovasculares (como el ataque de isquemia transitoria y el accidente cerebrovascular) que ha sido observado en algunos ensayos de inhibidores de aromatasa para el tratamiento de mujeres con estadio temprano de cáncer de mama (DCIS)^{3,11,12}. Mujeres jóvenes sin factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares tienen menos probabilidades de tener un evento cardiovascular con tratamiento con inhibidor de aromatasa. Los inhibidores de aromatasa no reducen (e incluso pueden aumentar) el riesgo de fracturas.

El tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa reducen todos los efectos primarios de riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. El uso del raloxifeno y los inhibidores de aromatasa está indicado solo en mujeres posmenopáusicas; solo el tamoxifeno está indicado para la reducción del riesgo cáncer de mama primario en mujeres premenopáusicas.

Duración del uso de medicamentos y persistencia de los efectos

En los ensayos, las participantes generalmente usaban medicamentos para reducir el riesgo durante 3 o 5 años³. Se ha encontrado que los beneficios del tamoxifeno persisten hasta 8 años después de la interrupción,^{13,14} mientras que el riesgo de TEV y cáncer de endometrio regresa al valor basal luego de la interrupción del tamoxifeno.¹⁵ Los datos sobre la persistencia de los efectos similares a largo plazo no están disponibles para raloxifeno o inhibidores de aromatasa.

Enfoques adicionales para la prevención

El USPSTF ha hecho recomendaciones sobre la detección de cáncer de mama¹⁶ y para evaluación de riesgos, asesoría genética y prueba genética de mutaciones genéticas BRCA.¹⁷ El NCI y los centros para el Control y Prevención de Enfermedades brindan información sobre formas potenciales de reducir el riesgo de cáncer, incluido el estilo de vida y cambios en la dieta.^{18,19}

Recursos útiles

El USPSTF no respalda ninguna herramienta particular de predicción de riesgos.

Sin embargo, el NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool⁵ y la Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator²⁰ se basan en modelos probados en poblaciones de EE. UU. y están disponibles públicamente para que médicos y pacientes las usen como parte del proceso de compartir la toma informada de decisiones en cuanto a tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama. Ambas herramientas se han calibrado en poblaciones de EE. UU., pero su precisión discriminatoria de predecir qué mujeres desarrollarán el cáncer de mama puede ser más limitada y no existe un límite único para definir un mayor riesgo para todas las mujeres.

Discusión

Carga de enfermedad

El cáncer de mama es el cáncer no cutáneo más común y la segunda causa principal de

muerte por cáncer en mujeres.² En 2018, se estima que 266 120 casos nuevos de cáncer de mama fueron diagnosticados en mujeres en Estados Unidos, que representa el 30% de todos los casos de cáncer nuevo en mujeres.²

Anestesiadas 40 920 mujeres en los Estados Unidos murieron de cáncer de mama, lo que representa el 14% de todas las muertes por cáncer en mujeres.² Basado en datos de 2008 a 2014, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de mama es un estimado de 89.7%, que oscila entre 98.7% cuando el cáncer se diagnostica en etapas localizadas al 27% cuando el diagnóstico ocurre en el contexto de metástasis a distancia.

Aunque las tasas de incidencia son similares entre mujeres blancas y mujeres afroamericanas (128.6 vs 126.9 casos por 100 000 personas, respectivamente), las tasas de mortalidad son más altas entre las mujeres afroamericanas (28.7 muertes por cada 100 000 personas afroamericanas vs 20,3 muertes por cada 100 000 personas blancas).¹ Las tasas de incidencia han aumentado entre los asiáticos/isleños del Pacífico, afroamericanos no hispanos, e hispanas, pero se han mantenido estables entre las mujeres no hispanas blancas e indias americanas/nativas de Alaska.⁹

Alcance de la revisión

El USPSTF revisó la evidencia sobre la precisión de la evaluación de métodos de riesgos para identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de medicamentos de reducción de riesgos para el cáncer de mama, así como evidencia sobre la efectividad, efectos adversos y variaciones de subgrupos de estos medicamentos (específicamente, este modulador selectivo de RE, tamoxifeno y raloxifeno y los inhibidores de aromatasa exemestane y danastrozole).^{3,4} La USPSTF revisó la evidencia de ensayos aleatorizados, estudios observacionales y diagnóstico de precisión de estudios de modelos de estratificación de riesgos en mujeres sin cáncer de mama preexistente o DCIS. Estudios que incluyeron mujeres con mutaciones genéticas patógenas BRCA1/2 se incluyeron en los criterios revisión; sin embargo, los estudios para comprender los beneficios y los daños en esta población fueron limitados.

Efectividad de los modelos de evaluación de riesgos

La USPSTF revisó la evidencia de 25 estudios buenos y de buena calidad sobre 18 modelos de estratificación de riesgo ($n > 5\,000\,000$).^{3,4} Modelos revisados incluyó el Gail,²¹⁻²⁷ Consorcio de Vigilancia del cáncer de mama,²⁸⁻³⁰ Rosner-Colditz,³¹⁻³⁴ Tyrer-Cuzick,³⁵⁻³⁸ Chlebowski,³⁹ y modelos italianos⁴⁰⁻⁴², así como variaciones de estos modelos que se centran en subpoblaciones específicas o que incluyen una **revisión de evidencia** menos con datos sobre densidad mamaria o enfermedad mamaria benigna.³

El modelo original de Gail, el primer modelo utilizado clínicamente, incluye edad, edad a la primera menstruación, edad al primer parto, antecedentes familiares del cáncer de mama en parientes de primer grado, número de biopsias de mama anteriores, e historia de hiperplasia atípica.²¹ La versión actual del modelo Gail se usa en la Breast Cancer Risk Assessment Tool,⁵ que es de acceso público a través del sitio web del NCI.

Expandiendo el modelo Gail, los modelos más nuevos incluyen raza/etnia, mamografía positiva falsa previa, resultados o enfermedad mamaria benigna, índice de masa corporal o estatura, uso de estrógenos y progestágenos, antecedentes de lactancia materna, estado o edad de la menopausia, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, educación, densidad mamaria y dieta.

Varios modelos se han probado en grandes poblaciones de EE. UU. En estudios de buena calidad que informaron solo modesta a baja precisión.

El modelo The Breast Cancer Surveillance Consortium se derivó de más de 11 638 casos de cáncer de mama que se desarrollaron entre una cohorte de casi 2.4 millones de mujeres.²⁹ Se derivó el modelo de Rosner-Colditz de 1761 casos de cáncer de mama que se desarrollaron entre 58 520 participantes en el Estudio Nurses' Health Study.³¹ Chlebowski y colegas³⁹ desarrolló un modelo basado en 3236 casos que se desarrollaron en el Estudio Health Initiative Models study de Italia⁴⁰⁻⁴² y Estados Unidos Reino Unido³⁵⁻³⁸ también se basaron en grandes

poblaciones, pero no fueron probados en los Estados Unidos. Aunque estos modelos demuestran buena calibración para predecir el riesgo en una población (es decir, la predicción número de casos de cáncer de mama que se espera surjan en una población coincidió estrechamente con el número observado de casos), su discriminación y precisión para clasificar correctamente las mujeres individuales de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años es modesto en el mejor de los casos; la estadística C para la mayoría de los modelos osciló entre 0,55 a 0,65.³ Modelos que incluyen densidad mamaria, uso de hormona posmenopáusica, y una historia familiar más extensa mejora mínimamente las estimaciones predictivas.

La mayoría de los modelos reportan un rendimiento ligeramente mejor que la edad sola como predictor de riesgo. Ningún estudio evaluó edades óptimas o frecuencia de la medida del riesgo³

Efectividad de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF revisó la evidencia de 10 ensayos que evaluaron el efecto de los medicamentos reductores de riesgo para el cáncer de mama^{3,4}. Cuatro ensayos ($n = 28.193$) evaluaron el tamoxifeno en pacientes premenopáusicos y las mujeres posmenopáusicas aumentaron el riesgo de cáncer de mama^{13-15,43-51} (en 1 ensayo adicional de dosis bajas de tamoxifeno en mujeres menopáusicas no tiene mayor riesgo de cáncer de mama,⁵² no se encontró la dosis baja para reducir el riesgo de cáncer de mama y, por lo tanto, no se consideró más por el USPSTF); 2 ensayos ($n = 17.806$) evaluaron el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas que no tienen mayor riesgo de cáncer de mama,⁵³⁻⁶⁸ 1 ensayo ($n = 19.747$) comparó directamente el raloxifeno con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama (Ensayo STAR⁶⁹⁻⁷¹), y 2 ensayos evaluaron inhibidores de aromatasa (examestano^{72,73} [$n = 4560$] y anastrozol⁷⁴⁻⁷⁶ [$n = 3864$]) en las mujeres posmenopáusicas aumentaron el riesgo de cáncer de mama. Cada uno de los estudios dirigidos a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama utilizó diferentes combinaciones de criterios de riesgo, como edad, antecedentes familiares,

patología mamaria anormal previa pero benigna, o predijo riesgo de cáncer de mama estimado por una herramienta de riesgo (más comúnmente > 1.66% de riesgo pronosticado a 5 años de cáncer de mama, calculado por modelo Gail) para reclutar participantes. Las mujeres en los ensayos de raloxifeno eran mayores (mediana edad, 67-67.5 años)³ que las mujeres en los otros ensayos, dado que estos ensayos se enfocaron en mujeres posmenopáusicas que no corren mayor riesgo para el cáncer de mama (el objetivo principal era obtener resultados distintos a la reducción del riesgo de cáncer de mama). En contraste, las mujeres en el grupo de ensayos de tamoxifeno los ensayos fueron un poco más jóvenes, dado que estos ensayos incluyeron mujeres premenopáusicas (rango de edad promedio, 47-53 años).³

La mayoría de los ensayos fueron multicéntricos y se realizaron en numerosos sitios.

En varios países, predominantemente en los Estados Unidos, el Reino Unido y Europa. La mayoría de los participantes del ensayo eran blancos. (84%-97% blanco en estudios que reportaron esta información)³.

En los ensayos, los 3 tipos de medicamentos redujeron cáncer de mama invasiva y positivo para RE pero no para cáncer de mama RE negativo.³ Usando los resultados agrupados de los ensayos controlados con placebo y la proyección de beneficios durante 5 años, el uso de tamoxifeno resultaría en 7 casos menos de cáncer de mama invasivo (cociente de riesgos [RR], 0,69 [IC 95%, 0,59-0,84]) y 8 casos menos de cáncer de mama positivo para RE (RR, 0,58 [95% CI, 0,42-0,81]) (a menos que se indique lo contrario, todos los números de casos son por 1000 mujeres durante 5 años de uso de medicamentos).³ El uso de raloxifeno resulta en 9 casos menos de cáncer de mama invasivo (RR, 0,44 [IC 95%, 0,24-0,80]) y 8 casos menos de cáncer de mama positivo para RE (RR, 0,33 [IC 95%, 0,15-0,73]).³ Además de reducir el cáncer de mama también se encontró que el tamoxifeno y raloxifeno reducen el riesgo de fracturas: 3 casos menos de fracturas no vertebrales con tamoxifeno (RR, 0,66 [IC 95%, 0,45-0,98]) y 7 casos menos de fracturas vertebrales con raloxifeno (RR, 0,61 [IC 95%, 0,53-0,70]).³

Los inhibidores de aromatasa resultarían en 16 casos menos de cáncer invasivo de mama (RR, 0,45 [IC 95%, 0,26-0,70]) y 15 casos menos de cáncer de mama positivo para RE (RR, 0,37 [IC 95%, 0,19-0,63]).³ La reducción del riesgo del cáncer de mama invasivo y RE positivo persistió hasta 8 años después de la interrupción del uso de tamoxifeno en 2 ensayos^{14,15} (datos con una duración similar de seguimiento a largo plazo para raloxifeno e inhibidores de aromatasa no están disponibles actualmente). Eficacia de medicamentos (dentro de los ensayos) no varió según la edad o el estado menopáusico.

El ensayo de tamoxifeno⁵¹ y 1 de anastrozol⁷⁴ encontró que la reducción del riesgo fue mayor para las mujeres con antecedentes de anomalías mamarias en biopsia, como hiperplasia atípica o carcinoma lobular *in situ*.

La mayoría de los ensayos que informaron los resultados de la subpoblación en 5 años predijeron la categoría de riesgo (según lo determinado por el modelo Gail) mostró riesgo de reducción en todas las categorías de riesgo^{3,51,68,70,73} y 1 estudio de tamoxifeno también indicó que la reducción del riesgo puede ser mayor en los grupos de mas alto riesgo.

Aunque las comparaciones de efectividad entre los 3 tipos de medicamentos (tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasa) no pueden hacerse debido a las diferentes características de los participantes entre los ensayos controlados con placebo, el estudio grande STAR comparó directamente el tamoxifeno con raloxifeno para la reducción del riesgo de cáncer de mama y descubrió que el tamoxifeno proporcionaba una mayor reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en el seguimiento a largo plazo (5 casos menos [IC 95%, 1-9])³.

Posibles daños de la evaluación de riesgos y medicamentos para reducir el riesgo

Los mismos 10 ensayos descritos anteriormente que informaron sobre los beneficios de los medicamentos para reducir el riesgo para el cáncer de mama también reportó daños^{3,4}.

En comparación con el placebo, el tamoxifeno se asoció con 5 casos más de TEV (RR, 1,93 [IC 95%, 1,33-2,68]), 4 casos más de cáncer de endometrio (RR, 2,25 [IC 95%, 1,17-4,41]) y 26

casos más de cataratas (RR, 1,22 [IC 95%, 1,08-1,48]).³ Los síntomas vasomotores también fueron en aumento con el uso de tamoxifeno. No se encontraron diferencias significativas con tamoxifeno en trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, eventos de enfermedad coronaria (CHD) o accidente cerebrovascular.³

En comparación con el placebo, el raloxifeno se asoció con 7 casos de TEV (RR, 1,56 [IC 95%, 1,11-2,60]).³ Los síntomas vasomotores fueron también en aumento con el uso de raloxifeno. No hubo diferencias significativas con el uso de raloxifeno en tasas de eventos ECV, accidente cerebrovascular, cáncer de endometrio o cataratas. Basado en el estudio STAR1, más daños se informaron con tamoxifeno en comparación con raloxifeno: 4 más casos de TEV (IC 95%, 1-7), 3 casos más de trombosis venosa profunda (IC 95%, 1-5), 5 casos más de cáncer endometrial (IC 95%, 2-9), y 15 casos más de cataratas (IC 95%, 8-22) con tamoxifeno que con raloxifeno.³ Ambos ensayos de inhibidores de aromatasa informaron más síntomas vasomotores y síntomas musculoesqueléticos con inhibidores de aromatasa comparados con placebo^{3,82-84}. No hubo diferencias significativas en las tasas de TEV, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, se informó cáncer de endometrio o cataratas para inhibidores de aromatasa^{3,72-74}; sin embargo, los estudios de prevención primaria probablemente tuvieron poca potencia para detectar cualquier diferencia en estos resultados.

Otros estudios han evaluado el uso de inhibidores de aromatasa para indicaciones distintas de la reducción del riesgo de cáncer de mama primario.

Análisis reciente metaanálisis de ensayos que evaluaron el uso de inhibidor extendido de aromatasa para el tratamiento adyuvante en mujeres con estadio temprano de cáncer de mama positivo para RE sugiere un aumento potencial en eventos de enfermedad cardiovascular (odds ratio [OR], 1,18 [IC 95%, 1,00-1,40]; 7 estudios; n 16.349) con inhibidores de aromatasa en comparación con placebo o

ningún tratamiento.¹² Otro estudio que comparó anastrozol con tamoxifeno en el tratamiento de mujeres con DCIS encontró un aumento significativo en eventos cerebrovasculares (OR, 3,36 [IC 95%, 1,04-14,18]) y aumento no significativo de los ataques isquémicos transitorios (OR, 2,69 [95% CI, 0,90-9,65]) con anastrozol.¹¹ Otro metaanálisis que evaluó estudios de inhibidores de aromatasa en comparación con tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano no encontró diferencias en los eventos TEV, cerebrovasculares o eventos de enfermedad coronaria.⁷⁷ Literatura de estos otros estudios también sugieren que los inhibidores de aromatasa puede aumentar el riesgo de fracturas. En comparación con el tamoxifeno (que reduce el riesgo de fracturas), se observaron más fracturas con inhibidores de aromatasa.^{11,77} El metaanálisis que evaluó el uso extendido de inhibidores de aromatasa en comparación con placebo o ningún tratamiento también encontraron mayores fracturas asociadas con inhibidores de aromatasa (OR, 1,34 [IC 95%, 1,16-1,55]); sin embargo, algunos de los participantes que recibió placebo o ningún tratamiento en el período extendido de tratamiento puede haber recibido tamoxifeno o raloxifeno durante el período de tratamiento inicial.¹² Dado que estos estudios se centraron en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama o DCIS y con frecuencia realizado en comparación con tamoxifeno en lugar de placebo, no está claro si estos hallazgos son generalizables a una población de prevención primaria.

Estimación de la magnitud del beneficio neto

Si los medicamentos reductores de riesgo proporcionan un beneficio neto depende de los riesgos de cáncer de seno de una mujer, equilibrado con el potencial de daños de los medicamentos. En consecuencia, la recomendación de USPSTF para las mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama es diferente a recomendación para mujeres con mayor riesgo.

Para las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, el USPSTF concluye con certeza moderada que tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama confiere un beneficio neto moderado. El Tamoxifeno se

asocia con una mayor reducción del riesgo de cáncer de mama en comparación con el raloxifeno pero también con un mayor riesgo de cáncer de endometrio (en mujeres con útero), cataratas y TEV. Estos riesgos aumentan con la edad. Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno disminuyen el riesgo de fracturas pero aumentan el riesgo de síntomas vasomotores. Los inhibidores de aromatasa también disminuyen el riesgo de cáncer de mama en mujeres con aumento de riesgo de la enfermedad. Actualmente no hay estudios disponibles que comparen inhibidores de aromatasa con tamoxifeno o raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer primario de mama. Algunos ensayos de inhibidores de aromatasa utilizados para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en etapa inicial o DCIS sugieren que puede haber un pequeño aumento en la enfermedad cardiovascular, tal como accidente cerebrovascular, con inhibidores de aromatasa; comparado con tamoxifeno, que reduce el riesgo de fracturas, los inhibidores de aromatasa aumenta el riesgo de fracturas. Si los inhibidores de aromatasa aumentan el riesgo de fracturas en comparación con placebo o ningún tratamiento no está claro.

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

Respuesta al comentario público

Se publicó una versión borrador de esta declaración de recomendación para comentario público en el sitio web de USPSTF del 15 de enero a febrero 11, 2019. En respuesta a los comentarios recibidos, el USPSTF ha aclarado que la declaración de recomendación no incluye cada escenario en el que se podrían considerar medicamentos pero más bien proporciona información sobre factores de riesgo que los médicos podrían considerar al evaluar el riesgo de cáncer de mama con sus pacientes. Se proporcionan algunos ejem-

plos para ayudar a los médicos a entender cómo considerar estos factores de riesgo, pero estos ejemplos no deben interpretarse como una lista definitiva. Algunos comentarios expresaron preocupación que el USPSTF estaba recomendando medicamentos para reducir el riesgo en un umbral de riesgo de cáncer de mama a 5 años más bajo que anteriormente. La USPSTF no ha reducido su umbral de riesgo para el cual ha encontrado un beneficio neto con medicamentos reductores de riesgo. En cambio, la recomendación actual reconoce la incertidumbre en torno a confiar en un umbral específico calculado por las herramientas de evaluación de riesgos para identificar a las mujeres que pueden beneficiarse de los medicamentos para reducir el riesgo, y ofrece un enfoque alternativo para la evaluación de riesgos de las mujeres, que incluye la consideración del médico de los factores de riesgo clínico. Algunos comentarios también expresaron preocupación porque el USPSTF ya no estaba recomendando «toma de decisiones compartida e informada». Al igual que con todas sus recomendaciones, el USPSTF alienta a los médicos a discutir con los pacientes los riesgos y beneficios de los servicios clínicos preventivos en el contexto de los valores de salud personal de cada individuo y preferencias al considerar un servicio. Lenguaje Clarificador se ha agregado a la sección Consideraciones Clínicas. Por último, según lo solicitado, se proporciona información adicional sobre la selección de medicamentos y estado menopáusico, e información sobre daños de los inhibidores de aromatasa se ha aclarado en las Consideraciones Clínicas.

Cómo encaja la evidencia con la comprensión biológica?

El tamoxifeno y el raloxifeno son moduladores selectivos de RE que inhiben RE en el tejido mamario y reducen el riesgo de cáncer de mama positivo para RE al bloquear la proliferación de células epiteliales sensibles al estrógeno donde se puede desarrollar cáncer de mama. Estos medicamentos han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para la reducción de riesgos de cáncer de mama. Los inhibidores de la aromatasa inhiben la conversión de andrógenos al estrógeno y puede reducir el riesgo de cáncer de mama

RE-positivo al disminuir la cantidad de estrógeno disponible para unirse a las células epiteliales los sensibles al estrógeno.

Los inhibidores de aromatasa han sido evaluados para la reducción del riesgo de cáncer de mama en ensayos clínicos, aunque se utilizan principalmente para el tratamiento en lugar de la reducción del riesgo de cáncer primario. Los inhibidores de aromatasa no están aprobados actualmente por el US Food and Drug Administration para la reducción del riesgo de cáncer de mama primario.

Referencias

1. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer 2018. NCI website. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
2. American Cancer Society (ACS). Cancer Facts & Figures 2018. ACS website. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancerfacts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
3. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2019.
4. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [published September 3, 2019]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2019.5780
5. National Cancer Institute (NCI). The Breast Cancer Risk Assessment Tool. NCI website. <https://bcrisktool.cancer.gov/>. 2017. Accessed November 23, 2018.
6. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2327-2333. doi:10.1200/JCO.2010.33.0258
7. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(19):1428-1437. doi:10.1093/jnci/dji290
8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
9. American Cancer Society (ACS). Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. ACS website. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancerfacts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures2017-2018.pdf>. 2017. Accessed August 1, 2019.
10. National Cancer Institute (NCI). BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing. NCI website. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/genetics/bca-fact-sheet>. 2018. Accessed November 16, 2018.
11. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al; IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10021):866-873. doi:10.1016/S0140-6736(15)01129-0
12. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis [published online January 1, 2018]. *J Natl Cancer Inst*. doi:10.1093/jnci/djx141
13. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99 (4):272-282. doi:10.1093/jnci/djk049
14. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(4):283-290. doi:10.1093/jnci/djk050
15. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of

- breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):67-75. doi:10.1016/S1470-2045(14) 71171-4
16. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-296. doi:10.7326/ M15-2886
 17. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Recommendations for Primary Care Practice. USPSTF website. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>. 2018. Accessed November 23, 2018.
 18. PDQ® Screening and Prevention Editorial Board, National Cancer Institute (NCI). PDQ Breast Cancer Prevention (PDQ®)-Patient Version. NCI website. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdq>. Updated June 20, 2019. Accessed August 6, 2019.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What can I do to reduce my risk of breast cancer? CDC website. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/prevention.htm. September 11, 2018. Accessed August 2, 2019.
 20. Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC). Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator. BCSC website. <https://tools.bcsc-cc.org/bc5yearrisk/calculator.htm>. 2015. Accessed November 23, 2018.
 21. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-1886. doi:10.1093/jnci/81.24.1879
 22. Adams-Campbell LL, Makambi KH, Palmer JR, Rosenberg L. Diagnostic accuracy of the Gail model in the Black Women's Health Study. *Breast J.* 2007;13(4):332-336. doi:10.1111/j.1524-4741.2007.00439.x
 23. Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(17):1215-1226. doi:10.1093/jnci/djj332
 24. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(18):1541-1548. doi:10.1093/jnci/91.18.1541
 25. Gail MH, Costantino JP, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1782-1792. doi:10.1093/jnci/djm223
 26. Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in Asian and Pacific Islander American women. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(12):951-961. doi:10.1093/jnci/djr154
 27. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5): 358-366. doi:10.1093/jnci/93.5.358
 28. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med.* 2008; 148(5):337-347. doi:10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00004
 29. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(17):1204-1214. doi:10.1093/jnci/djj331
 30. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3137- 3143. doi:10.1200/JCO.2015.60.8869
 31. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-964. doi:10.1093/aje/152.10.950
 32. Rockhill B, Byrne C, Rosner B, Louie MM, Colditz G. Breast cancer risk prediction with a log-incidence model: evaluation of accuracy. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(9):856-861. doi:10.1016/S0895-4356(03)00124-0
 33. Tamimi RM, Rosner B, Colditz GA. Evaluation of a breast cancer risk prediction model expanded to include category of prior

- benign breast disease lesion. *Cancer*. 2010;116(21):4944-4953. doi:10.1002/cncr.25386
34. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(3):218-228. doi: 10.1093/jnci/djh025
 35. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(7):1111-1130. doi:10.1002/sim.1668
 36. Amir E, Evans DG, Shenton A, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet*. 2003;40(11):807-814. doi:10.1136/jmg.40.11.807
 37. Boughey JC, Hartmann LC, Anderson SS, et al. Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3591-3596. doi:10.1200/JCO.2010.28.0784
 38. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort [published online December 1, 2015]. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):147. doi:10.1186/s13058-015-0653-5
 39. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, et al; Women's Health Initiative Investigators. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(22):1695-1705. doi:10.1093/jnci/djm224
 40. Boyle P, Mezzetti M, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Robertson C. Contribution of three components to individual cancer risk predicting breast cancer risk in Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):183-191. doi:10.1097/01.cej.0000130014.83901.53
 41. Decarli A, Calza S, Masala G, Specchia C, Palli D, Gail MH. Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1686-1693. doi:10.1093/jnci/djj463
 42. Petracci E, Decarli A, Schairer C, et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(13):1037-1048. doi:10.1093/jnci/djr172
 43. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al; IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817-824. doi:10.1016/S0140-6736(02)09962-2
 44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-1388. doi:10.1093/jnci/90.18.1371
 45. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(21):1615-1623. doi:10.1093/jnci/93.21.1615
 46. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;352(9122):98-101. doi:10.1016/S0140-6736(98)85012-5
 47. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al; Italian Tamoxifen Prevention Study. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet*. 1998;352(9122):93-97. doi:10.1016/S0140-6736(98)85011-3
 48. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(9):727-737. doi:10.1093/jnci/djk154
 49. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):160-165. doi:10.1093/jnci/95.2.160

50. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation*. 2005;111(5): 650-656. doi:10.1161/01.CIR.0000154545.84124.AC
51. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652-1662. doi:10.1093/jnci/dji372
52. DeCensi A, Bonanni B, Maisonneuve P, et al; Italian HOT Study Group. A phase-III prevention trial of low-dose tamoxifen in postmenopausal hormone replacement therapy users: the HOT study. *Ann Oncol*. 2013;24(11): 2753-2760. doi:10.1093/annonc/mdt244
Clinical Review & Education US Preventive Services Task Force USPSTF Recommendation: Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer 866 *JAMA* September 3, 2019 Volume 322, Number 9 (Reprinted) jama.co
53. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 1999;282(7):637-645. doi:10.1001/jama.282.7.637
54. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA*. 1999;281(23):2189-2197. doi:10.1001/jama.281.23.2189
55. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65(2):125-134. doi:10.1023/A:1006478317173
56. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287(7): 847-857. doi:10.1001/jama.287.7.847
57. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3609-3617. doi:10.1210/jcem.87.8.8750
58. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33(4):522-532. doi:10.1016/S8756-3282(03)00241-2
59. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):837-844. doi:10.1097/01.AOG.0000137349.79204.b8
60. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8): 1270-1275. doi:10.1359/JBMR.040406
61. Silverman SL, Delmas PD, Kulkarni PM, Stock JL, Wong M, Plouffe L Jr. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(9):1543-1548. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52420.x
71. Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1441-1452. doi:10.1185/030079905X61839
62. Duvernoy CS, Kulkarni PM, Dowsett SA, Keech CA. Vascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial: incidence, patient characteristics, and effect of raloxifene. *Menopause*. 2005;12(4): 444-452. doi:10.1097/01.GME.0000151653.02620.89
63. Keech CA, Sashegyi A, Barrett-Connor E. Year-by-year analysis of cardiovascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1): 135-140. doi:10.1185/030079904X18045
64. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)

- Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1514- 1524. doi:10.1359/JBMR.050509
65. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2006;12(17):5242-5247. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0688
 66. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-137. doi:10.1056/NEJMoa062462
 67. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23(1):112-120. doi:10.1359/jbmr.070904
 68. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(12):854-861. doi:10.1093/jnci/djn153
 69. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2742-2751. doi:10.1001/jama.295.23. joc60075
 70. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727-2741. doi:10.1001/jama.295.23. joc60074
 71. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(6):696-706. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076
 72. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1427-1436. doi:10.1200/JCO.2013.51.2483
 73. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women [published correction appears in *N Engl J Med.* 2011;365(14):1361]. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2381-2391. doi:10.1056/NEJMoa1103507
 74. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al; IBIS-II Investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2014;383(9922):1040]. *Lancet.* 2014; 383(9922):1041-1048. doi:10.1016/S0140-6736(13)62292-8
 75. Sestak I, Singh S, Cuzick J, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2014;15(13):e587]. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1460- 1468. doi:10.1016/S1470-2045(14)71035-6
 76. Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-induced carpal tunnel syndrome: results from the International Breast Cancer Intervention Study II prevention trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):139-143. doi:10.1200/JCO.2015.63.4972
 77. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-1352. doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1

Manejo clínico del trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo

Aunque el proveedor de atención médica de una mujer tiene la mejor oportunidad de abordar el trastorno del deseo sexual (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 práctica de Pearl es mejorar la comprensión del médico y la confianza en la discusión de HSDD, incluidos los síntomas, la etiología, la carga, el diagnóstico y el tratamiento.

Un ejemplo de ello: en su examen ginecológico anual, una mujer de 57 años revela a regañadientes la preocupación por la pérdida del deseo sexual. Ella experimentó menopausia espontánea a los 52 años y ha tenido un matrimonio feliz con un hombre durante 25 años. Ella 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, cuando ella informa que casi no tiene ningún deseo en absoluto. No hay una explicación médica clara, situacional, o psicológica, para su falta de deseo. Ella todavía se dedica al «sexo deber» dos o tres veces al mes, por un sentimiento de simpatía por las necesidades de su marido, pero lo evita cuando ella puede. En esta forma, ella 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) tiene a menudo un efecto negativo sobre la salud emocional y la calidad de vida de una mujer^{1,2}. Ha sido una condición por más de 3 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 atribuida a una

condición médica o psiquiátrica o al uso de una sustancia o medicamento o a una consecuencia de una relación conflictiva.³

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 (45-64 años) y mayores.⁴

La etiología de la disfunción sexual femenina es a menudo multifactorial, y la evaluación y el tratamiento de HSDD debe tomar datos biológicos (por ejemplo, estado hormonal, condiciones médicas, medicamentos), psicológico (por ejemplo, depresión, ansiedad, estrés, abuso de sustancias, historial de abuso sexual, o trauma), interpersonal (por ejemplo, calidad de la relación, función sexual de la pareja) y cultural (por ejemplo, normas sexuales, valores religiosos) los cuales son factores a tener en cuenta.⁵ 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 de detectar el trastorno del deseo sexual, 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 de HSDD, las mujeres con esta condición 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 (p. ej., dopamina, norepinefrina, melanocortinas, oxitocina) y vías

inhibitorias (p. ej., serotonina, opioides, endocannabinoides).⁷

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 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 (DSDS) consta de cinco preguntas y está disponible en línea.⁸ Aunque la detección de HSDD se realiza fácilmente como parte de una visita al consultorio, si se presentan problemas identificadas, 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 afecta 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 aumentar 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 GSM pueden reportar menos deseo sexual como un subproducto del sexo doloroso.⁹ La mediana es un momento en que muchas de las afecciones médicas crónicas se manifiestan inicialmente. Al examen físico y, en algunos casos, pruebas de laboratorio, como los niveles de tiroideos 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 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.

Tratamiento

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

HSDD en mujeres premenopáusicas

La 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 niveles 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 riesgos debido al riesgo de hipotensión o síncope cuando flibanserina se combina con alcohol.¹⁰

La testosterona es otro tratamiento no aprobado para el deseo sexual bajo en mujeres, y 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 o compuestos masculinos

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, por lo que 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, deben 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 GSM 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. 4
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, and Stephanie Faubion, MD, FACP, NCMP, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio; 2 Mayo Clinic, Rochester, Minnesota)

Conflicto de intereses

Dr. Kingsberg reporta: Consultant/Advisory Board: 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 reporta: Consultant/Advisory Board: Mithra, Procter & Gamble.

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**

**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**

**XXIV JORNADAS INTERNACIONALES DE NUTRICIÓN PRÁCTICA
DEL 12 AL 13 DE FEBRERO DE 2020
Madrid, España**

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

CONGRESOS DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

VII REUNIÓN NACIONAL GRUPOS DE INTERÉS SEP
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

**CROG CONTROVERSIAS EN REPRODUCCIÓN,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**
del 11 al 13 de marzo de 2020
Valencia, España

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