



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 25 núm. 4

OCTUBRE-DICIEMBRE 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. 4 - Año 2019

## Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares (Cali)

## Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

## Comité Financiero

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

## Comité Científico

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

## Comité Editorial

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

## Comité WEB

Dirección, Junta Directiva Nacional

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

## Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina 103

Teléfonos: 3164633026 - 2853173

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

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

Bogotá, Colombia

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

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

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

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - 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 Caparros, 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 Caparros, MD - Presidente  
Julio Faciolince Camargo, MD - Vicepresidente  
Mónica De la Osa, MD - Secretaria  
Samuel Cantillo Villar, MD - Tesorero  
Jaime Barrios Amaya, MD - Fiscal  
Irina Sequeda Luján, MD - Vocal  
Sandra Mogollón Saker, MD - Vocal  
Orlando Junior Bustillo, MD - Vocal

**Capítulo Eje Cafetero**

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

**Capítulo del Atlántico**

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

---

# CONTENIDO

---

## EDITORIAL

### El drama de las EPS y los pacientes

Gustavo Gómez Tabares

5

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN NARRATIVA

### Terapia hormonal en la menopausia y cánceres diferentes al cáncer de mama.

#### Riesgos y beneficios

Hormonal therapy in menopause and cancers other than breast cancer. Risks and benefits

Ariel Iván Ruiz Parra

7

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Síndrome de ovario poliquístico en adolescentes

María Fernanda Figueredo Satizábal y Gustavo Gómez Tabares

20

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Enfoque individual del manejo de la atrofia vaginal en América Latina

An individualized approach to the management of vaginal atrophy in Latin America

Santiago Palacios, Rossella E. Nappi, Marla Shapiro, Nilson Roberto de Melo,

María Celeste Osorio Wender, César Eduardo Fernandes, Dolores Pardini, Rogério

Bonassi Machado, Jaime Kulak Jr, Cuauhtémoc Celis-González, Mabel T. Martino,

Rita R. Pizzi, Paulina Villaseca, Eduardo Storch, Luis Fernando Danckers, y José

Alberto Hernández-Bueno

29

---

## SOCIALES DE ASOMENOPAUSIA

Día mundial de la Menopausia

45

---

## ÍNDICES VOLUMEN 25

46

---

## CONGRESOS

50

---

### Foto de portada:

#### Los humanos evolucionaron para hacer ejercicio

A diferencia de nuestros primos simios, los humanos requieren altos niveles de actividad física para estar saludables. Los científicos descubrieron que simplemente correr sobre una rueda condujo al nacimiento de nuevas neuronas en el hipocampo, una estructura cerebral asociada con la memoria. Ponzer, Sci Am. Septiembre 2019.

## El drama de las EPS y los pacientes

**R**ecientemente me enviaron un editorial acerca de la relación médico paciente y su influencia en la sino cura, por lo menos en la mejoría marcada del paciente. El autor del editorial<sup>1</sup>, del cual voy a tomar literalmente algunas partes, se basa en un artículo en el cual se compara una medicación para falla cardíaca comparado con placebo y sus resultados finales con una mejoría del 35% ( $p < 0,001$ ), ¡a favor del placebo!<sup>2</sup>. La explicación a este resultado fue resuelta cuando se descubrió que el mejor resultado fue en el grupo que tenía más adherencia al medicamento, que en este caso era el placebo.

Quiere decir que puede tener mejores resultados alguien que recibió placebo (y cumplió con las recomendaciones) que alguien que fue asignado el medicamento activo de un estudio (y no cumplió con las recomendaciones).

Ahora bien, el médico debería tener el tiempo y, a veces, la paciencia y la claridad necesarias para explicarle al paciente cómo tomarse un medicamento, que cada cuánto, cuáles serán sus efectos benéficos, sus efectos secundarios, en cuánto tiempo verá la mejoría y, al final, le estaría dedicando más tiempo al hablar con él que a examinarlo. Pero para eso se necesita tiempo.

Un aspecto, entre otros muchos, que no se enseña en la universidad es la importancia de la relación del médico con el paciente. En mi experiencia, si uno le dedica a conversar y entrar en confianza respetuosa con el paciente el 80% de la consulta y le dedica 20% al examen, el paciente sale satisfecho, confiado y muchas veces con disminución o hasta desaparición de los síntomas por los que consultó.

Además cuando la relación con el paciente se establece, aparecen las verdaderas causas por las cuales este consulta. Es muy frecuente que el paciente consulte por ejemplo, por ganancia de peso y la sospecha de tener mala la tiroides y termine, no obstante, con un diagnóstico certero de menopausia o SGM.

«Este tema de adherencia ha sido ampliamente estudiado, y la evidencia es clara en mostrar que la razón principal para que los pacientes tengan mejor adherencia es la calidad de la comunicación con el médico, y la empatía que se haya logrado. Más que problemas económicos, o falta de motivación personal, la mala adherencia se debe principalmente a una relación inapropiada médico-paciente, en la que no hay suficiente comunicación ni se ha desarrollado una relación de confianza.»

Creo que es muy importante ser empático para todo en las relaciones cotidianas de la vida. Es una cualidad innata del individuo, pero también se puede adquirir. En nuestro caso conversar e interesarse sinceramente por la vida del paciente tenga o no tenga que ver con el motivo de su consulta, abre un campo inmenso a la empatía entre médico-paciente.

¿Por qué a todas estas involucró a las EPS? Porque lo anterior además de ser un propósito personal innato o adquirido del médico, necesita tiempo. Y eso es lo que no tiene el médico en las EPS. Hay tal número de pacientes en unidad de tiempo, que esto no solo le impide al médico conversar con el paciente más allá de preguntas concretas y repetitivas, sino que muchas veces ni siquiera permite un examen somero.

Sin alegrarme ni mucho menos vanagloriarme, gracias a las EPS, muchos de quienes no estamos en su lista de médicos, tenemos bastantes pacientes adicionales y particulares.

Además de que el médico no tiene el tiempo y, la mayoría de las veces, tampoco los recursos para atender como debe ser a sus pacientes, ¡las citas con los especialistas mantienen desbordadas! Para el endocrino puede ser una espera de más de 4 meses cuando la consulta existe; pacientes con posible cáncer de tiroides tienen cita para una biopsia en 4 o 6 meses. La indolencia de aquellas entidades no solo hace que la relación médico-paciente cada vez sea peor, sino que nuestros pacientes sean minusvalorados, sus requerimientos básicos no reconocidos, y mal diagnosticados. Por lo tanto, mal tratados y con una morbilidad ambulatoria en crecimiento.

Volviendo al principio en muchos casos la mejor medicación es oír al paciente, interesarse por su vida y su miedo a la muerte, convirtiéndose en el mejor placebo y disminuyendo el montón de medicina genérica y sintomática que le toca formular al pobre médico que enfrenta la dura realidad de la pobreza de sus consultantes.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor en jefe

## Referencias

1. Álvaro Ruiz. Universitas Médica 2019 julio-septiembre;60(3).
2. Granger BB, Swedberg K, Ekman, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA, CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet. 2005 Dec 10;366(9502):2005-11.

# Terapia hormonal en la menopausia y cánceres diferentes al cáncer de mama. Riesgos y beneficios

## Hormonal therapy in menopause and cancers other than breast cancer. Risks and benefits

ARIEL IVÁN RUIZ PARRA\*, MD. MSC.

### Resumen

**Introducción:** La terapia hormonal es el tratamiento de elección para la sintomatología vasomotora, así como para los síntomas y signos asociados con el síndrome urogenital. Utilizada dentro de la ventana terapéutica, la terapia hormonal en la menopausia reduce el riesgo cardiovascular y las fracturas por osteoporosis posmenopáusica. Hay abundante literatura en relación con la asociación entre terapia hormonal en la menopausia y cáncer de mama; sin embargo, la información sobre los riesgos y beneficios de la terapia hormonal en la menopausia en relación con otras neoplasias malignas es menos conocida. Este artículo resume los riesgos y beneficios de la terapia hormonal en pacientes con neoplasias malignas diferentes al cáncer de mama.

**Métodos:** Revisión narrativa, no sistemática, de la literatura, que incluye artículos originales y revisiones sistemáticas publicadas.

**Resultados:** Se resumen los principales hallazgos de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de reemplazo en pacientes con neoplasias diferentes al cáncer de mama, incluyendo neoplasias de los sistemas digestivo, respiratorio y nervioso, así como neoplasias malignas hematológicas, de la glándula tiroides, el ovario y el endometrio.

**Conclusiones:** La relación entre la terapia hormonal en la menopausia y las neoplasias malignas es un campo de investigación activa. Considerando la calidad de la evidencia primaria de una buena parte de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas encontradas, las dificultades metodológicas derivadas de la baja incidencia de las neoplasias malignas estudiadas y los resultados controversiales, el médico debe tener una actitud crítica ante los hallazgos y estar atento a nuevas pruebas científicas acerca de las asociaciones entre la terapia hormonal y diferentes tipos de cáncer.

**Palabras clave:** terapia de reemplazo hormonal, riesgos, beneficios, neoplasias.

### Summary

**Introduction:** Menopausal Hormone therapy is the treatment of choice for vasomotor symptoms, as well as for the symptoms and signs associated with urogenital syndrome. Used within the therapeutic window, menopausal hormone therapy reduces cardiovascular risk and fractures due to postmenopausal osteoporosis. There is abundant literature regarding the association between menopausal hormone therapy and breast cancer; however, information about the risks and benefits of hormone therapy in menopause in relation to other malignant

\* Médico Cirujano de la Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Biología de la Reproducción del INNSZ. Magíster en Educación de la Universidad Pedagógica Nacional. Magíster en Epidemiología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana. Profesor titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.



neoplasms is less known. This article summarizes the risks and benefits of hormonal therapy in patients with malignant neoplasms other than breast cancer.

**Methods:** Narrative, non-systematic review of the literature, which includes original articles and published systematic reviews.

**Results:** This article summarized the main findings in the literature about the risks and benefits of hormone replacement therapy in patients with neoplasms other than breast cancer, including digestive, respiratory and nervous system neoplasms, as well as, hematological, thyroid gland, ovary and endometrium malignancies.

**Conclusions:** The relationship between menopausal hormone therapy and malignant neoplasms is an active field of research. Considering the quality of the primary evidence of a group of studies included in the systematic reviews found, the methodological difficulties derived from the low incidence of the malignancies studied, and the controversial results, physicians must adopt a critical attitude towards the findings and be attentive to new scientific evidence about the associations between hormonal therapy and different types of cancer.

**Keywords:** Hormone Replacement Therapy, risks, benefits, malignancies.

## Introducción

Mucho se ha escrito sobre la posible asociación entre la terapia hormonal en la menopausia (THM) y el cáncer (Ca) de mama. El primer experimento clínico controlado con placebo que se ocupó del tema fue el denominado «estudio WHI» (por las siglas en inglés de Women's Health Initiative), en el cual se investigaron los riesgos y beneficios de la terapia estrogénica sola –utilizando estrógenos equinos conjugados por vía oral en pacientes sin útero–, y de la terapia hormonal combinada –con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxi-progesterona orales en pacientes con útero intacto–. El estudio WHI había sido planeado para 8,5 años de duración, pero fue suspendido después de 5,2 años de seguimiento. En relación con el Ca de mama, en este experimento se encontró que las mujeres que usaban terapia de remplazo hormonal en la menopausia tenían un aumento del 26% (HR: 1.26; IC95%: 1,00-1,59) del riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo<sup>1</sup>. En términos del riesgo absoluto, estos resultados equivalen a 38 nuevos casos de Ca invasivo de mama por cada 10.000 mujeres-año entre las usuarias de terapia hormonal versus 30 casos nuevos por cada 10.000 mujeres-año entre las mujeres que recibieron placebo. El aumento del riesgo ocurrió con la terapia hormonal combinada. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para la incidencia de Ca de mama *in situ*.

Una de las críticas fundamentales que se ha hecho al estudio WHI es que incluyó pacientes entre los 50 y los 79 años de edad; de hecho, una proporción importante de las pacientes del estudio tenían edades superiores a las que en la práctica clínica se acostumbra a iniciar la THM. Esto dio lugar a numerosos re-análisis del estudio WHI, particularmente estratificando por grupos etarios. Los re-análisis y otros estudios en los que se incluyeron pacientes que iniciaron la terapia dentro de los primeros 10 años de la menopausia llevaron al concepto de la «ventana terapéutica», lo que significa que si la THM se inicia tempranamente (dentro de los primeros cinco a diez años de la menopausia), los beneficios globales superan a los riesgos. Como veremos posteriormente, el concepto de la ventana terapéutica aplica no solo para la protección cardiovascular y ósea sino también para algunos tipos de neoplasias malignas.

Recientemente se publicó una revisión sistemática en relación con el riesgo de Ca de mama asociado a la THM. Esta revisión retoma investigaciones previamente conocidas y encuentra que entre las usuarias actuales el riesgo relativo de Ca de mama durante los años 1 a 4 con terapia combinada fue 1,60 (IC95%: 1,52–1,69) y con terapia estrogénica sola fue 1,17 (IC 95%: 1,10–1,26), y durante los años 5 a 14 de uso fue de 2,08 (IC 95%: 2,02–2,15) para la THM combinada y de 1,33 (IC 95%: 1,28-1,37) para la terapia estrogénica sola<sup>2</sup>. Varias asociaciones

internacionales y la Asociación Colombiana de Menopausia se han pronunciado señalando aspectos metodológicos de esta revisión sistemática que pueden dar lugar a potenciales sesgos y que deben ser considerados en el momento de evaluar la publicación y de tomar decisiones para prescribir THM.

Es indudable que la mayoría de las muertes en las mujeres posmenopáusicas ocurren por enfermedad cardiovascular y no por cáncer<sup>3</sup>. El aumento del riesgo cardiovascular es aún mayor si la privación estrogénica o la menopausia ocurre antes de los 51 años de edad<sup>4,5</sup>. En las mujeres posmenopáusicas también hay morbimortalidad derivada de la osteoporosis secundaria a la privación estrogénica, ya que la aceleración de la remodelación ósea lleva a pérdida y fragilidad ósea<sup>6</sup>. La THM utilizada apropiadamente, dentro de la ventana terapéutica, analizando los riesgos individuales y evaluando cuidadosamente las indicaciones, formas terapéuticas y vías de administración, no solo disminuye el riesgo cardiovascular, sino el de las complicaciones derivadas de las fracturas osteoporóticas<sup>7</sup>. Así mismo, la THM mejora la calidad de vida al controlar la sintomatología vasomotora, los síntomas asociados al síndrome urogenital, la función sexual y el bienestar general de la mujer posmenopáusica.

Pero, ¿existe alguna relación entre THM y neoplasias malignas diferentes al Ca de mama? El interés por revisar si la THM modifica el riesgo o el pronóstico de neoplasias malignas diferentes al Ca de mama surge a partir de varios hallazgos:

1. El descubrimiento de la existencia de dos tipos de receptores de estrógenos con distribución diferencial en varios tejidos.
2. La comprensión de mecanismos de acción estrogénica a través de la activación de expresión génica y de acciones mediadas por receptores estrogénicos localizados a nivel del núcleo, la membrana, el citoplasma e incluso las mitocondrias.
3. El hallazgo de mecanismos mediadores comunes entre la acción de hormonas sexuales –principalmente de estrógenos– y otros factores con acción sobre el ciclo celular, la expresión génica o las metástas-

is, tales como el factor de crecimiento epidérmico y su receptor, la osteopontina y las vías RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/IKK/NFB y PI3K/AKT/mTOR, entre otros, que contribuyen a la plausibilidad biológica de la asociación entre THM y cáncer.

3. El descubrimiento de dos tipos de receptores de progesterona.
4. Las diferencias en la incidencia y la mortalidad por diversas neoplasias entre hombres y mujeres y entre la edad reproductiva y la posmenopausia.
5. Los resultados de estudios experimentales en cultivos de tejidos y en modelos animales.
6. Los resultados de estudios epidemiológicos que abordan la relación entre variables reproductivas, uso de anticonceptivos y uso de THM con diversos cánceres.
7. Los resultados de estudios sobre el uso de moduladores o antagonistas hormonales en el tratamiento de algunas neoplasias.

Este escrito resume los hallazgos relacionados con la asociación positiva o negativa entre THM y algunas neoplasias malignas, excluyendo el Ca de mama.

## Métodos

Se presenta una revisión narrativa, no sistemática, de la literatura, que incluye artículos originales y revisiones sistemáticas publicadas en inglés. Se usaron términos MESH y términos no MESH para la búsqueda en la base de datos PubMed, de cada una de las neoplasias incluidas en la revisión. Las neoplasias se incluyeron por importancia o frecuencia de presentación clínica y no constituyen una lista exhaustiva de todas las neoplasias que pueden presentarse en mujeres posmenopáusicas.

## Resultados

A continuación, se resumen los hallazgos principales publicados en relación con los riesgos y beneficios de la THM en relación con neoplasias malignas diferentes al cáncer de mama.

**1. Cáncer de pulmón.** Se ha encontrado que el Ca de pulmón que se presenta en no fumadores es más frecuente en mujeres y que el tipo histológico predominante es el adenocarcinoma. En estos tumores se ha observado que predomina el receptor beta de estrógenos (ER $\beta$ ). En la tabla 1 se muestran las características de los receptores de estrógenos.

Los resultados de los estudios epidemiológicos sobre el riesgo de desarrollar Ca del pulmón han sido contradictorios. Algunos estudios sobre la mortalidad por Ca de pulmón han señalado aumento asociado al uso de THM. Un análisis secundario del estudio WHI<sup>8</sup> encontró que el uso previo de THM combinada por menos de 5 años disminuía el riesgo de todos los cánceres pulmonares (HR 0,84; IC95%: 0,78-0,98) y que el uso de cualquier hormona por 5 a menos de 10 años disminuía el riesgo de Ca de células no pequeñas (HR: 0,84; IC95%: 0,71-0,99). Un meta-análisis de 14 estudios de cohorte<sup>9</sup> encontró que no hay aumento del riesgo de Ca de pulmón con el uso de THM (resumen del efecto estimado: 0,99; IC95%: 0,90-1,09).

**2. Cáncer de esófago.** El adenocarcinoma de esófago es nueve veces más frecuente en hombres que en mujeres y la razón hombre/mujer es particularmente alta en la edad

reproductiva. Un metaanálisis<sup>10</sup> que incluyó dos estudios de cohortes, dos de casos y controles y uno que agrupaba cuatro estudios de casos y controles encontró que el uso alguna vez de THM disminuye el riesgo de adenocarcinoma de esófago (OR: 0,75; IC95%: 0,58-0,98) en comparación con el no uso de THM. Con base en ello se ha considerado como una de las oportunidades de prevención del adenocarcinoma de esófago<sup>11</sup>.

**3. Cáncer de páncreas.** La incidencia de Ca de páncreas es discretamente mayor en hombres que en mujeres y la administración de hormonas sexuales a ratas castradas inhibe el desarrollo y crecimiento de lesiones preneoplásicas del páncreas. Un análisis que agrupó 11 estudios de casos y controles del Consorcio Internacional de Casos-Controles de Cáncer Pancreático (PanC4)<sup>12</sup> encontró que el uso de THM no modificaba el riesgo de Ca de páncreas (OR: 0,84; IC95%: 0,64-1,10), y que la histerectomía más uso de THM reducía el riesgo (OR: 0,64; IC95%: 0,48-0,84).

Así mismo, el Estudio Malmö de Dieta y Cáncer<sup>13</sup>, un estudio de cohorte prospectiva de base poblacional, encontró que el uso alguna vez de terapia estrogénica (TE) disminuyó el riesgo de Ca de páncreas (HR ajustado por edad: 0,21; IC95%: 0,05-0,87; HR ajustado por

**Tabla 1.** Tipos y características de los receptores de estradiol.

Tipos	ER $\beta$ o ESR1	ER $\beta$ o ESR2
<b>Codificación</b>	Cromosoma 6	Cromosoma 14
<b>Distribución</b>	Mama, ovario y endometrio.	Cerebro, hueso, colon, endotelio, riñón, pulmón, ovario, testículo y próstata.
<b>Dominios</b>	5	5
<b>Variantes (splicing)</b>	3	5
<b>Afinidad por E<sub>2</sub></b>	Similar	Similar
<b>Afinidad por E<sub>1</sub></b>	Mayor	
<b>Afinidad por E<sub>3</sub></b>		Mayor

Abreviaturas: ER $\beta$  o ESR1: receptor alfa de estrógenos, ER $\beta$  o ESR2: receptor beta de estrógenos, E<sub>2</sub>: estradiol, E<sub>1</sub>: estrona, E<sub>3</sub>: estriol.

edad, fumar, consumo de alcohol e índice de masa corporal: 0,22; IC95%: 0,05-0,90); el uso alguna vez de THM disminuyó el riesgo ajustado solo por edad (HR: 0,47; IC95%: 0,23-0,97) y no se modificaron los riesgos ajustados con el uso de progestinas solas o de estrógenos más progestinas (tabla 2).

**4. Cáncer colorrectal.** El Ca de colon es más frecuente en hombres en todos los grupos etarios y la mortalidad por Ca de colon es menor en mujeres, especialmente en mujeres premenopáusicas. El efecto protector de los estrógenos se ejercería previniendo la pérdida del ER $\beta$ . En el estudio WHI se encontró una disminución del

riesgo de Ca de colon (RR: 0,44; IC 95%: 0,38-0,81). Un análisis secundario de este estudio<sup>14</sup> mostró que la TE sola no modifica significativamente la incidencia (HR: 1,13; IC 95%: 0,83-1,58) ni la mortalidad por Ca de colon (HR: 1,46; IC 95%: 0,86-2,46). Un estudio de una cohorte multiétnica<sup>15</sup> encontró disminución del riesgo de Ca colorrectal con el uso previo (HR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,97) y el uso actual de THM (HR: 0,75; IC 95%: 0,66-0,84) cuando se compara con el no uso. Así mismo, se encontró reducción del riesgo de Ca colorrectal con el uso de TE solo (HR: 0,85; IC 95%: 0,76-0,94) y con THM combinada (HR: 0,76; IC 95%: 0,68-0,86) (tabla 3).

**Tabla 2.** Resumen de los resultados del Estudio Malmö de Dieta y Cáncer. Riesgo de cáncer de páncreas según terapia hormonal de la menopausia (HR e IC del 95% en comparación con nunca haber usado THM).

Exposición	HR (IC95%) Ajustado por edad	HR (IC 95%) Ajustado por edad, fumar, consumo de alcohol e IMC
Uso alguna vez de TRH	<b>0.47 (0.23-0.97)</b>	0.48 (0.23-1.00)
Estrógenos solos, alguna vez	<b>0.21 (0.05-0.87)</b>	<b>0.22 (0.05-0.90)</b>
Gestágenos solos, alguna vez	1.41 (0.34-5.76)	1.43 (0.35-5.86)
Gestágenos + estrógenos	0.89 (0.39-2.07)	0.91 (0.39-2.11)

Con base en Andersson G, Borgquist S, Jirstrom K<sup>13</sup>

**Tabla 3.** Terapia hormonal menopáusica y riesgo de Ca colorrectal.

Comparación/tipo de terapia	HR (IC95%)
Uso previo vs. nunca	<b>0,87 (0,78-0,97)</b>
Uso actual vs. nunca	<b>0,75 (0,66-0,84)</b>
Estrógenos solos	<b>0,85 (0,76-0,94)</b>
Estrógenos + progesterona	<b>0,76 (0,68-0,86)</b>
Ca de recto (alguna vez vs. nunca)	<b>0,67 (0,54-0,83)</b>
Ca de colon izquierdo	<b>0,78 (0,65-0,94)</b>
Ca de colon derecho	0,89 (0,78-1,01)

Con base en Park S-Y, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L.<sup>15</sup>

Por otro lado, el Estudio de Dieta y Salud NIH-AARP<sup>16</sup> encontró reducción significativa de la mortalidad específica por Ca de recto solo con el uso actual de THM (HR: 0,48; IC 95%: 0,25-0,92), sin modificación del riesgo de mortalidad específica por Ca de colon o de recto con el uso anterior o del Ca de colon con el uso actual de THM (tabla 4).

**5. Neoplasias linfoides y mieloproliferativas.** Se han encontrado receptores de estrógenos en células de origen linfoide y mieloide, así como de leucemia y linfoma. Los estrógenos son inmunomoduladores y tienen efectos sobre la diferenciación, división y apoptosis celulares, incluyendo al de las células hematopoyéticas, así como sobre la producción de citocinas. Se han publicado resultados contradictorios sobre la asociación entre THM y el riesgo de linfomas. Un análisis *post hoc* del WHI<sup>17</sup> no encontró asociación entre linfoma no Hodgkin y TE sola con estrógenos equinos conjugados (HR: 1,02; IC 95%: 0,74-1,39), TRH combinada con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (HR: 0,98; IC 95%: 0,76-1,28) o ambas combinadas (HR: 1,00; IC 95%: 0,82-1,22) en comparación con placebo. Tampoco se encontró asociación entre THM y leucemia mieloide aguda del adulto (OR: 1,03; IC 95%: 0,67-1,57 para usuarias previas y OR: 0,80; IC 95%: 0,39-1,61 para usuarias actuales de TRH)<sup>18</sup>. En cuanto al mieloma múltiple, un análisis agrupado de siete

estudios de casos y controles encontró que no hay asociación con el uso de THM posmenopáusica (OR: 0,65; IC 95%: 0,37-1,15) aunque había heterogeneidad entre los estudios<sup>19</sup>.

Un estudio de cohorte de base poblacional<sup>20</sup> señala que la THM no modifica el riesgo total de neoplasias mieloproliferativas (RR: 1,23; IC 95%: 0,96-1,58), mientras que el análisis individual muestra que aumenta el riesgo de trombocitosis esencial (RR: 1,63; IC 95%: 1,19-2,23) y disminuye el de policitemia vera (RR: 0,58; IC 95%: 0,34-0,98), reforzando la idea de que se trata de dos entidades de fisiopatología diferente (tabla 5).

**6. Glioma.** La incidencia de gliomas es mayor en hombres que en mujeres. Se han encontrado receptores de hormonas sexuales en células gliales tanto benignas como malignas. Un análisis que agrupó los resultados de tres estudios de casos y controles<sup>21</sup> encontró no solo que el uso alguna vez de THM disminuye el riesgo de padecer glioma (OR: 0,55; IC 95%: 0,44-0,68) sino que existe una tendencia estadísticamente significativa de reducción del riesgo a medida que aumenta el tiempo de uso, así: uso por menos de un año: OR 0,83 (IC 95%: 0,57-1,20); uso entre uno y cinco años: OR: 0,60 (IC 95%: 0,43-0,83); uso entre seis y 10 años: OR: 0,55 (IC 95%: 0,37-0,80) y uso por más de 10 años: OR: 0,53 (IC 95%: 0,40-0,72). (Tabla 6).

**Tabla 4.** Riesgos ajustados [HR (IC 95%)] de mortalidad según localización del cáncer colorrectal y uso de THM

Uso de TRH	Colon		Recto	
	Todas las causas de mortalidad	Mortalidad por Ca colorrectal	Todas las causas de mortalidad	Mortalidad por Ca colorrectal
Nunca	1,00	1,00	1,00	1,00
Anterior	1,03 (0,78-1,37)	1,02 (0,68-1,53)	1,36 (0,86-2,15)	0,93 (0,40-2,17)
Actual	0,86 (0,71-1,05)	0,84 (0,64-1,10)	0,61 (0,43-0,87)	0,48 (0,25-0,92)

Con base en Arem H, Park Y, Felix AS, Zervoudakis A, Brinton LA, Matthews CE, et al.<sup>16</sup>

**Tabla 5.** Riesgo relativo de neoplasias mieloproliferativas en relación con el uso de terapia hormonal de la menopausia.

Comparación	Desenlace	RR (IC 95%)
Uso alguna vez vs. no uso	Riesgo total de NMP	1,23 (0,96-1,58)
Uso alguna vez vs. no uso	Trombocitosis esencial	<b>1,63 (1,19-2,23)</b>
Uso alguna vez vs. no uso	Policitemia vera	<b>0,58 (0,34-0,98)</b>
Ooforectomía bilateral	Trombocitosis esencial	<b>1,58 (1,11-2,25)</b>
Ooforectomía bilateral	Policitemia vera	0,32 (0,12-2,14)

NMP: neoplasia mieloproliferativa. Con base en Leal AD, Thompson CA, Wang AH, Vierkant RA, Habermann TM, Ross JA, et al.<sup>20</sup>

**Tabla 6.** Riesgo de glioma según el uso de terapia hormonal de la menopausia.

TRH	OR (IC95%) vs. no uso
Uso alguna vez	<b>0,55 (0,44-0,68)</b>
Uso < 1 año	0,83 (0,57-1,20)
Uso 1-5 años	<b>0,60 (0,43-0,83)</b>
Uso 6-10 años	<b>0,55 (0,37-0,80)</b>
Uso > 10 años	<b>0,53 (0,40-0,72)</b>

p para tendencia  $\leq 0,0001$ . Con base en Krishnamachari B, Ilyasova D, Scheurer ME, Bondy M, Wrensch M, Davis F.<sup>21</sup>

**7. Meningioma.** La incidencia de meningioma es dos veces más alta en mujeres que en hombres y la tasa de crecimiento de estos tumores aumenta en la vida reproductiva. Se han identificado receptores de estrógenos y progesterona en los meningiomas y se ha reportado una asociación entre meningiomas y Ca de mama. Un metaanálisis de estudios de cohorte y de casos y controles<sup>22</sup>, la mayoría estudios retrospectivos, encontró un discreto aumento del riesgo de meningioma con el uso de THM; RR: 1,19; IC 95%: 1,01-1,40); el riesgo fue mayor en el subgrupo de los cinco estudios prospectivos incluidos (RR: 1,27; IC 95%: 1,16-1,39), mientras que no se encontró asociación en el subgrupo de los nueve estudios retrospectivos (RR: 1,11; IC 95%: 0,83-1,48).

**8. Cáncer de endometrio.** Existen dos tipos de carcinoma endometrial: el tipo I que se desarrolla a partir de proliferaciones anormales (hiperplasia endometrial) y tiene dependencia hormonal y el tipo II que surge en endometrios atróficos y tiene menor dependencia hormonal. Estos dos tipos de carcinomas también presentan diferencias histológicas (tabla 7).

El estudio de un millón de mujeres examinó la asociación entre TRH combinada y Ca de endometrio, encontrando una reducción del riesgo (RR: 0,71; IC 95%: 0,56-0,90)<sup>23</sup>. Sin embargo, un estudio danés de cohorte<sup>24</sup> encontró que la TRH **combinada continua** era la única que reducía el riesgo de carcinoma endometrial tipo II (RR: 0,45; IC 95%: 0,20-1,01), mientras que

**Tabla 7.** Tipos de carcinomas endometriales.

Característica	Carcinoma endometrial tipo I	Carcinoma endometrial tipo II
Histología	Endometriode, adenocarcinoma tubular, papilar, escamoso, mucinoso o no especificado.	Seroso, de cels. claras, seroso-papilar, de cels escamosas, adenoescamoso, de cels. pequeñas y adenocarcinoma de cels. mixtas.
Desarrollo a partir de	Proliferaciones anormales (hiperplasia)	Endometrio atrófico
Mecanismo	Dependencia hormonal	Menor hormono-dependencia

Adenocas: adenocarcinomas, Cels: células.

no modificó el riesgo del carcinoma tipo I (RR: 1,09; IC: 0,92-1,30). Como era de esperarse, la TE sola aumentó el riesgo de carcinoma tipo I (RR: 2,95; IC 95%: 2,61-3,33), sin modificar el riesgo del carcinoma tipo II. La TRH combinada de **ciclo largo** se asoció con aumento del riesgo del carcinoma tipo I (RR: 3,25; IC 95%: 2,52-4,29), sin modificar el del tipo II, mientras que la TRH combinada cíclica se asoció con aumento del riesgo de ambos tipos (tipo I: RR: 2,16; IC 95%: 1,94-2,10 y tipo II: RR: 1,81; IC 95%: 1,26-2,81). (tabla 8).

Además, un análisis de extensión del WHI[25] mostró que la TRH combinada con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona disminuyó el riesgo de carcinoma endometrial (HR: 0,65; IC 95%: 0,48-0,89).

**9. Carcinoma de ovario.** Los estrógenos pueden aumentar la proliferación y transformación de células premalignas y malignas de ovario y podrían interactuar con variantes de susceptibilidad genética. Un metaanálisis que incluyó 13 estudios de base poblacional mostró que la

**Tabla 8.** Riesgo relativo (IC 95%) de cánceres endometriales tipo I y II según terapia hormonal en usuarias actuales.

Comparación/terapia	Carcinoma tipo I	Carcinoma tipo II
Nunca vs. uso actual	<b>2,17 (2,02-2,34)</b>	1,34 (1,03-1,74)
Nunca vs. uso previo	<b>1,55 (1,42-1,69)</b>	1,31 (1,00-1,73)
Tipo de terapia		
Estrógenos solos	<b>2,95 (2,61-3,33)</b>	1,43 (0,85-2,41)
Tibolona	<b>1,81 (1,66-1,98)</b>	1,20 (0,86-1,67)
Combinado ciclo largo	<b>3,25 (2,52-4,29)</b>	0,54 (0,08-3,86)
Combinado cíclico	<b>2,16 (1,94-2,40)</b>	<b>1,81 (1,26-2,81)</b>
Combinado continuo	<b>1,09 (0,92-1,30)</b>	<b>0,45 (0,20-1,01)</b>

Con base en Mørch LS, Kjær SK, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø.<sup>24</sup>

TE sola se asoció con aumento del riesgo de Ca de ovario (RR por cinco años de uso: 1,22; IC 95%: 1,18-1,27); así mismo, hubo un aumento del riesgo, aunque menor, asociado con la THM combinada (RR por cinco años de uso: 1,10; IC 95%: 1,04-1,16)<sup>26</sup>.

Otra investigación, que consolida datos de 10 estudios de casos y controles<sup>27</sup>, mostró que el uso de TE sola se asocia con aumento del riesgo de Ca de ovario (OR: 1,30; IC 95%: 1,06-1,59) y que el uso actual/reciente de TE se asocia con aumento del riesgo de los tipos seroso (OR: 1,63; IC 95%: 1,27-2,09) y endometriode de Ca ovárico (OR: 2,00; IC 95%: 1,17-3,41); en este estudio no hubo asociación significativa con los tumores mucinosos ni los de células claras (tabla 9).

En este mismo sentido están los resultados de un metaanálisis de bases de datos de 52 estudios epidemiológicos<sup>28</sup> que mostró una asociación positiva entre el uso actual de THM y Ca de ovario (uso <5 años: RR: 1,27; IC 95%: 1,18-1,37; uso mayor o igual a 5 años: RR: 1,34; IC95%: 1,28-1,41). El uso actual-reciente de THM se asoció con aumento de riesgo total de Ca de ovario en comparación con el no uso de la terapia en los estudios prospectivos (RR: 1,37; IC 95%: 1,27-1,48), no así en los estudios retrospectivos (RR: 1,04; IC 5%: 0,93-1,16). En este metaanálisis también la TE sola y la THM combinada se asociaron con aumento del riesgo de tumores de tipo seroso y endometriode,

tanto en los estudios prospectivos como en los retrospectivos; mientras que no hubo asociación significativa entre THM con estrógenos solos o con estrógenos más progestinas y el riesgo de tumores de células claras o de tumores mucinosos.

**10. Cáncer de tiroides.** El Ca papilar de tiroides alcanza su pico de incidencia en el periodo reproductivo de la mujer. En los hombres, por el contrario, la incidencia de Ca papilar de tiroides aumenta con el incremento de la edad. La incidencia es tres veces más alta en mujeres que en hombres. Se conoce, además, que los estrógenos y el receptor de estrógenos juegan un papel en el crecimiento de la glándula tiroides al estimular la secreción de TSH; así mismo, los estrógenos influyen en la proliferación e invasión de células malignas modulando vías de señalización de crecimiento y función tiroideas. Una revisión sistemática que incluyó nueve estudios encontró que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el uso de THM y el riesgo de Ca de tiroides (RR: 1,07; IC 95%: 0,91-1,25, para todos los estudios, y RR: 1,09; IC 95%: 0,89-1,25, para los estudios de cohorte)<sup>29</sup>.

**11. Melanoma maligno.** Se han encontrado receptores estrogénicos en los keratinocitos y, de acuerdo con estudios preclínicos y clínicos, los estrógenos pueden estar relacionados con el desarrollo de cáncer de piel. En el estudio WHI se observó que la incidencia de Ca de piel de

**Tabla 9.** Riesgo de cáncer de ovario según terapia hormonal de la menopausia y tipo histológico.

Comparación/terapia	Desenlace	Riesgo OR (IC 95%)
Uso de TE	Ca de ovario	<b>1,30 (1,06-1,59)</b>
Uso actual-reciente	Ca seroso	<b>1,63 (1,27-2,09)</b>
Uso actual-reciente	Ca endometriode	<b>2,00 (1,17-3,41)</b>
Uso actual-reciente	Ca mucinoso	0,93 (0,43-2,00)
Uso actual-reciente	Ca de Cels. claras	0,87 (0,40-1,88)
Uso por $\geq$ 10 años	Ca seroso	<b>1,73 (1,26-2,38)</b>

TE: terapia estrogénica, Ca: carcinoma, Cels: células. Con base en Lee AW, Ness RB, Roman LD, Terry KL, Schildkraut JM, Chang-Claude J, et al.<sup>27</sup>



**Tabla 10.** Riesgo de melanoma maligno según la terapia hormonal de la menopausia.

Tipo de terapia	RR (IC 95%)
Uso actual	1,19 (1,03-1,37)
TE sola	1,49 (1,21-1,73)
TE oral	1,45 (1,09-1,93)
TE vaginal	1,44 (1,14-1,84)
THM combinada	0,91 (0,70-1,19)
THM combinada por 10 mg/mes	0,71 (0,57-0,89)

TE: terapia estrogénica, THM: terapia hormonal. Con base en Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al.<sup>31</sup>

tipo no melanoma fue similar entre los grupos de THM combinada (HR: 0,95; IC 95%: 0,83-1,07) o TE sola (HR: 1,03; IC 95%: 0,89-1,18) y el grupo placebo. De igual forma, tampoco hubo diferencias en la tasa de incidencia de Ca de piel tipo melanoma entre la THM combinada (HR: 0,96; IC 95%: 0,57-1,61) o la TE sola (HR: 0,85; IC 95%: 0,45-1,61) en comparación con el placebo<sup>30</sup>.

Sin embargo, un estudio de cohorte realizado en Noruega que incluyó a 684.696 mujeres entre 45 y 79 años, que fueron seguidas desde 2004 hasta 2008 (en promedio 4,8 años de seguimiento), en el cual se identificaron 1.476 casos incidentes de melanoma maligno, encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de melanoma maligno con el uso actual de THM (RR:1,19; IC 95%: 1,03-1,37), con la TE sola (RR: 1,49; IC 95%: 1,21-1,73), con la TE oral (RR: 1,45; IC 95%: 1,09-1,93) y la TE por vía vaginal (RR:1,44; IC 95%: 1,14-1,84), mientras que no hubo asociación significativa con la THM combinada (RR: 0,91; IC 95%: 0,70-1,19) y hubo disminución del riesgo con la THM combinada con 10 mg/mes de la progestina (RR: 0,71; IC 95%: 0,57-0,89)<sup>31</sup> (tabla 10).

## Discusión y conclusiones

El efecto de la THM sobre el riesgo de diversas neoplasias malignas es un campo nuevo y fascinante de la investigación básica, epidemiológica y clínica. Considerando la calidad de la evidencia primaria de una buena parte

de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas, las dificultades metodológicas, la baja incidencia de los desenlaces aquí planteados y los resultados controversiales de las investigaciones publicadas hasta el momento, el médico debe tener una actitud crítica ante los hallazgos, considerar que se trata de evidencia preliminar y estar atento a nuevas pruebas científicas acerca de las asociaciones entre TRH y diferentes tipos de cáncer. La tabla 11 resume la evidencia consultada.

La prescripción de THM debe ser altamente particularizada teniendo en cuenta también factores de riesgo o protectores para diferentes neoplasias malignas. El entendimiento de los mecanismos de acción de las hormonas sexuales permitirá el desarrollo futuro de nuevas intervenciones terapéuticas para neoplasias malignas de diferentes tipos, lo que sin duda formará parte de la medicina individualizada.

## Conflicto de interés

Declaro no tenerlo.

## Financiación

No hubo.

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia por el tiempo disponible para llevar a cabo la revisión y por el uso de las bases de datos del Sistema Nacional de Bibliotecas.

**Tabla 11.** Resumen de hallazgos de la asociación entre THM y neoplasias malignas diferentes al Ca de mama.

Tipo de cáncer	Efecto sobre el riesgo	Notas
Pulmón	R. contradictorios	Neutro en estudios de cohorte
Linfoma de Hodgkin	R. contradictorios	Posible reducción en ventana terapéutica
Melanoma	R. contradictorios	
Esófago	Protector	
Páncreas	Protector	
Colon	Protector	Neutro sobre mortalidad
Glioma	Protector	Mayor protección a mayor tiempo de uso
Policitemia vera	Protector	
Ca endometrial tipo I	Protector	Protector solo con THM combinada continua
Ca endometrial tipo II	No asociación	Protector solo con THM combinada continua
Mieloma múltiple	No asociación	
Leucemia mieloide aguda	No asociación	
Neoplasias mieloproliferativas todas	No asociación	
Papilar de tiroides	No asociación	Posible aumento con estrógenos solos
Trombocitosis esencial	Aumento	
Meningioma	Aumento	Aumento marginal. Evidencia primaria de baja calidad
Ca de ovario	Aumento con TE	Solo serosos y endometrioides. R. contradictorios con THM combinada

R: resultados, TE: terapia estrogénica (sola), THM: terapia hormonal en la menopausia, Ca: carcinoma.

## Referencias

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
- 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.

www.thelancet.com 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).

- 3 Karvinen S, Jergenson MJ, Hyvärinen M, Aukee P, Tammelin T, Sipilä S, et al. Menopausal status and physical activity are independently associated with cardiovascular risk factors of healthy middle-aged women: cross-sectional and longitudinal evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 30;10:589. doi: 10.3389/fendo.2019.00589. eCollection 2019.
- 4 Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65:161-6.
- 5 Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, Cushman M, Newman R, Lisabeth LD, et al. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep*. 2019 Jul 14;15:100955. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100955. eCollection 2019 Sep.
- 6 Farlay D, Bala Y, Rizzo S, Bare S, Lappe JM, Recker R, et al. Bone remodeling and bone matrix quality before and after menopause in healthy women. *Bone*. 2019; 128:115030.
- 7 Cobin RH, Goodman NF, on behalf of the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause 2017 Update. *Endocr Pract*. 2017; 23(7):869-1488.
- 8 Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, Abrams J, Sokol RJ, Hendrix SL, et al. Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: The Women's Health Initiative Studies. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(7): 1004-13.
- 9 Bae J-M, Kim BE. Hormonal replacement therapy and the risk of lung cancer in women: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *J Prev Med Public Health*. 2015; 48: 280-6.
- 10 Lagergren K, Lagergren J, Brusselaers N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014; 135: 2183-90.
- 11 Maret-Ouda J, El-Serag HB, Lagergren J. Opportunities for preventing esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prevention Res. Published Online First September 13, 2016*. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0170.
- 12 Lujan-Barroso L, Zhang W, Olson SH, Gao Yu-Tang, Yu Herbert, Baghurst PA. Menstrual and reproductive factors, hormone use and risk of pancreatic cancer: analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Pan4). *Pancreas*. 2016; 45(10): 1401-10.
- 13] Andersson G, Borgquist S, Jirstrom K. Hormonal factor and pancreatic cancer risk in women: The Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer*. 2018 Feb 9. DOI: 10.1002/ijc.31302.
- 14 Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL, Kato I, Wactawski-Wende J, Johnson KC, et al. Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. *Cancer*. 2015; 121:3261-71.
- 15 Park S-Y, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L. Inverse associations of dietary fiber and menopausal hormone therapy with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer*. 2016; 139(6): 1241-50.
- 16 Arem H, Park Y, Felix AS, Zervoudakis A, Brinton LA, Matthews CE, et al. Reproductive and hormonal factors and mortality among women with colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *B J Cancer*. 2015; 113: 562-8.
- 17 Kato I, Chlebowski RT, Hou L, Wactawski-Wende J, Ray RM, Abrams J, et al. Menopausal estrogen therapy and non-Hodgkin's lymphoma: a post-hoc analysis of women's health initiative randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2016; 138: 604-11.
- 18 Poynter JN, Fonstad R, Blair CK, Roesler M, Cerhan JR, Hirsch B, et al. Exogenous hormone use, reproductive history and risk of adult myeloid leukaemia. *B J Cancer*. 2013; 109: 1895-8.
- 19 Costas L, Lambert BH, Birmann BM, Moysich KB, De Rooss AJ, Hofmann JN, et al. A pooled analysis of reproductive factors, exogenous hormone use and risk of multiple myeloma among women in the International Multiple Myeloma Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(1): 217-21.
- 20 Leal AD, Thompson CA, Wang AH, Vierkant RA, Habermann TM, Ross JA, et al. Hormo-

- nal and reproductive factors and risk of myeloproliferative neoplasms in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(1): 151-7.
- 21 Krishnamachari B, Ilyasova D, Scheurer ME, Bondy M, Wrensch M, Davis F. A pooled multisite analysis of the effects of female reproductive hormones on glioma risk. *Cancer Causes Control.* 2014; 25(8): 1007-13.
- 22 Qi Z-Y, Shao C, Huang Y-L, Hui G-Z, Zhou Y-X, Wang Z. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(12): e83261.
- 23 Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England).* 2005; 365(9470): 1543-51.
- 24 Mørch LS, Kjær SK, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: a nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2016; 138: 1506-15.
- 25 Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque SR, Runowicz CD, Aragaki AK, et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(3): djv350. DOI: 10.1093/jnci/adv350.
- 26 Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer.* 2009; 115(3): 531-9.
- 27 Lee AW, Ness RB, Roman LD, Terry KL, Schildkraut JM, Chang-Claude J, et al. Association between menopausal estrogen-only therapy and ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(5): 828-36.
- 28 Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015; 385(9980): 1835-42.
- 29 Wang P, Lv L, Qi F, Qiu F. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women. *Tumor Biol.* 2015; 36(7): 5127-5132.
- 30 Tang JY, Spaulderson KM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Keiser E, Thomas F, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: women's health initiative randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1469-75.
- 31 Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer.* 2017. 1;141(9):1763-70.

## Síndrome de ovario poliquístico en adolescentes

MARÍA FERNANDA FIGUEREDO SATIZÁBAL MD<sup>1</sup> Y GUSTAVO GÓMEZ TABARES MD<sup>2</sup>

### Resumen

En la actualidad, se puede desarrollar un plan de tratamiento individualizado para las adolescentes con características de SOP. La identificación a través de la historia clínica, el examen físico y los datos de laboratorio permite el diagnóstico oportuno durante la pubertad y adolescencia.

Con esto se pretende instaurar medidas precoces y mejorar la calidad de vida de estas pacientes, ya que el tratamiento de las características clínicas y las comorbilidades es vital para la salud y la autoestima de las adolescentes con SOP.

### Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno heterogéneo caracterizado por hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), disfunción ovulatoria o características morfológicas ováricas poliquísticas.

Se estima que ocurre en el 8 al 13% de las mujeres en edad reproductiva; es el responsable del 40% de las causas de infertilidad y del 15 al 40% de las irregularidades menstruales de la población general.<sup>1</sup>

Los síntomas del SOP surgen desde edades tempranas, alrededor de la pubertad. Sin embargo, es también común encontrar que durante esta etapa las mujeres presenten de manera fisiológica cambios como irregularidades menstruales, acné y ciclos anovulatorios. Debido a esto el diagnóstico se hace más complicado y discernir las causas es un desafío.

Hoy en día se conoce que el diagnóstico de SOP en adolescentes se realiza con criterios de irregularidad menstrual, hiperandrogenismo clínico y/o hiperandrogenemia. La ecografía no es mandatoria para el diagnóstico en este grupo etario.

Pero a pesar de conocer estos criterios, existe un alto porcentaje de pacientes adolescentes no diagnosticadas y, por ende, sin una intervención terapéutica oportuna que mejore el manejo general del SOP en la adolescencia y así evitar comorbilidades, y mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

### Entendiendo el síndrome de ovario poliquístico

La fisiopatología abarca un ciclo vicioso perpetuante que involucra disfunción neuroendocrina, metabólica y ovárica.

Está caracterizado por una secreción excesiva de andrógenos ováricos y/o suprarrenales y/o periférico (tejido graso). Factores intrínsecos ováricos como la esteroidogénesis alterada y factores externos al ovario como la hiperinsulinemia contribuyen a la producción excesiva de andrógenos ováricos. Otra característica incluye más folículos en crecimiento en mujeres con SOP en comparación con mujeres sin SOP.

La pubarquia o adrenarquia temprana se ha relacionado con desarrollo posterior de SOP, aunque los mecanismos no están bien defini-

1. Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre, Cali. Rotante por Endocrinología Ginecológica. mafer\_10040@hotmail.com  
2. Ginecólogo. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, profesor titular y distinguido, Universidad del Valle, profesor hora cátedra, U. del Valle y U. Libre. Unidad de Medicina Reproductiva, Centro Médico Imbanaco, Cali. gustavo.gomez.tabares@correounivalle.edu.co

dos. Sin embargo, modelos de animales y estudios en los niños prepúberes sugieren que la exposición temprana a los andrógenos (particularmente de una fuente suprarrenal) puede ser un factor de riesgo para desarrollar SOP. Por lo tanto, el seguimiento prospectivo en niñas con pubarquia temprana ha demostrado mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y síntomas similares al SOP, especialmente si son obesas.

Además, cursan con detención prematura del crecimiento de los folículos antrales de 5 a 8 mm, llevando al clásico fenotipo ovárico de ovarios agrandados con morfología de collar de perlas e hiperplasia intersticial de la teca que refleja exposición a andrógenos; esta morfología también se ha observado en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita.<sup>2</sup>

Desde el punto de vista ecográfico, se conoce que características similares a las del SOP pueden observarse en mujeres prepúberes; donde los ovarios son relativamente inactivos hasta el inicio de la pubertad. Los ovarios prepuberales contienen una alta proporción de folículos anormales que no crecen.<sup>3</sup>

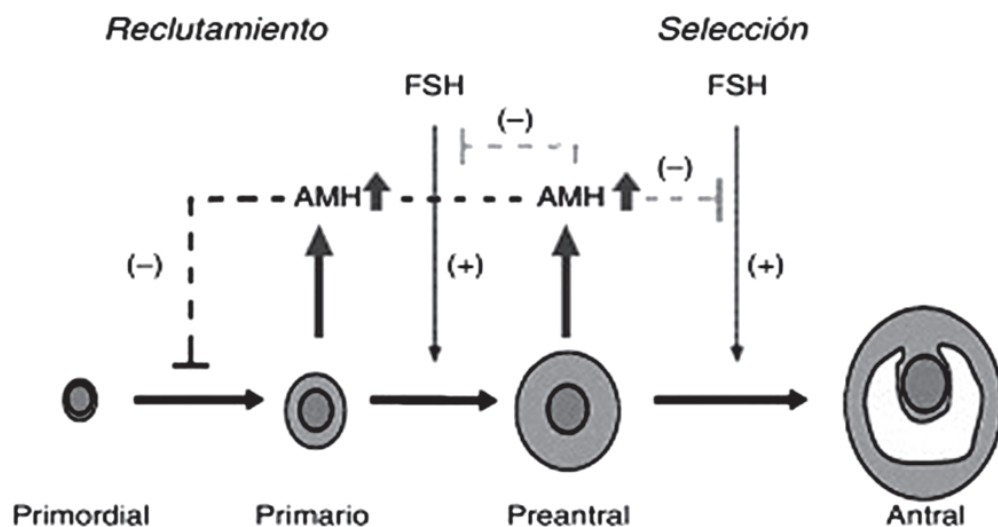
Cuando la mujer llega a la pubertad, se han descrito mecanismos de señalización que inician la activación folicular, que hasta la fecha son poco conocidos; pero se presume que es el equilibrio entre activación y reposo lo que fo-

menta el desarrollo y crecimiento folicular.<sup>4</sup> Tras la activación se requiere de mediadores reguladores como lo es la hormona antimulleriana (HAM), una glucoproteína secretada por las células de la granulosa que inhibe el inicio del reclutamiento folicular e indica reserva folicular.

Algunos trabajos han establecido el papel de la HAM como una señal de retroalimentación negativa sobre el número de folículos en crecimiento presentes en el ovario. Durante el proceso de selección, un grupo de folículos es seleccionado desde el grupo de folículos en crecimiento, productores de HAM, para continuar su crecimiento hasta un estadio preovulatorio. Dado que la HAM afecta a la sensibilidad de los folículos a la FSH, desempeñaría un papel al determinar si los folículos experimentan selección o son removidos por atresia.<sup>5</sup>

Esto indica que desempeñaría un papel importante tanto en la regulación del número de folículos en crecimiento (regulando el reclutamiento), como en su selección para ser ovulados (inhibiendo a la hormona foliculoestimulante). Esto puede ser explicado en la figura 1.

Las concentraciones máximas de HAM se encuentran en los folículos antrales menores de 8 mm. Una vez que la granulosa estimulada por la hormona foliculoestimulante (FSH por sus siglas en inglés) eleva las concentraciones de



**Figura 1.** Sitios de acción de la AMH en la foliculogénesis. Adaptado de Visser et al.<sup>6</sup>

estradiol celular, este alcanza el umbral necesario para suprimir la expresión de la HAM.

Aunque a través de varios metaanálisis se han centrado en diagnosticar SOP según los criterios Rotterdam, la HAM parecería tener un buen valor de discriminación en el diagnóstico de SOP.<sup>7</sup>

Con el aumento de la secreción de estrógeno, la secreción de FSH hipofisaria disminuye debido a la retroalimentación negativa. El folículo dominante compensa esta pérdida de estimulación de FSH a través de una mayor capacidad de respuesta a la estimulación de LH. Los demás folículos sufren atresia, presumiblemente debido a deficiencia relativa de FSH y exceso de andrógenos. Al lograr una concentración suficiente de estradiol, los mecanismos neuroendocrinos desencadenan la oleada de LH para inducir la ovulación<sup>2</sup> figura 2.

En circunstancias normales, el estroma ovárico proporciona un marco estructural que experimenta cambios dinámicos para apoyar el crecimiento folicular; sin embargo, en el SOP el estroma ovárico tiende a ser más compacto; además existe una señalización aberrante que lleva a un desarrollo asincrónico a nivel folicular. Hay una transición acelerada de los folículos primordiales a los folículos en crecimiento con un mayor número de folículos de 2 a 3 mm y de 3 a 4 mm.<sup>5</sup>

Es aquí cuando observamos los niveles elevados de la HAM en el SOP, correlacionándose

con el número de estos pequeños folículos antrales.

Los folículos en crecimiento están expuestos a un entorno atípico con aumento de LH, insulina, andrógenos, y concentraciones de AMH acompañadas de concentraciones insuficientes de FSH. Adicionalmente, se afecta la función vascular e inmune de los ovarios en el SOP.<sup>6</sup>

### Diagnóstico durante la adolescencia

El consenso actual determinó que los criterios de Rotterdam son los adecuados en el diagnóstico de SOP para la mujer adulta. Sin embargo, determinar los criterios diagnósticos apropiados para SOP entre las adolescentes ha sido problemático porque la menstruación irregular, el acné, el hiperandrogenismo leve y la morfología ovárica multifolicular ocurren durante la maduración puberal normal.

Las similitudes entre el desarrollo puberal normal y el SOP ocasionan que muchas veces no se diagnostique de manera oportuna esta condición, generando alteraciones en la calidad de vida de las pacientes.

### La menarquia en la pubertad

El promedio de edad para la menarquia es alrededor de los 12 años en la población hispana<sup>7</sup>. Alrededor del 98% de las adolescentes mayores 15 años ya habrán experimentado su menarquia.

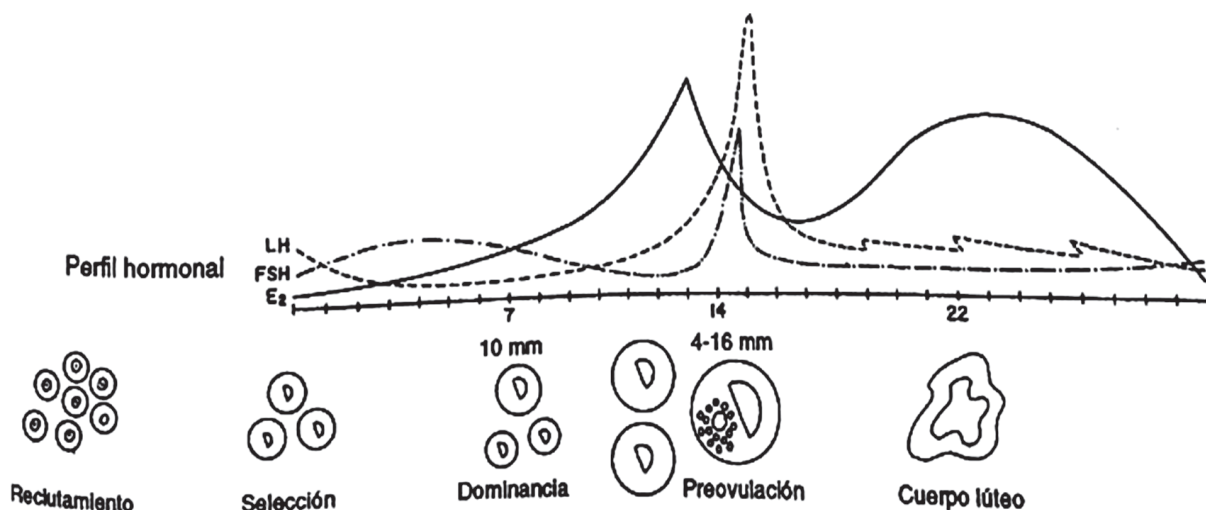


Figura 2. Etapas de la foliculogénesis. Tomado del libro *Endocrinología Reproductiva e Infertilidad*.<sup>8</sup>

De acuerdo con la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, se ha descrito que puede transcurrir un tiempo entre 3 y 4 años después de la menarca para que los ciclos menstruales se regulen y se consiga la madurez total del eje. Así, el 41% de las pacientes alcanzan la ovulación cíclica 3 años después de la menarquia.<sup>11</sup>

Es importante tener en cuenta que las adolescentes oligomenorreicas tienden a tener oligomenorrea persistente, por lo que una falla menstrual secundaria mayor de 90 días en las adolescentes es poco frecuente; si se presenta, requiere evaluación adicional.<sup>12</sup>

Hiperandrogenismo en la pubertad y la adolescencia

Las características del hiperandrogenismo representan las interacciones entre las concentraciones de andrógenos circulantes, las concentraciones de andrógenos locales y la sensibilidad de la unidad pilosebácea a los andrógenos.

La raza influye en la determinación del concepto de hirsutismo en una paciente.

No solo el vello tiene un papel importante, sino también la aparición de acné, el cual puede aparecer en cualquier área corporal, siendo más frecuente en cara y espalda, y puede clasificarse de la siguiente manera:

Durante la adolescencia el acné es una de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes, llevando a que casi el 80% de los adolescentes entre los 13 y 18 años la padezcan. Es multifactorial, pero hay cuatro factores importantes para su generación:<sup>6-13</sup>

1. Aumento de la secreción sebácea.
2. Hiperqueratosis ductal con obstrucción del folículo pilosebáceo.

3. Colonización bacteriana por *P. acnes*.

4. Inflamación secundaria.

Con respecto a la alopecia secundaria al hiperandrogenismo durante la pubertad, se ha descrito que la causa es el adelgazamiento del cabello por efecto del exceso de andrógenos. Este adelgazamiento conlleva a que, combinado con otros factores ambientales, inicie la caída progresiva, especialmente a nivel de los ángulos de la línea frontal del cabello, patrón conocido como signo del triángulo.

La incidencia de alopecia androgénica en SOP no está claramente definida, pero varios informes varían de una prevalencia de 40-70%, con una cantidad de mujeres jóvenes que pueden demostrar este signo en la adolescencia.<sup>9</sup>

La alopecia aislada como el único signo de exceso de andrógenos es poco común en SOP; deben descartarse otras causas como hiperplasia suprarrenal congénita, neoplasias suprarrenales o neoplasia en ovario, y hábitos alimenticios (vegetarianos).

### **Morfología de los ovarios durante la pubertad y la adolescencia**

Existen dos recomendaciones en la actualidad para el diagnóstico ecográfico.

Una es la visualización de más de 12 folículos en la periferia del ovario más un volumen mayor de 10 mL. Y otra recomendación es la que dió la Sociedad de Exceso de Andrógenos, que postuló que para el diagnóstico se requiere de más de 20 folículos por ecografía transvaginal de cuarta generación con un transductor de 8 MHz.

Un umbral más alto de 19 folículos ha informado sensibilidad y especificidad del 81 y 92%, respectivamente, para el diagnóstico de SOP.

**Tabla 1.** Clasificación del acné

Leve: microcomedones $\leq 2$ mm, o menos de 20 comedones de más de 2 mm.
Moderado: más de 20 comedones $\geq 2$ mm con menos de 20 pústulas.
Severo: más de 20 comedones $\geq 2$ mm con más de 20 pústulas
Quístico: lesiones inflamatorias $\geq 5$ mm en número variable.

Adaptado de Acné en el adolescente. *Act Ped Esp* 1996.<sup>13</sup>



Sin embargo, en la población adolescente el diagnóstico ecográfico es problemático. Algunas adolescentes aún no han iniciado vida sexual y esto conlleva que no se pueda realizar una ecografía transvaginal, por lo que la imagen por vía abdominal no es la más conveniente para el diagnóstico. Por otra parte, el 50% de las adolescentes cursan con ovarios multifoliculares y aumentados de volumen como respuesta a la estimulación de gonadotropinas durante esta etapa de la vida.

Todos estos cambios generan mucha polémica acerca de si se deben o no tomar en cuenta las características ecográficas de los ovarios en una adolescente para dar un diagnóstico de SOP.

Codner y col. describieron en el año 2011 que de todas las adolescentes que se encontraron con ovarios poliquísticos por ecografía, solo el 36,2% realmente cursó con hiperandrogenismo bioquímico y/o clínico. Este estudio demostró que el hallazgo ecográfico no necesariamente se correlaciona con irregularidades menstruales, anovulación e hiperandrogenismo.<sup>14</sup>

Por lo tanto, en adolescentes la recomendación es no usar rutinariamente la ecografía como método de valoración ovárica, ya que parece ser innecesario.

## Evaluación

La evaluación debe incluir una historia clínica detallada y examen físico completo. Cuando se tiene al frente a una paciente con signos clínicos sugestivos de SOP se debe primero descartar otras posibles causas, por lo que es importante solicitar lo siguiente:

- Pruebas de función tiroidea
- Prolactina
- Testosterona total
- Androstenediona (opcional)
- DHEAS
- 17-hidroxiprogesterona

Se recomienda no utilizar testosterona libre, por la baja sensibilidad.

Con respecto a la HAM, en niñas prepúberes su utilidad es tema de discusión. En un estudio

publicado en el año 2017 acerca del uso de HAM en adolescentes obesas con SOP se encontró que los niveles de HAM fueron más altos en las adolescentes obesas con SOP en comparación con las adolescentes sin SOP (8,3 vs. 4,3 ng/mL,  $p < .0001$ ) convirtiéndose en un posible biomarcador útil para el diagnóstico de SOP en adolescentes obesas.<sup>15</sup>

A pesar de que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se han encontrado en mujeres adultas con SOP, algunos autores no han encontrado un beneficio en la solicitud de insulina basal e insulina poscarga dentro del diagnóstico en adolescentes.

Sin embargo, hay que individualizar. En esas adolescentes usualmente con sobrepeso, hirsutismo, relación cintura cadera aumentada, acantosis nigricans, debe descartarse la hiperinsulinemia con una prueba de insulina basal y 2 horas después de carga de 75 g de glucosa. Si la basal está aumentada –poco frecuente– o la post carga tiene más de 100 UI/ml, se hace diagnóstico de resistencia a la insulina y causa de hiperandrogenismo, convirtiéndola en una candidata a recibir metformina.

Se resume, entonces, que la mujer durante la pubertad o adolescencia debe enfocarse como un SOP cuando:

- Presenta persistencia de oligomenorrea durante 3 a 4 años post menarquia.
- Muestra hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico después de la exclusión de otros trastornos asociados.

Y se puede considerar una paciente «en riesgo» aquella que:

- Presenta oligomenorrea que ha persistido durante 2 años o más

A este grupo de niñas en riesgo se les debe realizar un seguimiento para observar características clínicas asociadas a SOP.

## Tratamiento de la adolescente con SOP

Las intervenciones se pueden individualizar para abordar las principales quejas y síntomas.

## Educación

La explicación y discusión sobre síndrome de ovario poliquístico (PCOS por sus siglas en inglés) debe ser culturalmente sensible, así como apropiada, integral y adaptada para cada individuo.

## Cambios en el estilo de vida

Las intervenciones en el estilo de vida comprenden múltiples componentes, que incluyen dietas saludables, actividad física, conductas sedentarias disminuidas y estrategias conductuales.<sup>16</sup>

Con respecto a qué tipo de dieta debería tener la adolescente con SOP, en el año 2016 se realizó un estudio piloto acerca de cuál era la dieta más beneficiosa para la adolescente con SOP, encontrándose que una dieta baja en carbohidratos (20 a 40 g/día) e hipocalórica (40 g de grasa por día) durante 12 semanas mejoró el peso y las irregularidades menstruales de las pacientes; sin embargo, al compararlas con las demás dietas no hubo una diferencia estadísticamente significativa.<sup>17</sup>

Con respecto al ejercicio, la recomendación para este grupo etario es que se realice al menos 60 minutos de actividad física moderada a vigorosa mínimo 3 veces por semana para la prevención del aumento de peso y mejorar el riesgo cardiovascular en las pacientes con SOP.

Existen datos limitados para el uso de medicamentos para la pérdida de peso en adolescentes.

## Uso de estrógenos y progestágenos

Puede considerarse en adolescentes con diagnóstico claro de hiperandrogenismo.

En el año 2018, las guías internacionales sobre el manejo del SOP recomendaron no utilizar como primera línea la combinación de etinilestradiol más acetato de ciproterona, ya que existen otros antiandrogénicos que pueden ser considerados inicialmente.<sup>18</sup>

Dentro de los beneficios del uso de combinaciones entre estrógenos y progestágenos en SOP encontramos:

1. Mejora las irregularidades menstruales de la paciente
2. Mejora el acné/hirsutismo
3. Por su efecto anticonceptivo a necesidad

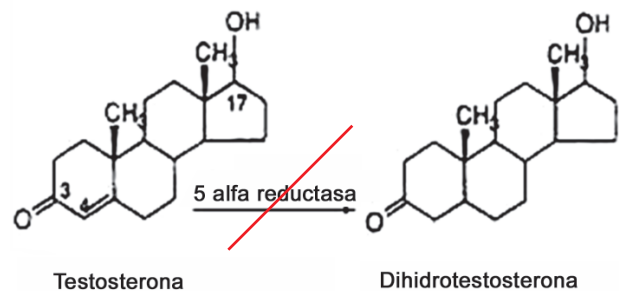
## Manejo del hirsutismo

En la adolescente una de las mayores afecciones e implicaciones desde el punto de vista estético con compromiso incluso en la autoestima es la aparición de vello excesivo.

Hoy en día existen opciones que van desde la depilación con láser hasta el uso de fármacos que logran el control en la paciente con hirsutismo.

A continuación, se enumeran algunos de ellos:

- Combinación de estrógenos con progestágenos (anticonceptivos orales combinados): Permite que haya un aumento en la globulina (transportador de hormonas sexuales); disminuye la producción de andrógenos ováricos y suprarrenales al suprimir la LH. Tiene propiedades antiandrogénicas al inhibir la actividad de la 5  $\beta$ -reductasa, permitiendo la no conversión de la testosterona en dihidrotestosterona.



Hasta hace pocos años, el antiandrogénico más utilizado ha sido el acetato de ciproterona, en dosis de 25-50 mg/día durante los primeros 10 días del ciclo asociado a un tratamiento estroprogestágeno cíclico. Este esteroide sintético, derivado de la 17-hidroxiprogesterona, tiene actividad antiandrogénica y antigonadotrópica, y es efectivo en la reducción del hirsutismo y del acné. Sin embargo, en algunas adolescentes puede favorecer un incremento ponderal significativo y el desarrollo de sangrado metrorrágico.

- La espironolactona es un antiandrogénico que interfiere en la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor y forma complejos inactivos a nivel nuclear, mini-

mizando el efecto androgénico en el crecimiento del vello. En dosis bajas (100 mg/día) actúa preferentemente bloqueando el receptor androgénico; en dosis más altas (200 mg/día) también disminuye los niveles de testosterona y androstendiona. El efecto adverso más frecuente en el ciclo menstrual es la polimenorrea.

Debe ser considerado su uso cuando la paciente lleva un período mayor de 6 meses con anticonceptivos orales y aun así no hay mejoría clínica del hirsutismo. La dosis de inicio para la espironolactona es de 25-50 mg/día.

- La flutamida actúa desplazando al andrógeno de su receptor, impidiendo su acción; disminuye la secreción de andrógenos suprarrenales (DHEAS y androstenediona) por inhibición enzimática, o por disminución de la depuración metabólica del cortisol, lo que aumenta su vida media, frena la ACTH y, por ende, disminuye la síntesis de dichos andrógenos.<sup>19</sup> La dosis es de 250 a 500 mg/día divididos en dos veces durante 12 meses.

Disminuye los niveles de triglicéridos y de colesterol. Carece de actividad progestágena, estrogénica, corticoidea o antigonaotrópica. Tiene pocos efectos colaterales, aunque en dosis elevadas (iguales o supe-

riores a 500 mg/día) se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante.<sup>20</sup>

- El finasteride: Inhibe la actividad de la 5  $\beta$ -reductasa. En adultos se ha utilizado a dosis de 5 mg/día con éxito. Sin embargo, no existe experiencia suficiente para recomendar su uso sistemático en adolescentes.

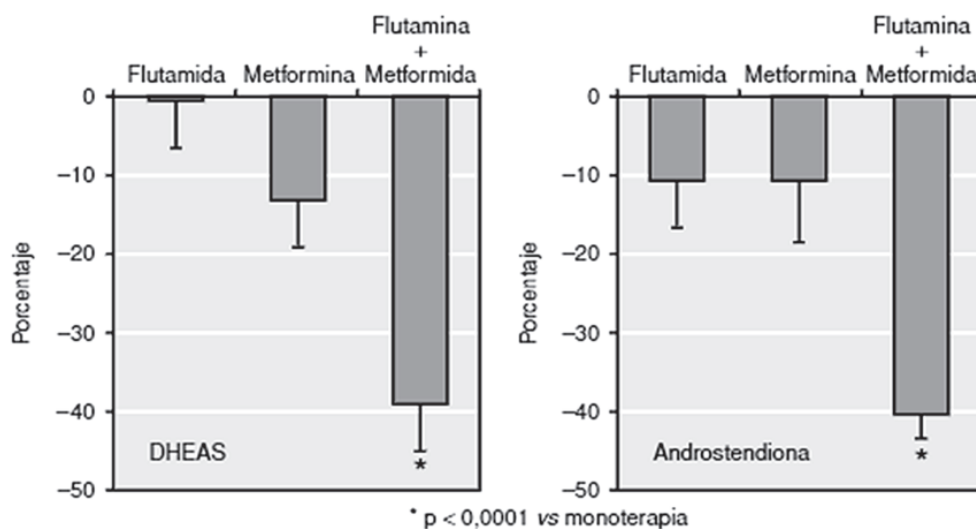
La duración del tratamiento para adolescentes con hirsutismo debe ser un período mínimo de 2 años asociados o no a estroprogestágenos o sensibilizantes de la insulina, con reevaluación posterior del perfil lipídico y hormonal.

### Manejo del acné

Dependerá de la gravedad. Por lo general, el acné leve puede tratarse con medidas tópicas (peróxido de benzoilo al 0,1% o retinoides tópicos). Las formas moderadas y severas de acné requieren la adición de antibióticos sistémicos (macrólidos) durante 3 o 4 meses.<sup>21</sup>

### Uso de la metformina

Su uso puede aplicarse para adolescentes entre los 15 y 19 años. Tiene un efecto benéfico en cuanto a la irregularidad menstrual, así como el impacto sobre el peso. Además, la combinación con antiandrogénicos para el manejo del hirsutismo ha traído grandes beneficios. Figura 3.



**Figura 3.** Reducción de las cifras de androstendiona y DHEAS después de 9 meses de tratamiento combinado con metformina y flutamida en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo. Adaptada de Ibáñez et al.<sup>22</sup>

La dosis de 1500-2000 mg/día se asocia con una mayor mejoría del IMC, mejoría de las irregularidades menstruales y del acné.<sup>23</sup> Su uso es de gran impacto en adolescentes con IMC mayores a 25 y alto riesgo cardiovascular.

## Referencias

1. Bozdog, G., et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016; 31: 2841-55.
2. Witchel, Selma Feldman, Sharon E. Oberfield, and Alexia S. Peña. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society.* 2019 ; 3: 1545-73.
3. Anderson RA, McLaughlin M, Wallace WH, Albertini DF, Telfer EE. The immature human ovary shows loss of abnormal follicles and increasing follicle developmental competence through childhood and adolescence. *Hum Reprod.* 2014; 29: 97-106.
4. Xu J, Bishop CV, Lawson MS, Park BS, Xu F. Anti-Müllerian hormone promotes pre-antral follicle growth, but inhibits antral follicle maturation and dominant follicle selection in primates. *Hum Reprod.* 2016; 31:1522-30.
5. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003; 362:1017-21.
6. J.A. Visser, F.H. de Jong, J.S. Laven, A.P. Themmen. Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function. *Reproduction.* 2006; 131:1-9.
7. Iliodromiti, Stamatina. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013; 98: 3332-40.
8. Gómez, Tabares G. *Endocrinología reproductiva e infertilidad.* Cali. 1999. Primera edición. Capítulo 6, pág. 101.
9. Lowenstein, Eve J. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatologic therapy.* 2006; 19: 210-23.
10. Franks S, Hardy K. Androgen action in the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:1-5.
11. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, Greenspan LC, Kushi LH, Teitelbaum SL. Age of menarche in a longitudinal US cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018; 31: 339-45
12. Peña AS, Doherty DA, Atkinson HC, Hickey M, Norman RJ, Hart R. The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Arch Dis Child.* 2018; 103:235-39.
13. Garriga M, Ricos G, García-Tornel S, Vicente A. Acné en el adolescente. *Act Ped Esp* 1996; 54: 640-652.
14. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, Iñiguez G, Cassorla F. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril.* 2011; 95:702-06.e1-2.
15. Kim JY, Tfayli H, Michalyszyn SF, Lee S, Nasr A, Arslanian S. Anti-Müllerian hormone in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health.* 2017; 60:333-9.
16. Ells LJ, Rees K, Brown T, Mead E, Al-Khudairy L, Azevedo L, McGeechan GJ, Baur L, Loveman E, Clements H, Rayco-Solon P, Farpour-Lambert N, Demaio A. Interventions for treating children and adolescents with overweight and obesity: an overview of Cochrane reviews. *Int J Obes.* 2018; 42: 1823-33.
17. Wong JM, Gallagher M, Gooding H, Feldman HA, Gordon CM, Ludwig DS, Ebbeling CB. A randomized pilot study of dietary treatments for polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatr Obes.* 2016; 11:210-20.
18. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89:251-68
19. Charmandari E, Johnston A, Honour JW, Brook CG, Hindmarsh PC. Treatment with flutamide decreases cortisol clearance: implications for therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 235-9.

20. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML III, Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 860-4.
21. Eichen Field LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ, Yan AC, Vaux KK, Webster G, Zaenglein AL, Thiboutot DM; American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 2013;131(Suppl 3):S163-S186.
22. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Potau N, de Zegher F. Additive effects of anti-androgen and insulin-sensitizing treatment to normalize dyslipidemia, adrenal hyperandrogenemia and anovulation in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2870-4.
23. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and life style modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4299-4306.

# Enfoque individual del manejo de la atrofia vaginal en América Latina

---

## An individualized approach to the management of vaginal atrophy in Latin America

SANTIAGO PALACIOS, MD, PHD, ROSSELLA E. NAPPI, MD, PHD, MARLA SHAPIRO, CM, MDCM, CCFP, MHSC, FRCPC, FCFP, NCMP, NILSON ROBERTO DE MELO, MD, PHD, MARÍA CELESTE OSORIO WENDER, MD, PHD, CÉSAR EDUARDO FERNANDES, MD, PHD, DOLORES PARDINI, MD, PHD, ROGÉRIO BONASSI MACHADO, MD, PHD, JAIME KULAK JR, MD, PHD, CUAUHTÉMOC CELIS-GONZÁLEZ, MD, MABEL T. MARTINO, MD, RITA R. PIZZI, MD, PAULINA VILLASECA, MD, EDUARDO STORCH, MD, LUIS FERNANDO DANCKERS, MD Y JOSÉ ALBERTO HERNÁNDEZ-BUENO, MD

### Resumen

**Objetivo:** En ausencia de pautas específicas para América Latina, una región donde el impacto de la menopausia es cada vez más importante, una opinión especializada basada en evidencia sobre el manejo de la atrofia vaginal ayudará a mejorar los resultados.

**Métodos:** Se convocó una reunión de la junta asesora en Sao Paulo, Brasil, para discutir recomendaciones prácticas para el manejo de la atrofia vaginal en mujeres en América Latina. Antes de la reunión, los médicos consideraron varios aspectos de la condición, resumiendo la información en consecuencia. Esta información fue discutida durante la reunión. El consenso de expertos ahora se resume.

**Resultados:** En América Latina, dada la edad relativamente temprana de la menopausia, será beneficioso crear conciencia sobre atrofia vaginal entre las mujeres antes de entrar en la menopausia, considerando las actitudes culturales e involucrando a las parejas como lo apropiado. Se debe informar a las mujeres sobre las modificaciones del estilo de vida, incluida la atención a la higiene genital, ropa de vestido y actividad sexual, y se les anima a buscar ayuda tan pronto como experimenten molestias vaginales. A pesar de que el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento, es preferible un tratamiento rápido. Una gama de tratamientos está disponible. Para abordar la patología subyacente, la terapia con estrógenos locales puede proporcionar un alivio eficaz de los síntomas, con la opción de preparación guiada por preferencia de la paciente. Se debe considerar un enfoque de tratamiento individualizado, dando atención a situaciones específicas de las pacientes.

**Conclusiones:** Es fundamental que las mujeres estén facultadas para comprender la atrofia vaginal. Educar a las mujeres y los proveedores de atención médica que participen en un diálogo abierto facilitará la apreciación de los beneficios y los medios para mantener la salud urogenital, ayudando a mejorar los resultados en la mediana edad y más allá. Las mujeres deberían recibir esta educación antes de la menopausia.

**Palabras clave:** síndrome genitourinario de la menopausia, América Latina, manejo, menopausia, atrofia vaginal, salud vaginal.

### Abstract

**Objective:** In the absence of guidelines specific for Latin America, a region where the impact of menopause is becoming increasingly important, an evidence-based specialist opinion on management of vaginal atrophy will help improve outcomes.

**Methods:** An advisory board meeting was convened in São Paulo, Brazil, to discuss practical recommendations for managing vaginal atrophy in women in Latin America. Before the meeting, physicians considered various aspects of the condition, summarizing information accordingly. This information was discussed during the meeting. The expert consensus is now summarized.

**Results:** In Latin America, given the relatively early age of menopause, it will be beneficial to raise awareness of vaginal atrophy among women before they enter menopause, considering cultural attitudes and involving partners as appropriate. Women should be advised about lifestyle modifications, including attention to genital hygiene, clothing, and sexual activity, and encouraged to seek help as soon as they experience vaginal discomfort. Although treatment can be started at any time, prompt treatment is preferable. A range of treatments is available. By addressing the underlying pathology, local estrogen therapy can provide effective symptom relief, with choice of preparation guided by patient preference. An individualized treatment approach should be considered, giving attention to patients' specific situations.

**Conclusions:** It is critical that women are empowered to understand vaginal atrophy. Educating women and healthcare providers to engage in open dialogue will facilitate appreciation of the benefits and means of maintaining urogenital health, helping to improve outcomes in middle age and beyond. Women should receive this education before menopause.

**Key words:** Genitourinary syndrome of menopause, Latin America, Management, Menopause, Vaginal atrophy, Vaginal health.

## Introducción

La disminución del estrógeno asociada a la menopausia conduce a atrofia vaginal: esto puede afectar a aproximadamente a la mitad de todas mujeres posmenopáusicas y puede influir negativamente en el bienestar y asociaciones, pero con frecuencia no se reconoce y a menudo es subtratada.<sup>1</sup> Proporcionando una base para un enfoque informado para el manejo de la menopausia, una revisión sistemática previa publicada de datos globales informó que las mujeres en América Latina tienden a experimentar un inicio relativamente temprano de menopausia<sup>2</sup>. Esto puede tener efectos negativos sustanciales en la calidad de vida y salud sexual<sup>1,2</sup>. Con sistemas sociales débiles en protección, con desigualdades en el cuidado de la salud y un envejecimiento gradual de la población, la situación en América Latina puede ser de particular importancia y preocupación.<sup>2</sup> Además, datos recientes han demostrado que, a pesar de la angustia que pueden experimentar por la afección, muchas mujeres en esta región desconocen la naturaleza de la atrofia vaginal posmenopáusica y pueden no apreciar que esta es una enfermedad crónica.<sup>3</sup> Por consiguiente, es crítico que las mujeres puedan poder enten-

der la atrofia vaginal, apreciando que es un cambio patológico, que no mejorará con el tiempo: más bien que es un problema de estilo de vida; las mujeres deben ser informadas de la causa y posibles opciones de tratamiento.

Recomendaciones para el manejo de la atrofia vaginal posmenopáusica fueron publicadas por la Menopause Internacional Society (IMS) Writing Group en 2010.<sup>4</sup> La mayoría de los datos presentados eran del mundo occidental, pero la información de otros lugares, incluida América Latina, también se consideró. Sin embargo, no fueron proporcionados consejos de gestión adaptados a las mujeres en Latinoamérica. Una declaración de posición sobre el manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática fue posteriormente producida por la North American Society (NAMS) en 2013,<sup>5</sup> con una declaración de posición de terapia hormonal actualizada en 2017,<sup>6</sup> centrada en la situación imperante en los Estados Unidos y Canadá. El manejo de la condición también se ha descrito en una declaración de posición publicada por la European Menopause and Andropause Society (EMAS) en 2015.<sup>7</sup>

En ausencia de pautas específicas para mujeres en Latinoamérica, se convocó una junta

asesora en junio de 2016 en Sao Paulo, Brasil, para facilitar la consideración de recomendaciones regionales para el manejo de la atrofia vaginal. Este artículo describe el consenso de expertos alcanzado finalmente, reportado en el contexto de otra literatura disponible.

## Métodos

Impulsada por la falta de pautas específicas para mujeres con atrofia vaginal en América Latina, una reunión de la junta asesora fue convocada por Novo Nordisk Health Care AG, Suiza, que entabló un diálogo con médicos experimentados en el tratamiento de esta condición para seleccionar un grupo de individuos de países de toda la región. El aporte de las perspectivas norteamericana y europea fue proporcionado por participantes adicionales. La reunión se celebró en Sao Paulo, Brasil, en junio de 2016, y fue presidida por el autor principal (SP). Los participantes discutieron la necesidad de recomendaciones prácticas para el tratamiento de la atrofia vaginal adaptadas a mujeres en América Latina, y puntos a incluir al respecto. Miembros de Novo Nordisk estuvieron presentes en la reunión, pero los puntos en este artículo representan las opiniones de los autores.

Antes de la reunión, los autores consideraron diferentes aspectos de atrofia vaginal en profundidad, resumiendo dicha información, en consecuencia, en función de sus conocimientos y experiencia. Durante la reunión, la información resumida se discutió hasta que se llegó a un acuerdo. Los puntos principales de las discusiones fueron capturados en el texto distribuido al grupo de autores después de la reunión, para revisión y acuerdo final. El contenido del documento actual se basa en el consenso alcanzado.

Dado el tamaño y los compromisos del grupo de autores, para permitir que las opiniones de todos fueran tomadas en cuenta de manera efectiva, la recopilación del manuscrito se completó en octubre de 2018, con la aprobación del autor de la versión final cuando tuvo lugar. Para garantizar que los puntos capturados estuvieran actualizados, estos se presentaron en el contexto de la evidencia disponible cuando se produjo la versión final. Esto implicaba una revisión de la situación prevaleciente, según lo

determinado a la luz del conocimiento de los autores, la información actual del producto y otra información relevante de material publicado después de la reunión original (con PubMed buscando ayudar a identificar este último).

Este artículo pretende resumir recomendaciones pragmáticas, relativas al trato de la mujer en Latinoamérica; no es un reemplazo de las pautas existentes, pero es una opinión especializada, basada en evidencia, que refleja el punto de vista del grupo de autores. Aunque el término «atrofia vaginal» se usa arriba, otros síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos también pueden ser aparentes, y esto es abarcado por el término «atrofia vulvovaginal», mientras que el «síndrome genitourinario de la menopausia» (GSM) también ha sido propuesto como un término que puede ser más aceptable al conversar con mujeres afectadas.<sup>8</sup> El GSM implica «cambios en los labios mayores/menores, clítoris, vestíbulo/introito, vagina, uretra y vejiga»,<sup>8</sup> y puede incluir síntomas genitales (sequedad, ardor, e irritación), sexuales (falta de lubricación, incomodidad o dolor, y función deteriorada), y urinarios (urgencia, disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario).<sup>8</sup>

Dada la naturaleza amplia de esta definición, los síntomas del GSM pueden surgir no solo de cambios hormonales sino también a través del envejecimiento y otros factores que afectan la vejiga y el piso pélvico.

A la luz de la terminología variable, el presente artículo se centrará en atrofia vaginal/vulvovaginal relacionada con la deficiencia de estrógenos, que puede asociarse con sintomatología vaginal y urinaria.

## Resultados y discusión

Para proporcionar una narrativa coherente, los enfoques para la gestión de atrofia vaginal en América Latina se consideran en términos de la epidemiología de la condición, su diagnóstico, y las opciones de tratamiento disponibles, antes de resaltar la importancia del tratamiento individualizado.

## Epidemiología

Aunque los síntomas vasomotores asociados con la menopausia tienden a resolverse con



el tiempo, los síntomas de atrofia vaginal/vulvovaginal son generalmente progresivos y a menudo requieren tratamiento.<sup>4,5</sup> Para producir recomendaciones informadas para el manejo de atrofia vaginal en América Latina, con la intención de facilitar mejores resultados para las mujeres afectadas, es apropiado considerar la situación en esta región.

Los datos publicados ilustran una propensión a la menopausia, la cual ocurre relativamente temprano en mujeres de América Latina, donde se ha informado que la mediana de edad al inicio oscila entre 43,8 a 53 años, mientras que los valores correspondientes para América del Norte y Europa corresponden a 50,5 a 51,4 y 50,1 a 52,8 años, respectivamente.<sup>2</sup>

Esos datos latinoamericanos son de una encuesta que involucra 17.150 mujeres que residen en 47 áreas urbanas en 15 países.<sup>10</sup> En toda la muestra, la mediana de edad en la menopausia fue 48,6 años, y el inicio anterior se asoció con factores que incluyen un nivel educativo más bajo y vivir en países más pobres o a mayor altitud (más de 2.000 metros sobre el nivel del mar).<sup>10</sup>

Como los síntomas de la menopausia son multidimensionales, reflejan una combinación de factores que incluyen las percepciones de los individuos,<sup>2</sup> con una mayor esperanza de vida y mayores expectativas.<sup>11</sup>

Hay implicaciones para el creciente número de mujeres afectadas en América Latina que deseen permanecer funcionales y proactivas en varios aspectos de la vida: familiar, laboral, recreacional, intelectual, emocional y sexual. De hecho, en Latinoamérica, el manejo de la menopausia es cada vez más importante.<sup>12</sup>

Una serie de estudios, informados por el Grupo Colaborativo para Investigación del Climaterio en América Latina (REDLINC) involucrando mujeres de 40 a 59 años en esta región, proporcionó información sobre los efectos de la menopausia.<sup>13-15</sup>

Considerando 8.373 mujeres que residen en 12 países latinoamericanos, el 54,5% presentó algún grado de síntomas vasomotores<sup>14</sup>; estos deterioran gravemente la calidad de vida, como ha sido evaluado por los puntajes totales de la

Escala de Calificación de Menopausia (MRS) (OR] 4,7; IC 95%, 4,1-5,3), con aparición de síntomas tempranos en la premenopausia.<sup>14</sup> Del mismo modo, insomnio y sueño pobre, asociados con síntomas menopáusicos, que ocurren desde la premenopausia, afectan al 56,6% de una cohorte de 6.079 mujeres de 11 países.<sup>15</sup> Además, el uso del índice de función sexual femenina (FSFI), que implica dominios que evalúan el deseo, la excitación, el orgasmo, el dolor, la lubricación y la satisfacción, en 5.391 mujeres sexualmente activas (11 países), mostró que 56,8% tienen disfunción sexual (puntaje FSFI total 26,55), aunque la prevalencia varió entre diferentes poblaciones (21,0-98,5%)<sup>13</sup>; se encontró que el principal factor de riesgo es una disminución de la lubricación vaginal (OR 3,86; IC 95%, 3,37-4,43).<sup>13</sup>

En América Latina, el impacto de la menopausia en las mujeres en la vida sexual es motivo de preocupación frecuente<sup>4</sup> y los datos de REDLINC descritos anteriormente han elaborado informes anteriores de aspectos de la disfunción sexual en países individuales. Por ejemplo, un estudio que involucró a 456 mujeres de 45 a 60 años en Campinas, Sao Paulo, Brasil, reportó dispareunia y sequedad vaginal en 1,8 y 1,1%, respectivamente; pero en mujeres la vergüenza puede haber afectado estos datos, ya que los resultados fueron obtenidos de entrevistas en el hogar realizadas por personal no médico.<sup>16</sup> En un estudio hospitalario posterior, la dispareunia/sequedad vaginal fue evidente en 28,8%, de una cohorte de 354 mujeres climatéricas de 40 a 65 años de la ciudad de Cuiabá en Brasil, una población caracterizada por bajos niveles socioeconómicos.<sup>17</sup> Datos autoinformados de 200 mujeres brasileñas de 40 a 65 años que residen en la ciudad de Belo Horizonte y con al menos 11 años de educación formal, indicaron una prevalencia de dispareunia de 39,5%, con 51,4% de aquellas afectadas que reportan falta de lubricación vaginal.<sup>18</sup>

En la cohorte de mujeres climatéricas de Cuiabá,<sup>17</sup> 31,1% experimentaban pérdida de la libido. Esta fue la queja más común (51%) entre mujeres peri y posmenopáusicas en una muestra de 125 nativas americanas bolivianas, las Movima, de 35 a 54 años,<sup>19</sup> mientras que la dispareunia también fue frecuente (40%). En

otro estudio, que involucró a 573 mujeres posmenopáusicas de 45 a 59 años en comunidades indígenas aisladas, quechua (Perú) y zenú (Colombia), también fueron encontradas 95,1 y 92,3%, respectivamente, con síntomas urogenitales severos (según lo determinado por la subescala urogenital MRS).<sup>20</sup>

Por lo tanto, los efectos de la menopausia deben considerarse en un contexto social: sociedades que otorgan gran importancia a la procreación pueden ver la menopausia negativamente a través de la asociación con pérdida de juventud y fertilidad,<sup>19</sup> y el manejo debe ser adaptado a los requisitos vigentes, particularmente en vista del acceso desigual en la atención de la salud en países de América Latina.<sup>21</sup>

Investigaciones posteriores en Chile mostraron que la consideración de los síntomas puede ser influenciada por las percepciones, expectativas y actitudes de las mujeres, sus parejas y su entorno.<sup>22</sup>

Considerando que en una reciente revisión sistemática de la disfunción sexual femenina en Brasil se enfatizó la importancia de las políticas de salud relevantes para el manejo del paciente.<sup>23</sup>

Se confirmaron los resultados sintomáticos y el potencial psicosocial y sus implicaciones en la encuesta Vaginal Health: Insights Views & Attitudes (VIVA-LATAM), en la que el 91% de 2.509 mujeres de 55 a 65 años, con domicilio en Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México, completaron un cuestionario en línea que consideró que la incomodidad vaginal tendría consecuencias negativas para varios aspectos de la vida.<sup>3</sup>

Evidencia de una gama de efectos negativos en mujeres con la atrofia vulvovaginal es proporcionada por un cuerpo sustancial de datos de América del Norte y más allá. Por ejemplo, un estudio de cohorte que involucró a 9.080 mujeres de los Estados Unidos de 40 a 79 años, y con atrofia vulvar/vaginal recién diagnosticada, demostró una incidencia significativamente mayor ( $P < 0,001$ ) de cada una de las seis afecciones genitourinarias (infecciones del tracto urinario; otro/síntomas genitourinarios no específicos; otro/enfermedades inflamatorias de los órganos pélvicos femeninos; trastornos menopáusicos;

dolor genital femenino y otros síntomas, y otros/trastornos genitales femeninos no especificados) en comparación con controles emparejados.<sup>24</sup> En otro estudio de cohorte, el Study of Women's Health Across the Nation [SWAN]), que inscribió a 3.000 mujeres estadounidenses de 42 a 52 años y evaluó cambios en el funcionamiento sexual en la transición menopáusica, la sequedad vaginal se mostró altamente asociada con dolor y menor excitación, así como con menos satisfacción emocional y placer físico<sup>25</sup>; esto sugiere plausibilidad causal para una disminución de la función sexual en términos de aumento de dolor y disminución de la libido.<sup>25</sup> Además, varias encuestas han descrito el impacto adverso genitourinario relacionado con los síntomas menopáusicos sobre calidad de vida y salud sexual en mujeres con residencia en Norteamérica y Europa: VIVA fue originalmente realizado en estos dos continentes,<sup>26</sup> mientras que otras encuestas incluyen Revealing Vaginal Effects at Mid-Life (REVEAL),<sup>27</sup> Women's Voices in Menopause,<sup>28</sup> HealthyWomen,<sup>29</sup> Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER),<sup>30,31</sup> Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE),<sup>32</sup> and Women's EMPOWER.<sup>27</sup> Las anteriores encuestas han puesto de manifiesto que las mujeres en América del Norte y Europa pueden ser reacias a hablar sobre la atrofia vaginal con sus proveedores de atención médica y la importancia de proveedores de atención médica que adoptan un enfoque proactivo para iniciar discusiones sobre esto; el asesoramiento debe tener en cuenta rasgos de personalidad de las mujeres involucradas.<sup>33</sup>

Además de incluir mujeres posmenopáusicas de 55 a 65 años que tengan atrofia vaginal (n. 4.100), la encuesta CLOSER<sup>30</sup> inscribió parejas masculinas de mujeres con estas características (n 4,100). En general, el 82% de los hombres querían hablar con sus compañeras sobre sus síntomas, y el 68% se sintió cómodo con tales conversaciones.<sup>30</sup> La comparación de respuestas entre áreas geográficas mostró que una proporción menor de mujeres en el norte que el sur de Europa informó a sus compañeros cuando experimentaron los primeros síntomas (67% vs. 75%;  $P < 0,05$ ) y que una proporción similar de hombres en estas regiones (86%) estaban dis-

puestos a discutir este tema.<sup>31</sup> En el contexto de una discusión abierta entre partes involucradas (mujeres, sus parejas y proveedores de atención médica), la «Pausa en pareja» ha sido introducida recientemente como nuevo paradigma de gestión para abordar las necesidades sexuales de ambos miembros de una pareja de ancianos en lugar de abordar necesidades individuales del paciente en forma aislada.<sup>34</sup>

### **Puntos clave**

*Es necesario educar a las mujeres y a los proveedores del cuidado de la salud para facilitar el diálogo abierto con el fin de crear conciencia de la atrofia vaginal y la importancia de mantener salud urogenital (que se considera a continuación); esto puede en definitiva ayudar a mejorar la calidad de vida y la función sexual de las mujeres en la mediana edad y más allá.*

*Con referencia específica a América Latina, dada la edad relativamente temprana a la cual ocurre la menopausia, será beneficioso para proporcionar dicha educación a las mujeres antes que ingresan a la menopausia, considerando la biología menopáusica en el contexto de actitudes culturales y la participación de parejas de mujeres, según corresponda.*

### **Diagnóstico**

La evaluación clínica ayuda a identificar el mejor enfoque terapéutico.<sup>35</sup> El diagnóstico se ha descrito en publicaciones producidas por una variedad de organizaciones (por ejemplo, la Sociedad de Obstetras y ginecólogos de Canadá,<sup>36</sup> IMS,<sup>4</sup> NAMS,<sup>5</sup> EMAS,<sup>7</sup> y Endocrine Society<sup>37</sup>), así como en otros lugares (p. ej., Bachmann y Nevadunsky,<sup>38</sup> Goldstein et al.,<sup>39</sup> Keil,<sup>40</sup> y Mac Bride et al.<sup>41</sup>), y por lo tanto solo se considerará brevemente.

El diagnóstico es esencialmente clínico<sup>41</sup>; la evaluación implica obtener el historial de una paciente junto con un examen pélvico,<sup>5</sup> y se basa en el juicio clínico, teniendo en cuenta los síntomas de la paciente, la situación clínica y los hallazgos de la inspección visual.<sup>4</sup> La sintomatología de la atrofia vaginal incluye sequedad vaginal, sangrado/manchado, prurito, dolor, ardor, presión o secreción maloliente, así como dispareunia y problemas urinarios asocia-

dos (mayor frecuencia de micción, urgencia urinaria, incontinencia e infección del tracto urinario).<sup>38-40</sup> Al examen de una paciente afectada, la pérdida de tejido conectivo en la vulva puede producir contracción de los labios mayores, pérdida de los labios menores y estrechamiento del introito.<sup>36</sup> El canal vaginal muestra contracción, clásicamente con un aspecto pálido y seco y pérdida de pliegues rugosos.<sup>36</sup> Es evidente la dilución del epitelio vaginal, posiblemente con tejido epitelial friable y hemorragias petequiales submucosas<sup>36</sup>.

También se deben considerar los diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta dermatosis, liquen plano, liquen escleroso, y así sucesivamente, y condiciones subyacentes como trastornos autoinmunes, infecciones y neoplasias malignas<sup>4,5</sup>.

Aunque no es necesario para un diagnóstico clínico de atrofia vaginal, medidas cuantitativas y más objetivas están disponibles y se han utilizado para evaluar la eficacia del tratamiento en ensayos clínicos<sup>4,5</sup>; la severidad de las pacientes más molestas se pueden registrar con los síntomas, se puede medir el pH vaginal (con valores mayores de 5,0 que generalmente indican agotamiento de estrógenos<sup>38</sup>) y el índice de maduración vaginal (IMV), en el que aumentaron las proporciones de células intermedias y parabasales indicativas de agotamiento de estrógenos). Recientemente, el índice de salud vaginal,<sup>42</sup> que incluye mediciones de pH vaginal, se ha propuesto como medida objetivo que puede integrarse en el diagnóstico.<sup>43</sup> Además, y de particular relevancia para la práctica en América Latina, también se ha descrito un índice cuantitativo en español para evaluar la atrofia vulvar: la Escala Palacios (tabla 1)<sup>44</sup>.

El índice de salud vaginal<sup>42</sup> considera la lubricación, y la Escala Palacios<sup>44</sup> incluye evaluación del dolor/malestar, los cuales forman parte del FSFI,<sup>45</sup> como se usa en datos de REDLINC. El FSFI incluye preguntas sobre la frecuencia y dificultad para lubricarse (mojarse) y mantener lubricación (humedad), así como preguntas sobre la frecuencia y la severidad del dolor o molestia durante o después de la penetración vaginal. La MRS,<sup>46</sup> que también se informa en conjuntos de datos de REDLINC,

también pregunta sobre la sensación sintomática de sequedad o ardor en la vagina, dificultad con las relaciones sexuales.

Cuando las mujeres afectadas por atrofia vaginal acuden a clínicas en Brasil, las formas más frecuentes en que mencionan su sintomatología es con referencia a la sequedad vaginal (*ressecamento vaginal*), falta de lubricación (*falta de lubrificacão*), y relaciones sexuales dolorosas (*dor na relacao*). Síntomas similares se describen en países de habla hispana: sequedad (sequedad) y relaciones sexuales dolorosas (dolor); también puede mencionarse baja libido (disminución del deseo) y menor respuesta sexual (disminución de la respuesta).

### **Puntos clave**

*Mujeres afectadas por atrofia vaginal, que pueden describir esto en términos de sequedad y disfunción sexual, deberían ser alentadas a buscar ayuda tan pronto como experimenten molestias vaginales. Se necesita un diagnóstico adecuado para las mujeres con síntomas de atrofia vaginal, excluyendo otras causas como infecciones, enfermedades dermatológicas o neoplasias.*

## **Tratamiento**

### **Modificaciones del estilo de vida**

Como las variaciones geográficas en las actitudes pueden reflejarse en atención vulvovaginal, son requeridos los planes de manejo individualizados, incluyendo orientación y asesoramiento relacionados con higiene y modificaciones del estilo de vida.<sup>47</sup> Se recomienda educación proactiva en relación con la salud vaginal<sup>5</sup>, lo cual es valioso para promover el concepto de salud vaginal;<sup>48</sup> es de apoyo la idea de «cuanto antes, mejor»<sup>49</sup> como un enfoque para abordar la sintomatología.

Como una característica importante de la vida cotidiana de las mujeres,<sup>50</sup> la higiene genital es una consideración primaria.<sup>51</sup> La higiene genital es generalmente enseñada temprano en la vida, pero a medida que las mujeres progresan a la mitad de edad, pueden asumir aspectos específicos de mayor relevancia con respecto a la atrofia vaginal. Tales aspectos han sido considerados en publicaciones anteriores (p. ej.,

Calleja-Agius y Brincat,<sup>47</sup> Guaschino et al.,<sup>50</sup> Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología [FLASOG]<sup>51</sup>) y la atención debe ser dada para evitar irritaciones de cualquier tipo: las mujeres deben usar ropa interior preferiblemente de algodón holgado (no nailon o licra), cambiar según sea necesario, y no se usa para dormir; el polvo utilizado para lavar ropa interior puede contener escamas de lejía de soda, que debe lavarse con varios enjuagues; los jabones deberían ser no abrasivos y de bajo pH; y las toallas sanitarias solo deberían usarse si hay sangrado, aquellas sin película plástica externa pueden disminuir la humedad local y los cambios regulares ayudarán a mantener la vulva seca y limpia. Aunque las mujeres pueden usar cremas hidratantes y lubricantes para tratar los síntomas de la atrofia vaginal (Edwards y Panay,<sup>52</sup> ver también más abajo), otros medicamentos tópicos sin receta no se recomiendan.

La preservación de la función sexual puede ser alentada por actividad sexual regular,<sup>5</sup> aunque el mejor tipo de actividad sexual para la prevención de síntomas no se ha establecido.<sup>53</sup>

Además, se debe aconsejar a las pacientes que adopten estilos de vida que eviten los factores de riesgo asociados con los síntomas atróficos: fumar, un índice de masa corporal mayor de 27 kg/m<sup>2</sup> y falta de actividad física.<sup>47,53,54</sup>

### **Puntos clave**

*Las mujeres en riesgo de desarrollar atrofia vaginal deben ser informadas sobre los beneficios de modificaciones del estilo de vida apropiado, incluida la atención a la higiene genital, la ropa y la actividad sexual.*

## **Terapia hormonal**

### **Terapia local con estrógenos**

De acuerdo con las recomendaciones anteriores que indican una preferencia para usar la terapia local de estrógenos para la atrofia vaginal en la ausencia de otras razones para el tratamiento,<sup>4</sup> la posición de declaración NAMS sobre atrofia vulvovaginal considera la terapia con estrógenos como el estándar terapéutico para síntomas moderados a severos, con dosis

bajas de estrógeno vaginal preferido cuando la atrofia vulvovaginal es el único síntoma menopáusico.

Posterior declaración de posición de NAMS 2017 sobre la terapia hormonal<sup>6</sup> informó que los ensayos clínicos aleatorios han demostrado que la terapia de estrógenos local es apropiada para abordar la patología subyacente de la condición, citando una base de datos de revisión sistemática de Cochrane<sup>55</sup> con una variedad de preparaciones de estrógenos locales disponibles (p. ej., crema, anillo, tableta), todos los cuales tienen una eficacia similar.<sup>55</sup> La elección terapéutica debe ser impulsada por la preferencia de la paciente.<sup>4,6,56</sup>

Las mujeres deben ser incluidas en la toma de decisiones conjuntas, con empoderamiento, alentándolas a hacerse cargo de su salud vaginal. Es probable que este enfoque influya en la adherencia, lo que afectará los resultados. Dada la naturaleza crónica de la atrofia vaginal, el tratamiento debe considerarse por el tiempo en que se experimenta la mejora; los síntomas podrían retornar de otra manera.<sup>4</sup> En consecuencia, los médicos deben ser conscientes de que la adherencia es clave para facilitar el beneficio de la terapia local con estrógenos y apuntar a adoptar un enfoque clínico que ayude a optimizar esto mediante aseguramiento de un breve intervalo entre la visita de la paciente a la clínica y el comienzo del tratamiento. En cuanto a otros puntos para abordar, la adherencia incluye informar a las mujeres sobre el perfil de seguridad tranquilizador asociado con el uso crónico de la terapia local con estrógenos, como se ha demostrado por datos recientes del estudio Women's Health Initiative Observational, estudio observacional con una mediana de seguimiento de 7,2 años y que evalúa a más de 45.000 mujeres, de las cuales más de 4.000 utilizan estrógeno local<sup>57</sup>; asegurar que las mujeres participen en la selección del tipo de preparación que desean recibir (p. ej., crema, tableta, o anillo); y explicar cuestiones prácticas asociadas con el tratamiento (p. ej., la posibilidad de goteo después de aplicar la crema).

Se debe prestar atención a las situaciones específicas de las pacientes y proporcionar información en consecuencia.

Como la capacidad de respuesta al tratamiento disminuye con la edad, la intervención temprana es importante y se debe alentar a las mujeres a iniciar la terapia local con estrógenos cuando experimenten por primera vez síntomas de atrofia vaginal. Recomendaciones de IMS aconsejan tratar «temprano y antes de que tengan cambios atróficos irrevocables».<sup>4</sup> Aunque la experiencia es limitada en pacientes mayores de 65 años,<sup>55</sup> la edad avanzada no es una contraindicación para la terapia local con estrógenos.

La terapia local con estrógenos debe usar la dosis efectiva más baja y eso es medible y preciso; en tales circunstancias, el progestágeno generalmente no se requiere para la protección endometrial,<sup>6</sup> aunque los estudios clínicos que evalúan la seguridad endometrial más allá de un año están por realizarse.<sup>5</sup> En pacientes con antecedentes de cáncer de mama, ha habido una preocupación constante sobre la seguridad de la terapia hormonal.<sup>5</sup> Tanto sistémica como tópica, la terapia hormonal está contraindicada para pacientes con cáncer de mama.<sup>58</sup> Sin embargo, un dictamen reciente del Comité del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos menciona que el uso de estrógeno local en dosis bajas no produce niveles de estrógeno en suero sostenidos por encima del rango posmenopáusico normal, y no hay evidencia de un mayor riesgo de recurrencia del cáncer con dicha terapia cuando se tratan los síntomas de atrofia vaginal en mujeres con antecedentes de estrógenos dependientes cáncer de mama.<sup>59</sup> Las decisiones terapéuticas en estos casos deben involucrar al oncólogo de la paciente.

El manejo de subgrupos de pacientes se considera con más detalle a continuación.

### ***Terapia hormonal sistémica***

La declaración de posición de la terapia hormonal NAMS 2017, que considera tanto el estrógeno como la terapia estrógeno-progestágeno, describe la terapia hormonal como el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores asociados con la menopausia,<sup>6</sup> pero reitera la recomendación de la declaración de posición del 2013 sobre atrofia vulvovaginal<sup>5</sup> de que se prefieren dosis bajas de las preparaciones locales de estrógeno sobre el estrógeno

sistémico cuando solo se consideran los síntomas vaginales.

Sin embargo, muchas mujeres pueden requerir inicialmente una combinación de terapia sistémica y local,<sup>4</sup> dada la prevalencia inicial de síntomas vasomotores, que generalmente se resuelven con el tiempo.

Agregar terapia local de estrógenos al tratamiento sistémico puede resultar en la resolución de los síntomas urinarios antes que tratamiento sistémico solo.<sup>60</sup> Al igual que con el tratamiento local, se debe usar el nivel más bajo efectivo de dosis de estrógeno sistémico.<sup>6</sup>

Cuando se trata otra sintomatología menopáusica usando terapia hormonal sistémica, la resolución concurrente de los síntomas vaginales también pueden ocurrir.<sup>5</sup> Sin embargo, aunque los datos del ensayo clínico Women's Health Initiative han demostrado el uso del tratamiento hormonal sistémico para aliviar la sequedad vaginal o genital alrededor del 75% de las mujeres,<sup>61</sup> hasta el 25% de las mujeres que reciben la terapia sistémica aún puede experimentar síntomas de atrofia urogenital<sup>4</sup>; en tales casos, como se mencionó anteriormente, el uso concomitante del estrógeno local puede ser apropiado para el tratamiento de la atrofia vaginal.

La tibolona, un esteroide sintético con estrógenos y efectos androgénicos, es ampliamente utilizada en América Latina.<sup>62</sup> Puede considerarse una forma de terapia hormonal, pero no está disponible en todo el mundo<sup>63</sup> y no está incluida en las declaraciones de posición NAMS.<sup>5,6</sup> Una revisión de ensayos clínicos aleatorizados controlados con este agente proporcionó evidencia de sus beneficios potenciales para el tratamiento de los síntomas de la menopausia.<sup>64</sup> Datos presentados en una reciente revisión sistemática de la base de datos Cochrane<sup>65</sup> sugieren que para tratar los síntomas vasomotores menopáusicos, la tibolona puede ser más efectiva que el placebo, pero menos eficaz que la terapia de estrógeno o el estrógeno-progestógeno.

Los datos de ensayos clínicos también proporcionan evidencia de que la tibolona confiere beneficios sobre el placebo para los síntomas posmenopáusicos de atrofia vaginal, incluyen-

do aumento de valores de la maduración vaginal.<sup>66</sup> Sin embargo, una revisión posterior de la base de datos Cochrane enfatizó el valor de realizar más estudios para evaluar efectos en la función sexual de mujeres peri y posmenopáusicas.<sup>67</sup> Aunque la tibolona puede aumentar las tasas de accidente cerebrovascular en comparación con placebo en mujeres mayores de 60 años, la revisión sistemática no ha encontrado evidencia de que a largo plazo la seguridad de la tibolona difiera de la terapia del estrógeno o estrógeno con progestágenos.<sup>65</sup>

### ***Moduladores selectivos del receptor de estrógenos***

El bazedoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos, combinado con estrógenos conjugados en un complejo receptor de estrógenos de tejido selectivo. Una formulación oral de 0,45 mg de estrógenos conjugados por 20 mg de equivalente de bazedoxifeno es aprobada en los Estados Unidos para mujeres con útero, para abordar los síntomas vasomotores menopáusicos de moderados a severos y prevenir la osteoporosis posmenopáusica<sup>68</sup>, mientras que en la Unión Europea la indicación es para tratar los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con un útero que ha dejado de menstruar durante al menos 12 meses, y en quienes la terapia que contiene progestina es inapropiada.<sup>69</sup>

Sin embargo, la declaración de posición de NAMS 2017 sobre la terapia hormonal menciona que el bazedoxifeno y los estrógenos conjugados también pueden mejorar la atrofia vulvovaginal, aliviar la dispareunia, y mejorar la función sexual en pacientes posmenopáusicas.<sup>6</sup>

La evaluación de una subpoblación latinoamericana de estudios clínicos multinacionales de fase 3 de este tratamiento ha demostrado eficacia y seguridad comparables a la población mundial,<sup>70</sup> y, con la aprobación final en esta región actualmente en curso, este tratamiento ya está disponible en Chile (octubre de 2018).

En la Unión Europea el modulador selectivo de estrógenos, ospemifeno, por vía oral, en dosis de 60 mg/día, está indicado para «el tratamiento de atrofia vulvar y vaginal moderada a grave, sintomática, en mujeres posmeno-

páusicas que no son candidatas para terapia vaginal local de estrógenos»,<sup>71</sup> mientras que en Estados Unidos está aprobado para el tratamiento de «dispareunia moderada a severa, un síntoma de atrofia vulvar y vaginal debido a la menopausia». <sup>72</sup> Como el ospemifeno aún no está disponible en América Latina, no se considerará más en este artículo.

### **Terapia de andrógenos**

Los niveles de testosterona y preandrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA) disminuyen a medida que las mujeres abordan la menopausia, y del mismo modo el tracto urogenital femenino que contiene receptores de andrógenos, aromatasa (que convierte la testosterona a estradiol), y 5 $\alpha$ -reductasa isotipos 1 y 2 (que convierte la testosterona en dihidrotestosterona); así, la terapia con andrógeno se ha considerado para la perimenopausia y la posmenopausia en mujeres.<sup>63</sup> Los datos clínicos han demostrado que testosterona local combinada con estrógeno local, así como el estrógeno local solo, proporciona mejoras significativas en comparación con placebo en parámetros urogenitales y sexuales en mujeres posmenopáusicas, con mejoras en el puntaje de sexualidad mayor con terapia combinada.<sup>73</sup> Evidencia presentada en una revisión sistemática reciente sugirió que la testosterona intravaginal puede reducir el pH vaginal, aumentar los lactobacilos vaginales, y podría mejorar el IMV; pero como la naturaleza de la evidencia disponible es incierta sobre los efectos en la función sexual, se concluyó que se requieren otros ensayos clínicos para establecer la eficacia y seguridad de este enfoque de tratamiento.<sup>74</sup>

Se ha demostrado que la prasterona, DHEA intravaginal, administrada a través de óvulos, aborda los síntomas de la atrofia vaginal a través de la formación local de andrógenos y estrógenos con o sin cambios mínimos en los esteroides séricos, mejorando la dispareunia y la disfunción sexual.<sup>75-78</sup> Aunque no está ni autorizada ni comercializada en ningún país latinoamericano, en los Estados Unidos la prasterona está indicada para tratar el dolor de moderado a intenso durante las relaciones sexuales, causado por atrofia vulvovaginal posmenopáusica.<sup>79</sup> En noviembre de 2017, se recomendó

prasterona para su aprobación en la Unión Europea, para tratar la atrofia vulvar y vaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas moderados a muy severos. Sin embargo, los efectos de la prasterona se logran con el uso diario y las pacientes pueden experimentar un flujo vaginal que surge de la fusión de los óvulos en la temperatura del cuerpo.<sup>78</sup>

### **Hidratantes y lubricantes**

Las mujeres comúnmente consideran humectantes y lubricantes cuando tienen síntomas de atrofia vaginal. Por ejemplo, los datos de la encuesta VIVA-LATAM<sup>3</sup> mostraron geles y cremas lubricantes para el tratamiento del cual la mayoría de las mujeres (59%) eran conscientes y también la opción más utilizada entre las personas con molestias vaginales, el 49% había intentado este tratamiento. Como productos sin receta, estos se pueden obtener sin recurrir a un proveedor de atención médica, pero un requisito para su uso es la necesidad de buscar ayuda médica; para evitar retrasos en el tratamiento de la patología subyacente, las mujeres deben alentarse a discutir su sintomatología con profesionales médicos. La terapia local con estrógenos, como se describió anteriormente, debe usarse para abordar la causa de la atrofia vaginal; pero los humectantes y los lubricantes se pueden usar concomitantemente para proporcionar alivio de los síntomas a corto plazo.<sup>52</sup> Para evitar interferir con sus efectos farmacológicos ejercidos a través de la mucosa, puede ser apropiado para la terapia local con estrógenos preceder a la aplicación de una crema hidratante o lubricante.

La distinción entre humectantes y lubricantes, y las diferencias entre los productos disponibles comercialmente han sido descritos en detalle por Edwards y Panay<sup>52</sup>: los humectantes rehidratan la mucosa vaginal y tienen efectos que duran de dos a tres días, mientras que los lubricantes tienen efectos rápidos a corto plazo y, como tales, pueden usarse para aliviar síntomas que son principalmente de interés en relación con la actividad sexual. Sin embargo, pueden surgir efectos potencialmente negativos del uso de tales productos, asociados, por ejemplo, con pH no fisiológico u osmolalidad inapropiada, y

las características específicas del producto deben considerarse cuidadosamente al elegir o prescribir estas alternativas.<sup>52</sup> Además, los lubricantes pueden contener parabenos, que son débilmente estrogénicos, y se necesita investigación adicional para determinar el alcance de cualquier riesgo asociado.<sup>52</sup>

Las mujeres deben apreciar que estos tratamientos no son meramente productos de estilo de vida.

### **Tratamientos ligeros y energéticos**

Tratamiento a base de luz y energía, incluyendo láser y radioterapia de frecuencia, se ha considerado para pacientes con atrofia vaginal, pero se requiere investigación adicional para más información sobre tales técnicas.<sup>80</sup> Se ha encontrado que mujeres posmenopáusicas con los síntomas de atrofia vulvovaginal exhiben mejoras estadísticamente significativas en la función sexual y satisfacción con la vida sexual después de 12 semanas de tratamiento con láser de CO2 fraccional microablativo, en un estudio abierto, no controlado.<sup>81</sup> Otra investigación reciente de la terapia con láser como posible tratamiento para restaurar la función vaginal ha demostrado que el láser fraccional microablativo de CO2 y el tratamiento con láser Er-YAG vaginal no ablativo es útil para inducir cambios morfológicos con beneficio sintomático posterior.<sup>82</sup> Sin embargo, dada la relativa novedad de este enfoque para tratar la atrofia vaginal, se ha publicado un número limitado de estudios hasta la fecha,<sup>83</sup> y el costo también puede ser una consideración.<sup>84</sup> Sin embargo, la evidencia de los ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, se continúa esperando, con datos que muestren los beneficios del tratamiento con láser o en combinación con terapia de estrógenos locales.<sup>85</sup>

### **Puntos clave**

*Aunque hay una variedad de tratamientos disponibles para mujeres con atrofia vaginal posmenopáusica, la terapia local con estrógenos puede abordar la patología subyacente y proporcionar alivio efectivo de los síntomas. Aunque la terapia local con estrógenos puede iniciarse en cualquier momento, lo ideal es comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible después del inicio de los*

*síntomas, con elección de preparación guiada por preferencia de la paciente.*

*Se debe considerar un enfoque individualizado para el tratamiento, en el que se preste atención a una situación específica de la paciente y se proporcione información en consecuencia.*

### **Estrategias de manejo diferencial**

En línea con un enfoque de tratamiento individualizado, se deben considerar estrategias diferenciadas de manejo para diferentes subgrupos de pacientes. Aunque una discusión detallada de este tema está más allá del alcance del artículo actual, es apropiado mencionar algunos puntos generales. Debe tenerse en cuenta la severidad de los síntomas, como abarca SGM.

El tratamiento oportuno de las mujeres sexualmente activas ayudará a facilitar las relaciones sexuales en individuos que no son sexualmente activos y debe abordarse de acuerdo con la naturaleza de sus quejas vulvovaginales. El tratamiento temprano puede prevenir el retraso de secuelas de atrofia vulvovaginal.

Al aconsejar a las pacientes sobre las opciones para el manejo de atrofia vaginal, los médicos deben considerar otras posibles morbilidades, teniendo en cuenta no solo las posibles contraindicaciones sino también la posibilidad de proporcionar tratamiento efectivo en tales situaciones. Es importante tener en mente, por ejemplo, afecciones cardiovasculares (como trombosis venosa profunda/embolia pulmonar, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio) y diabetes (incluido el potencial de infección por *Cándida*), así como antecedentes de cáncer de mama (como se mencionó anteriormente, y prestando atención al tipo de tumor, etapa y preferencia de tratamiento) y otros cánceres o condiciones ginecológicas por las cuales las pacientes pueden estar recibiendo hormona liberadora de gonadotropina/agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas.

### **Conclusiones**

En América Latina, las mujeres tienden a experimentar menopausia en una edad relativamente temprana. Dado el envejecimiento gradual



de la población, cultura social y desigualdades en salud en esta región, manejar el impacto de la menopausia tendrá beneficios. La atrofia vaginal es un aspecto de la menopausia que puede afectar negativamente varios aspectos de la vida de las mujeres, pero su naturaleza es frecuentemente mal entendida por los afectados. Es fundamental que los proveedores de atención médica capaciten a las mujeres para comprender que este no es un problema de estilo de vida sino una enfermedad crónica, parte del GSM, que afectará a todas las mujeres y no mejorará con el tiempo. Aunque no todas las mujeres experimentarán angustia por atrofia vaginal, es importante crear conciencia de la causa de la afección y las opciones de tratamiento disponibles. Educar a las mujeres y a los proveedores de atención médica para que participen en un diálogo abierto facilitará la apreciación de los beneficios de mantenimiento de la salud urogenital, lo que ayuda a mejorar la calidad de vida y la función sexual de las mujeres en la mediana edad y más allá. Las mujeres deberían recibir esta educación antes de entrar en la menopausia, teniendo en cuenta las actitudes culturales e involucrando a la pareja según corresponda.

Se debe alentar a las mujeres a buscar ayuda tan pronto como experimenten atrofia vaginal; las afectadas a menudo describen los efectos de la condición en términos de sequedad y disfunción sexual. Aunque el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento, es preferible que las pacientes reciban esto de inmediato, cuando los primeros síntomas ocurren. Las mujeres sexualmente activas deben ser tratadas con prontitud para facilitar las relaciones sexuales; mujeres que no son sexualmente activas deben ser tratadas para abordar su sintomatología vulvovaginal. Una gama de tratamientos está disponible, y al abordar la patología subyacente, la terapia con estrógenos puede proporcionar un alivio eficaz de los síntomas.

La elección de la preparación local de estrógenos debe guiarse por preferencias de la paciente. Debe considerarse un enfoque individualizado para el tratamiento, en el que se preste atención a situaciones específicas de las pacientes y se proporcione información en consecuencia.

Cabe señalar que aunque las recomendaciones están enfocadas geográficamente, pueden ayudar a mejorar la práctica clínica teniendo en cuenta factores como la epidemiología regional, actitudes y situaciones, muchas de las preocupaciones de las mujeres con atrofia vaginal y el enfoque general de manejo descrito anteriormente, basado en un enfoque individualizado para el tratamiento, que se aplica a mujeres de todo el mundo.

## Agradecimientos

Agradecemos a Sebastian Röhrich de Novo Nordisk por la revisión de este manuscrito. El soporte de redacción médica para el manuscrito fue proporcionado por Andy Lockley, PhD, de Bioscript Medical, Reino Unido, y financiado por Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.

## Referencias

1. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014;17:3-9.
2. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010;13:419-28.
3. Nappi RE, de Melo NR, Martino M, et al. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA-LATAM): results from a survey in Latin America. *Climacteric* 2018;21:397-403.
4. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
5. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
6. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53.
7. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: the ten

- point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81:88-92.
8. Portman DJ, Gass MLS; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Society. *Menopause* 2014;21:1063-8.
  9. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015;82:308-13.
  10. Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006;13:706-12.
  11. World Health Organization. World Report on Ageing and Health. World Health Organization 2015. Available at: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>. Accessed October 16, 2018.
  12. Dulón-Pérez A, Depiano E, Chedraui P, Monterrosa-Castro A. The menopause in Latin America. *Maturitas* 2013;74:291-2.
  13. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-48.
  14. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause* 2011;18:778-85.
  15. Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguín E, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012;72:359-66.
  16. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LH, Osis MJ, Hardy EE. Climacteric syndrome: a population-based study in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2003;37:735-42.
  17. de Medeiros SF, de Medeiros MM, de Oliveira VN. Climacteric complaints among very low-income women from a tropical region of Brazil. *Sao Paulo Med J* 2006;124:214-8.
  18. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Conde DM, Sousa MH, Osis MJ, Costa-Paiva L. A population-based study of dyspareunia in a cohort of middleaged Brazilian women. *Menopause* 2008;15:1184-90.
  19. Castelo-Branco C, Palacios S, Mostajo D, Tobar C, von Helde S. Menopausal transition in Movima women, a Bolivian Native-American. *Maturitas* 2005;51:380-5.
  20. Ojeda E, Monterrosa A, Blümel JE, Escobar-López J, Chedraui P. Severe menopausal symptoms in mid-aged Latin American women can be related to their indigenous ethnic component. *Climacteric* 2011;14:157-63.
  21. Villaseca P. Epidemiología de la menopausia en el mundo y en Iberoamérica. En: Vásquez D, Palacios S, eds. *Menopausia: Una Visión Clínica*. Bogotá: Krimpress; 2016. pp. 117-130.
  22. Binfa L, Pantoja L, Gonzalez H, Ransjö-Arvidson AB, Robertson E. Chilean midwives and midwifery students' views of women's midlife health-care needs. *Midwifery* 2011;27:417-42.
  23. Wolpe RE, Zomkowski K, Silva FP, Queiroz APA, Sperandio FF. Prevalence of female sexual dysfunction in Brazil: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211:26-32.
  24. Constantine GD, Bruyniks N, Prinic N, et al. Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. *Curr Med Res Opin* 2014;30:143-8.
  25. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2009;16:442-52.
  26. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights Views & Attitudes (VIVA)—results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36-44.
  27. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017;14:425-33.
  28. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233-8.

29. Pfizer Pharmaceuticals, Inc. HealthyWomen survey. 2012. Available at: <https://docplayer.net/93778201-talking-menopause.html>. Accessed May 8, 2019.
30. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232-41.
31. Nappi RE, Mattsson LA°, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas* 2013;75:373-9.
32. Nappi RE, Palacios S, Particco M, Panay N. The REVIVE (Real Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey in Europe: country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas* 2016;91:81-90.
33. Utian WH, Maamari R. Attitudes and approaches to vaginal atrophy in postmenopausal women: a focus group qualitative study. *Climacteric* 2014;17:29-36.
34. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: a new paradigm in treating sexual dysfunction during menopause and andropause. *Sex Med Rev* 2018;6:384-95.
35. Nappi RE. New attitudes to sexuality in the menopause: clinical evaluation and diagnosis. *Climacteric* 2007;10 (Suppl. 2):105-8.
36. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al; SOCG Joint Committee— Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:503-15.
37. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975-4011.
38. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3090-6.
39. Goldstein I, Dicks B, Kim NN, Hartzell R. Multidisciplinary overview of vaginal atrophy and associated genitourinary symptoms in postmenopausal women. *Sex Med* 2013;1:44-53.
40. Keil K. Urogenital atrophy: diagnosis, sequelae, and management. *Curr Womens Health Rep* 2002;2:305-11.
41. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87-94.
42. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995;22 (Suppl.):S1-S5.
43. Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A, Di Carlo C, Luisi S, Paoletti AM. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:602-6.
44. Palacios S. Terapia local hormonal y no hormonal. In: , editors. Menopausia: Una visión clínica. Krimpress, Bogotá, 2016:613-8.
45. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191-208.
46. Berlin Center for Epidemiology and Health Research MRS—The Menopause Rating scale. 2008. Available at: <http://www.menopause-ratingscale.info/>. Accessed October 16, 2018.
47. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric* 2015;18 (Suppl 1):18-22.
48. Bachmann GA, Phillips NA. Vaginal health prescription: possible next step in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2015;22:127-8.
49. Graziottin A. Vaginal biological and sexual health—the unmet needs. *Climacteric* 2015;18 (Suppl 1):9-12.
50. Guaschino S, Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part I Minerva. *Ginecol* 2008;60:105-14.
51. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG). Guía de higiene íntima. *Arch Ginecol Obstet* 2015;53:61-92.
52. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary síndrome of meno-

- pause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151-61.
53. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015;18 (Suppl 1):23-9.
  54. Palacios S, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, González S, Olalla MA. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55:408-15.
  55. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD001500.56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. November 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>. Accessed October 16, 2018.
  57. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11-20.
  58. Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Lattrich C, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy for patients with breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73:1017-22.
  59. American College of Obstetricians, Gynecologists. Committee Opinion Number 659, March 2016. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93-96.
  60. Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vázquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005;50:98-104.
  61. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-73.
  62. Blümel JE, Chedraui P, Barón G, Benítez Z, Flores D, Espinoza MT, et al. A multicentric study regarding the use of hormone therapy during female mid-age (REDLINC VI). *Climacteric* 2014;17:433-441.
  63. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50.
  64. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804-14.
  65. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD008536.
  66. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006;13:917-92.
  67. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009672.
  68. Pfizer Inc. Duavee Prescribing information. September 2015. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022247s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022247s002lbl.pdf). Accessed October 16, 2018.
  69. Pfizer Ltd. Duavive 0.45 mg/20mg modified release tablets Summary of Product Characteristics. August 2018. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32262>. Accessed October 16, 2018.
  70. Palacios S, Arias L, Lavenberg J, Pan K, Mirkin S, Komm BS. Evaluation of efficacy and safety of conjugated estrogens/bazedoxifene in a Latin American population. *Climacteric* 2016;19:261-7.
  71. Shionogi Ltd. Senshio Summary of Product Characteristics. September 2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002780/WC500182775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002780/WC500182775.pdf). Accessed October 16, 2018.
  72. Shionogi Inc. Osphena Prescribing Information. February 2013. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/)

- label/2013/203505s000lbl.pdf. Accessed October 16, 2018.
73. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284-90.
  74. Bell RJ, Rizvi F, Islam RM, Davis SR. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2018;25:704-9.
  75. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907-22.
  76. Labrie F, Archer D, Bouchard P, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923-31.
  77. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011;14:282-8.
  78. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243-56.
  79. Endoceutics Inc. Intrarosa™ Prescribing Information. November 2016. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drug\\_satfda\\_docs/label/2016/208470s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2016/208470s000lbl.pdf). Accessed October 16, 2018.
  80. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017;49:137-59.
  81. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:219-25.
  82. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas* 2017;99:10-15.
  83. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;103:78-88.
  84. Lang P, Dell JR, Rosen L, Weiss P, Karram M. Fractional CO2 laser of the vagina for genitourinary syndrome of menopause: Is the out-of-pocket cost worth the outcome of treatment? *Lasers Surg Med* 2017;49:882-5.
  85. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25: 21-8.

## DIA MUNDIAL DE LA MENOPAUSIA



El 18 de octubre se celebró el Día Mundial de la Menopausia.

Nuestra Asociación lo celebró como en los últimos años, con un programa científico, lúdico y de confraternidad entre los miembros de los capítulos.

Esta vez el evento se realizó en la bella ciudad de Barranquilla, donde hubo almuerzo de compañeros, una tarde de conferencias, una noche de carnaval y luego, al día siguiente, una actividad de ejercicio y caminata por el malecón.

Fue en verdad una actividad muy bien planeada y ejecutada que sirvió para reunir a un buen grupo de colegas de los diversos capítulos con una puesta al día en asuntos académicos y en reforzamiento de los lazos de amistad entre los asociados asistentes.

# Índice de artículos volumen 25

	Pág.	Número
<b>EDITORIAL</b>		
25 años de la Asociación Colombiana de Menopausia	5	1
Muestras médicas y sus implicaciones comerciales	6	2
Acerca de la nueva amenaza contra la terapia hormonal menopáusica	6	3
El drama de las EPS y los pacientes	5	4
<b>INVESTIGACIÓN ORIGINAL</b>		
Incidencia y factores asociados a la incontinencia urinaria oculta, en mujeres en posmenopausia, con prociencia genital	18	3
<b>ARTÍCULO DE REVISION</b>		
<b>Endocrinología Ginecológica</b> Hiperprolactinemia, amenorrea secundaria y trastornos del ciclo menstrual	7	1
<b>Endocrinología Ginecológica</b> Pubertad. Inicio. Pubertad precoz. Pubertad retardada	8	2
Síndrome de Sheehan: Epidemiología, clínica, diagnóstico y manejo	25	3
Síndrome de ovario poliquístico en adolescentes	20	4
<b>ARTÍCULO DE REVISION NARRATIVA</b>		
Terapia hormonal en la menopausia y cánceres diferentes al cáncer de mama. Riesgos y beneficios	7	4
<b>ACTUALIDAD INMEDIATA</b>		
«Vacaciones farmacológicas» en mujeres tratadas por osteoporosis posmenopáusica	22	1
<b>Actualidad inmediata I</b> Riesgo de cáncer: metaanálisis individual participante de la evidencia epidemiológica mundial	8	3
<b>Actualidad inmediata II</b> NAMS responde al artículo de Lancet «On timing of HT and breast cancer risk» (Momento de TH y riesgo de cáncer de mama). Posición	10	3
<b>Actualidad inmediata III</b> ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA	13	3
<b>Actualidad inmediata IV</b> 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»	15	3
Enfoque individual del manejo de la atrofia vaginal en América Latina	29	4

**MENOPAUSIA AL DÍA**

Recomendación de la USPSTF sobre la prescripción de medicamentos como tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasas, a las mujeres que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama	26	1
Manejo clínico del trastorno del deseo sexual hipoactivo	25	2
Declaración de consenso BMS: los riesgos y beneficios de la TH antes y después de un diagnóstico de cáncer de mama	29	2
Tumores anexiales en mujeres menopáusicas: ¿Cirugía o vigilancia?	35	2
Evaluación apropiada del sangrado posmenopáusico	39	2
Síndrome de ovario poliquístico: ¿aumenta el riesgo cardiometabólico después de la menopausia?	33	3
Uso de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de seno	37	3
Manejo clínico del trastorno del deseo sexual hipoactivo	51	3

**CASOS Y COMENTARIOS**

Antagonista de receptores de neuroquinina para los SVM	40	1
Manejo de la atrofia vaginal en el SGM	43	1
TH con hormonas bioidénticas	46	1
Insuficiencia ovárica prematura y vacuna de VPH	50	1
Osteoporosis hipoestrogénica	52	1
Osteoporosis-bisfosfonatos y efectos adversos	15	2
Menopausia BRCA positivo y TH	18	2
Vacunas en posmenopausia	20	2
Menopausia SGM y disminución de la libido	22	2

**PERLAS**

La FDA aprueba un nuevo medicamento para la libido baja en las mujeres	42	2
La edad de aparición de la menopausia está vinculada a los genes de la madre, según un nuevo estudio	44	2
La enfermedad cardíaca es una amenaza duradera para las sobrevivientes de cáncer de mama	46	2
La terapia de testosterona puede restaurar la libido de las mujeres, pero todavía hay interrogantes	47	2

**DISCUSIÓN DE CASOS**

Carcinoma de endometrio y TH	52	3
------------------------------	----	---



## Índice de autores

	Pág.	Número		Pág.	Número
A. H. Clayton	27	4	Gustavo Gómez Tabares	8	2
Anuja Dokras	33	3	Gustavo Gómez Tabares	6	3
Ariel Iván Ruiz Parra	7	4	Gustavo Gómez Tabares	5	4
Brian T Burgess	35	2	Gustavo Gómez Tabares	20	4
César Eduardo Fernandes	29	4	Heather Hirsch	18	2
Comunicado oficial. Bogotá, 1 de septiembre de 2019.	13	3	Holly L Thacker	22	2
Cauhtémoc Celis-González	29	4	Jaime Kulak Jr	29	4
Diana M. Capera Mendoza	8	2	Jo Marsden	29	2
Dolores Pardini	29	4	José Alberto Hernández-Bueno	29	4
Eduardo Storch	29	4	Kelly Gutiérrez Sánchez	25	3
Fabio Sánchez-Escobar	7	1	Luis Fernando Danckers	29	4
Frank José Ospina Morales	5	1	Mabel T. Martino	29	4
Franklin José Espitia De La Hoz	18	3	María Celeste Osorio Wender	29	4
Frederick R Ueland	35	2	María F. Figueredo Satizábal	20	4
Grupo de Colaboración en materia de factores hormonales en el cáncer de mama	10	3	Marla Shapiro	29	4
Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama	8	3	Michael R McClung	22	1
Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama	15	3	Nilson Roberto de Melo	29	4
Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU.	37	3	Paulina Villaseca	29	4
Gustavo Gómez Tabares	25	3	Rita R. Pizzi	29	4
Gustavo Gómez Tabares	6	2	Rogério Bonassi Machado	29	4
			Rossella E. Nappi	29	4
			Santiago Palacios	29	4
			Sheryl Kingsberg	25	2
			Snigdha Alur-Gupta	33	3
			Stephanie Faubion	25	2
			Steven R Goldstein	39	2
			Stuart L. Silverman	15	2
			Vivien Brown	20	2

# Índice de palabras clave

	<b>Pág.</b>	<b>Número</b>
Prolactina (PRL)	7	1
Hemorragia uterina anormal (HUA)	7	1
DA (dopamina)	7	1
Incidencia	18	3
Incontinencia urinaria	18	3
Prolapso	18	3
Genitales	18	3
Mujeres	18	3

## CONGRESOS

### CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

**IV CONGRESO FESNAD 2020**

del 11 al 13 de marzo de 2020

Zaragoza, España

**CURSO MEDICINA ANTIENVEJECIMIENTO. EDICIÓN 12**

del 14 al 15 de marzo de 2020

Madrid, España

**33 CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD**

del 27 al 29 de mayo de 2020

Bilbao, España

**4.º 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**

**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

**CROG CONTROVERSIAS EN REPRODUCCIÓN, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

del 11 al 13 de marzo de 2020

Valencia, España

**VIII CONGRESO INTERNACIONAL DE ONCOLOGÍA  
GINECOLÓGICA Y MAMARIA**

del 23 al 25 de abril de 2020

Lima, Perú

**2ND WORKSHOP IN PEDIATRIC UROGENITAL RECONSTRUCTIVE  
SURGERY: COMPLEX MALE UROGENITAL RECONSTRUCTION**

07 de mayo de 2020

Barcelona, España

**33 CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD**

del 27 al 29 de mayo de 2020

Bilbao, España

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA CARCINOMATOSIS  
PERITONEAL EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO**

10 de junio de 2020



Asociación Colombiana  
de Menopausia



# XIV

## Congreso Colombiano de.

# Menopausia

Climaterio: Transición saludable

4 al 6  
marzo  
2021

International **IMS**  
Menopause Society  
Promoting education and research on midlife women's health



Federación Latinoamericana  
de Sociedades de Climaterio  
y Menopausia



*Bucaramanga* . Colombia  
Centro de Convenciones **NEOMUNDO**

