

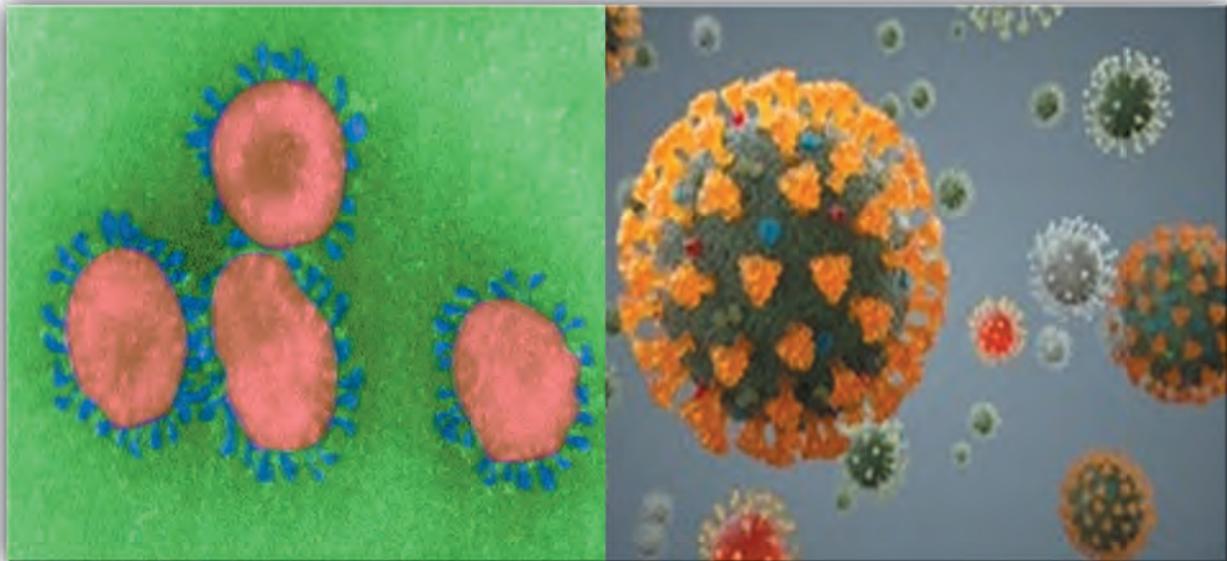


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 26 núm. 1

ENERO-MARZO DE 2020

# 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 26 - Núm. 1 - Año 2020

## 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

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

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo Bogotá (2019-2021)**

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta  
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Vicepresidenta  
Luis María Murillo Sarmiento, MD - Secretario  
Fernando Rosero Mera, MD - Tesorero  
Germán Baron Castañeda, MD - Fiscal  
Martha Inés Perez Santiesteban-Vocal  
Johana Alexandra Fory Hernández-Vocal

**Capítulo de Antioquia (2019-2021)**

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

**Periodo 2019 - 2021**

**Capítulo de Bolívar**

Janire Buelvas Caparroso, MD - Presidente  
Julio Faciolince Camargo, MD - Vicepresidente  
Mónica de la Osa, MD - Secretaria  
Samuel Cantillo Villar, MD - Tesorero  
Irina Sequeda Luján, MD - Vocal  
Junior Bustillo, MD - Vocal  
Jaime Barrios Amaya, MD - Fiscal

**Capítulo Eje Cafetero**

Franklin José Espitia de la Hoz, MD - Presidente  
Eduardo Rodrigo Henao Flórez, MD - Vicepresidente  
Francisco Jimeno Gómez, MD - Secretario  
Cesar Augusto Grajales Marulanda, MD - Tesorero  
Luis Miguel Jiménez Sanz-Fiscal  
María del Pilar Arango Arango, MD - Vocal  
Andrés Leonardo Naranjo Cardona, MD - Vocal

**Capítulo del Atlántico**

Norella Ortega, MD - Presidenta  
Ricardo Castilla, MD - Vice presidente  
Silvia Valencia, MD - Secretaria  
Darío Valencia - Tesorero  
Ricardo Torrents, MD - Fiscal

**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  
Filipo Morán - Vocal

**Capítulo de Santander**

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente  
Sergio Augusto Alvernia González MD - Vicepresidente  
Irma Moreno Hernández, MD - Secretaria  
Luisa de la Concepción Salamanca Garzón, MD - Tesorera  
Oscar Gómez León, MD - Fiscal  
Martin Bernardo Mejía Carreño - 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 Galeano, MD - Secretaria  
José Ignacio Zúñiga Gamba, MD - Tesorero  
Farid Amastha Hissami, MD - Fiscal  
Fernando Ávila Sánchez, 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 COVID-19 matará el examen físico de rutina?

Gustavo Gómez Tabares

5

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Disruptores endocrinos en reproducción

Gustavo Gómez Tabares, MD; Vanessa C Mordecay

7

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Una mirada fresca al estado de ánimo, las hormonas y la menopausia

#### *Taking a fresh look at mood, hormones, and menopause*

Claudio N Soares, MD, PhD, FRCPC, MBA

20

### Detección y diagnóstico de cáncer de mama: una sinopsis de las guías europeas de mama

Holger J. Schünemann, MD, PhD, MSc; Donata Lerda, PhD; Cecily Quinn, MD; Markus Follmann, MD, MPH, MSc; Pablo Alonso-Coello, MD, PhD; Paolo Giorgi Rossi, PhD; Annette Lebeau, MD; Lennarth Nyström, PhD; Mireille Broeders, PhD; Lydia Ioannidou-Mouzaka, MD; Stephen W. Duffy, BSc, MSc, CStat; Bettina Borisch, MD; Patricia Fitzpatrick, MD; Solveig Hofvind, PhD; Xavier Castells, MD, PhD; Livia Giordano, MD; Carlos Canelo-Aybar, MD, MSc; Sue Warman, MEd; Robert Mansel, MD; Francesco Sardanelli, MD; Elena Parmelli, PhD; Axel Gräwingholt, MD; and Zuleika Saz-Parkinson, PhD; for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group

24

---

### Menopausia al día

### Aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres

#### *Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women*

Chrisandra L. Shufelt, MD, MS, NCMP\*, y JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP\*\*

40

### NAMS responde al Comité Nacional para el Aseguramiento de Calidad, NCOA

#### *NAMS Responds to NCOAs HEDIS Measures*

43

---

## CASOS Y COMENTARIOS

### Vacuna de VPH en mujeres de edad mediana y mayores

45

### ¿Hay relación vacuna VPH e insuficiencia ovárica primaria (IOP)?

48

---

## CONGRESOS

51

---

### Foto de portada:

## CORONAVIRUS o SARS-COV-2 o COVID-19

Paralizó el planeta. Acuarteló la humanidad. Humilló al hombre.

El nuevo brote de coronavirus plantea preguntas sobre cómo evolucionan dichos patógenos y qué hace que las infecciones sean leves o graves.

## ¿El COVID-19 matará el examen físico de rutina?

Un elemento básico de larga data en la práctica médica convencional parece cada vez más anticuado.

Un examen físico durante una cita con el médico es un ritual familiar para nosotros. Después de tomar un historial de los síntomas del paciente (si los hay), comprobar listas de medicamentos y preguntar sobre hábitos sociales, entre otras cosas, el médico se alejará de la pantalla de la computadora para realizar esta tarea tradicional. Aprovecha los poderes de la observación, palpación, percusión y auscultación para comprender al paciente más completamente. Como beneficio adicional, también fomenta un elemento de confianza a través del contacto humano íntimo.

Pero en los países de alta tecnología el examen físico hace varios años está moribundo; y al parecer, en las EPS en el nuestro, también. Aunque en ambos casos por razones en parte diferentes. En los países muy desarrollados, la tecnología. Entre nosotros parece más influyente el tiempo que debe dedicarse a una consulta, impuesto por las aseguradoras, y se exagera aún más por restricciones burocráticas como «informes de eficiencia y productividad» que rastrean la duración de las visitas; así, los médicos deben medir el tiempo de su contacto con el paciente.

Pero hay que reconocer que el advenimiento de la tecnología de punta también ha abierto una gran cantidad de capacidades de visualización que pueden revelar problemas que son invisibles a simple vista.

No nos hemos dado cuenta –al menos yo–, pero el futuro del examen físico ha estado en un estado constante de cambio a través de instituciones que adoptan enfoques divergentes. Por ejemplo, Stanford y Yale han tenido como objetivo revivir la práctica frecuente de estas habilidades como parte de la didáctica preclínica y las pasantías clínicas, mientras que la Universidad de California, en San Francisco, ha invertido más tiempo en perfeccionar los enfoques impulsados por la tecnología para complementar lo físico.

Pero ahora el advenimiento del COVID-19 ha lanzado un golpe bajo al ya inestable examen físico. A las pocas semanas del primer caso confirmado de COVID-19 en Colombia –y creo que en todo el mundo–, la mayoría de las facultades de medicina cancelaron las interacciones en persona con los pacientes. Se suspendieron las rotaciones clínicas, se pospusieron los exámenes clínicos estructurados y se cancelaron las sesiones de examen físico. Si bien se podía acceder fácilmente al material científico básico en línea, aprender el examen físico sin contacto con el paciente va a ser un desafío.

Mientras tanto, en los hospitales, los consultorios y las clínicas particulares realizar exámenes físicos se ha vuelto casi imposible. Los pacientes con COVID-19 están aislados por protocolo, y se aconseja a los médicos que aprovechen al máximo las tecnologías de teléfono y video para comunicarse con ellos, a menos que sea absolutamente necesario el examen físico.

Se puso de moda la tele-video-consulta en la atención del paciente por necesidad y, después, por comodidad. Ya una vez pasemos la pandemia, muchos –entre ellos yo– ofreceremos al paciente la consulta virtual –sin examen físico– y la presencial –con examen físico–, de acuerdo con la decisión del paciente, si no hay una necesidad imperante de examinarlo físicamente.

Obviamente, la tele-video-consulta será más o menos operacional dependiendo de la especialidad, aunque se ha extendido a casi todas las especialidades clínicas.

La pregunta que me asalta es si el examen físico, dadas estas limitaciones logísticas, aunque temporales, se volverá prácticamente obsoleto en el futuro.

El peligro es que en la enseñanza médica se ve la tendencia del alumno a reemplazar la clínica por la tecnología –especialmente ecografía y RNM, en nuestra especialidad-, con la complacencia de los docentes más jóvenes.

No obstante, la tecnología, aunque útil, indudablemente es muy costosa. Esto permite que el examen físico y la capacidad clínica del médico en nuestro medio lleven a hacer un uso racional de la tecnología. Primero el examen físico y la historia clínica, y luego, después de lo que nos muestre la clínica, la tecnología racionalizada.

¡Cómo nos va a cambiar la vida el COVID-19! Pero, gracias a Dios, estamos vivos.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor en jefe

## Disruptores endocrinos en reproducción

GUSTAVO GÓMEZ TABARES, MD\*; VANESSA C MORDECAY\*\*

### Introducción

La sociedad de endocrinología los define como químicos exógenos que interfieren con la función hormonal y reproductiva normal. Este efecto podría lograr ser transgeneracional e interferir con la foliculogénesis, la esteroidogénesis y la espermatogénesis.

Una amplia gama de sustancias, naturales (hormonas, fitoestrógenos como genisteína) como artificiales, que se cree que causan trastornos endocrinos, incluidos los productos farmacéuticos, dioxinas y compuestos similares a las dioxinas, policlorados, bifenilos, DDT y otros pesticidas y plastificantes como el bisfenol A.

Resulta llamativo poderlos hallar en muchos productos cotidianos, incluidos botellas de plástico, metal, latas de alimentos, detergentes, retardantes de llama, alimentos, juguetes, cosméticos y pesticidas.<sup>5</sup>

La exposición humana a disruptores endocrinos (DEs) se produce por ingestión de alimentos, polvo y agua, por inhalación de gases y partículas en el aire y a través de la piel. Los DEs también se pueden transferir de la mujer embarazada al feto en desarrollo a través de la placenta, y al niño a través de la leche materna. Madres embarazadas y niños son las poblaciones más vulnerables, y el efecto de las exposiciones puede no ser evidente hasta pasados los años.<sup>2</sup>

La exposición a DEs en el útero pueden alterar el crecimiento de las glándulas mamarias y la edad de inicio de la pubertad de la descendencia muchos años luego.

Los hidrocarburos clorinados pueden actuar como disruptores endocrinos en animales de

laboratorio, vida silvestre y en algunos humanos específicos.

El diclodifeniltricloroetano DDT, tiene efectos estrogénicos y antiandrogénicos, nació en la segunda guerra mundial cuando se usó como un insecticida agrícola para combatir la malaria y el tifo propagado por los zancudos en la población civil y militar. Su efecto acumulativo se vio inicialmente en los cocodrilos del lago Apopka en Florida con penes pequeños, baja testosterona y estructura gonadal anormal. Luego en peces en los Grandes Lagos se encontraron tiroidea agrandadas y anomalías reproductivas relacionadas con bifenilos policlorinados PCBs, de los cuales no se conocen orígenes naturales y si en compuestos clorinados usados en lubricante refrigerante en transformadores, capacitadores y otros equipos eléctricos

Las isoflavonas encontradas en los compuestos de soya se unen débilmente a los estrógenos y producen aumento prematura de los senos en niñas y disregulan la actividad tiroidea con deficiencia de yodo y alteraciones de desarrollo físico.<sup>38</sup>

Ftalatos encontrados en plásticos y químicos en muchos cosméticos y productos de belleza de manera similar imitan el estrógeno causando alteraciones hormonales y físicas del crecimiento.

### Definición

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas exógenas o mezclas de compuestos que interfieren con cualquier aspecto de la acción hormonal responsable del mantenimiento de la

\* Ginecólogo Endocrinólogo. Profesor titular y distinguido, Universidad del Valle. Profesor hora Cátedra, Universidad del Valle, Universidad Libre, Cali, Colombia.

\*\* Residente rotante, Departamento OB-GIN. Sección Endocrino-Ginecológica. Universidad del Valle.

homeostasis y la regulación de los procesos de desarrollo. Figura 1.

### Mecanismo de acción de los disruptores endocrinos

La acción clásica con respecto al sistema reproductivo implica la interferencia de los DEs con la unión de hormonas al receptor correspon-

diente, en particular el receptor de andrógenos (RA) o el receptor de estrógenos (RE).

En síntesis, actúan por tres mecanismos fundamentales: suplantando a las hormonas naturales, bloqueando su acción o aumentando o disminuyendo sus niveles.<sup>3</sup> Figura 2.

Pero además de los efectos clásicos se debe plantear la interacción con factores transcrip-

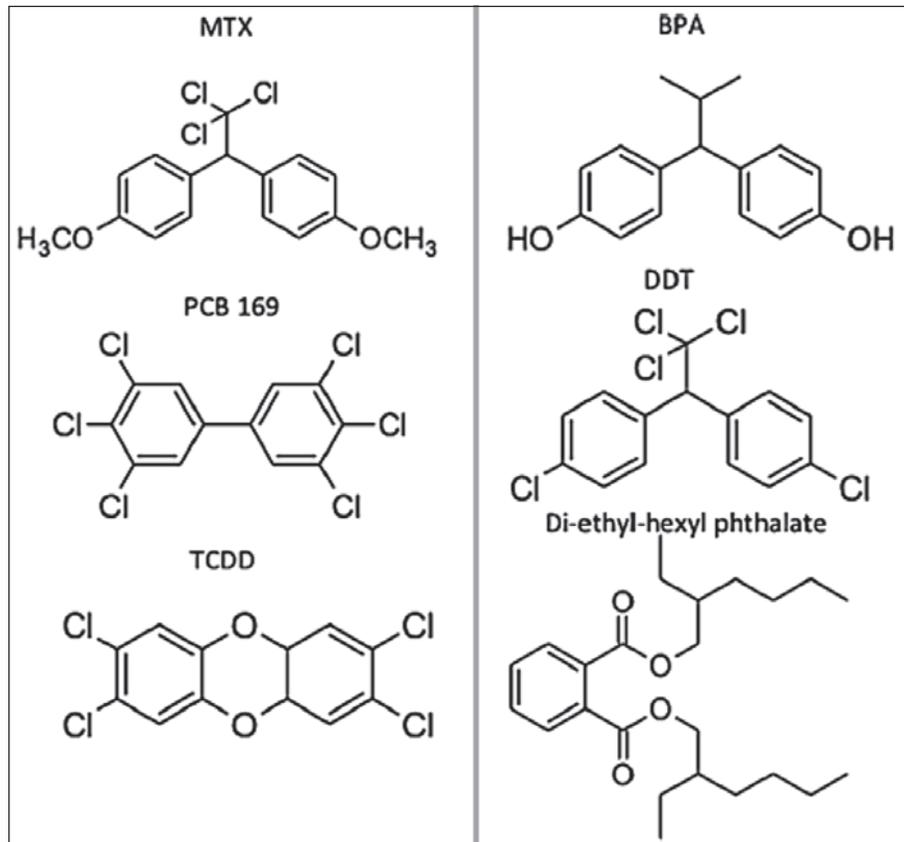


Figura 1. Fórmulas químicas de algunos DE importantes

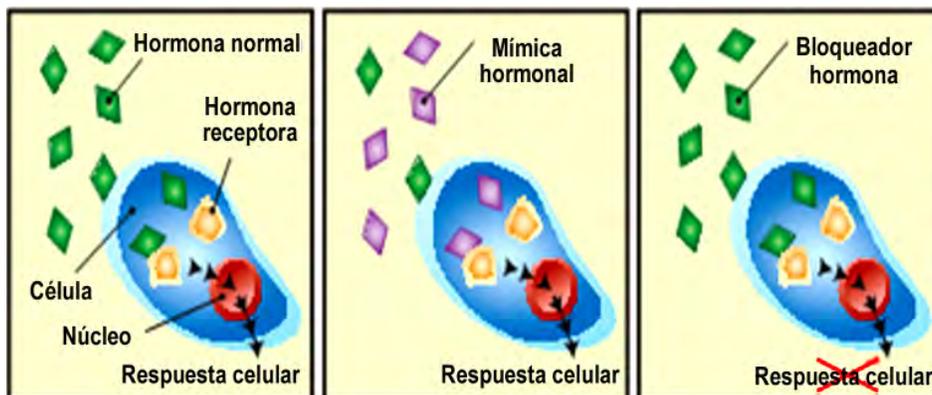


Figura 2. Mecanismo de acción de DEs.

cionales, coactivadores de receptores nucleares o incluso efectos transgeneracionales.<sup>7</sup>

Además de los receptores relacionados con las hormonas, los DEs actúan sobre las enzimas involucradas en la esteroidogénesis y el metabolismo de las hormonas. Por ejemplo, los ftalatos inhiben la síntesis de testosterona por inhibición de CPY17.<sup>28</sup>

Se ha visto que los DEs reducen la producción de dihidrotestosterona a partir de testosterona por inhibición de la 5 alfa reductasa.

La exposición a disruptores endocrinos puede tener efectos de por vida e incluso puede tener consecuencias en próximas generaciones.

Los efectos epigenéticos de los DEs se refieren a cambios heredables en la función genética en ausencia de alteraciones de la secuencia de ADN. En particular, los efectos epigenéticos están mediados por factores de transcripción y represores que mejoran la transcripción de genes específicos. Los principales mecanismos epigenéticos incluyen metilación del ADN, modificaciones posteriores a la traducción de las proteínas histonas (acetilación de histonas y desacetilación de histonas) y ARN no codificante. Las modificaciones postranscripcionales de las proteínas histonas en residuos de aminoácidos específicos, como la lisina, pueden alterar la estructura y la función de la cromatina.<sup>29</sup>

En el grupo de los estrógenos miméticos con la llamada «hipótesis del estrógeno» se encuentran bisfenol A, DDT y fenoles.

Ante la exposición a estrógenos exógenos, podemos hablar de un «fenotipo estrogénico ambiental» que tiene dos componentes, uno de desarrollo u «organizacional» y otro adulto o «activacional».

Se conoce entonces que estos efectos son logrados por alteraciones epigenéticas en varias etapas, desde la vida embrionaria hasta la madurez, siendo la primera la más crítica.<sup>9</sup>

Los cambios epigenéticos en el ovario han sido documentados para el pesticida organoclorado metoxicloro (MTX). El uso de PCR de secuenciación de bisulfito y PCR específica de metilación ha demostrado que MTX causa

hipermetilación en múltiples CpG en las secuencias promotoras del RE.<sup>10</sup>

Ejemplo de ellos son ftalatos, bisfenol A, pesticidas, y contaminantes ambientales tales como bifenilos policlorados y dioxina.

Los DEs interfieren con la señalización de hormonas tiroideas (HT) y TSH a través de la mayoría de las vías que resultan en la alteración de la actividad de la deiodinasa, la inhibición de la excreción y/o el metabolismo de HT, el bloqueo de la absorción de yodo por las células tiroideas, la inhibición competitiva de la proteína de transporte de la tiroides y el antagonismo de los complejos que se originan a partir de los elementos de respuesta de la hormona tiroidea (ERT).<sup>11</sup>

A nivel molecular, los DEs pueden afectar la expresión de enzimas relacionadas con los esteroides y las hormonas sexuales al inducir su transcripción correspondiente, mediante la unión a receptores nucleares.

Podemos encontrarlos en toda clase de materiales, desde los usados para el cuidado personal hasta contaminantes ambientales, metales pesados y sustancias químicas industriales. Su respuesta en ocasiones no es dependiente de la dosis.

En la actualidad, aunque muchos ya no se usan, sin embargo, sus efectos son acumulables y, por ende, aún persisten.

## Clasificación

- Pesticidas
- Alquifenoles
- Bisfeno A (BPA)
- Ftalatos
- Parabenos
- Perfluorados

## Pesticidas

Pesticida es una sustancia o una combinación de sustancias utilizadas para prevenir o erradicar insectos no deseados, incluidos los vectores de enfermedades en seres humanos y animales, malezas u hongos, para mejorar la producción de alimentos y ayudar al procesa-

miento, el almacenamiento, el transporte y la producción de alimentos y a la comercialización de los productos alimenticios y agrícolas.

Los principales pesticidas empleados son atrazina, metoxicloro (MTX), diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenoxidiclo-roetileno (DDE) y vinclozolina.<sup>31</sup>

Se ha estimado que aproximadamente 750.000 personas están expuestas anualmente a nuevas formas de pesticidas en los Estados Unidos.

La *atrazina* es uno de los mayores representantes de este grupo; en mujeres la exposición a este pesticida se ha asociado con un aumento en la irregularidad del ciclo menstrual.

Los efectos adversos de estos últimos compuestos en lo que respecta a la salud del sistema reproductivo incluyen infertilidad, cáncer, criptorquidia, disminución de la calidad del semen e hipospadias. Los efectos tóxicos causados por pesticidas en el sistema reproductivo humano dependen de la dosis, la frecuencia de exposición, la ruta de exposición y las características genotípicas de los sujetos expuestos.<sup>32</sup>

La exposición cutánea se considera la ruta principal para la exposición laboral y se define como la transferencia del pesticida de la superficie del follaje a la piel del trabajador.<sup>33</sup>

La segunda ruta de exposición a pesticidas involucra al medio ambiente. Los factores que determinan la extensión de la exposición son el tipo de producto químico, la ruta de exposición, el tiempo y la duración, la edad, el género y la predisposición genética.<sup>14</sup>

La detección de fosfatos de dialquilo (DAP) y pesticidas piretroides se ha documentado en meconio, cabello materno, cabello infantil, sangre de cordón, líquido amniótico y muestras de tejido reproductivo de mujeres embarazadas y voluntarios normales mediante metodologías HPLC/MS.<sup>15</sup> La contaminación de pesticidas en la cadena alimentaria es posible y puede tener un impacto importante de exposición en poblaciones humanas.<sup>16</sup>

El DDT indujo acciones transgeneracionales que promueven la obesidad. Las próximas generaciones de ratas hembra gestantes que estuvieron expuestas a 50 mg/kg/día de DDT en los

días de gestación, de los 8 a 14 años después, desarrollaron obesidad y tuvieron mutaciones epigenéticas de esperma, como disminución de la motilidad de los espermatozoides y oligospermia, al igual que disminuyó el peso de los testículos. En la hembra generó síndrome de ovario poliquístico e infección uterina.<sup>12</sup>

Las alteraciones en el sistema reproductivo afectado incluyen infertilidad, túbulos seminíferos atrésicos, cáncer testicular, criptorquidia, disminución de la calidad del semen (azoospermia) e hipospadia. En la infancia o durante edad adulta joven se ha encontrado producción de andrógenos alterada.

Se han reportado efectos agonísticos del MTX, un pesticida organoclorado usado como insecticida que fue creado para reemplazar el DDT, para los subtipos de receptores de estrógenos –RE $\alpha$  y RE $\beta$ –, mientras que se observó una respuesta opuesta para el receptor de andrógeno –RA–. También redujo el peso de los testículos, el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata en ratas macho. En la hembra causó síndrome de ovario poliquístico.<sup>35</sup>

Se ha observado un efecto antiandrogénico similar para la tetraclorodibenzo-p-dioxina química contaminante del medio ambiente (TCDD), que se ha demostrado que es un inhibidor o antagonista de la síntesis de hormonas.<sup>14</sup>

El insecticida endosulfán ha mostrado actividad estrogénica y se ha demostrado que causa regresión ovárica en modelos *in vitro* y *in vivo*.<sup>13</sup> El endosulfán compete con el estradiol (E2) para unirse al receptor de estrógenos, pero con menor afinidad.<sup>12, 13</sup>

Además de tener en cuenta la vía de contacto se deben vigilar los compuestos organoclorados como el DDT y las dioxinas, que no son metabolizados por el cuerpo humano y se acumulan durante un largo período de tiempo.<sup>34</sup>

Los compuestos organoclorados genéricos como la dioxina y el DDT no se metabolizan fácilmente debido a la gran cantidad de átomos de cloro en su estructura que permanecen sin conjugarse. En consecuencia, dichos compuestos exhiben una vida media considerablemente larga en el cuerpo humano que contribuye a la estimulación continua de los efectos adversos.<sup>15</sup>

## **Alquilfenoles**

Los alquilfenoles como propilfenol, butilfenol, amilfenol, heptilfenol, octilfenol, nonilfenol y dodecilfenol se usan como antioxidantes presentes en el poliestireno, el PVC, los detergentes, los surfactantes y los pesticidas. Se conoce su efecto mimético estrogénico, alteraciones como leucoderma y mala calidad seminal, como es el caso del octilfenol; también están ligados por estudios científicos a cambios hormonales.

## **Bisfenol A (BPA)**

Exposición humana al bisfenol A (BPA), un componente de plásticos de policarbonato, resinas epoxídicas, selladores dentales, recipientes térmicos y otros productos son indiscutiblemente bajos pero generalizados. Más del 90% de la población de EE. UU. tiene niveles medibles de BPA en fluidos corporales, y los niños suelen exhibir niveles internos más altos que los adultos. Exposición temprana al BPA en estudios de animales de laboratorio, ha demostrado que tiene un impacto en la organización de numerosos puntos finales neuronales sensibles al estrógeno, regiones hipotalámicas importantes de diferenciación sexual comportamiento y fisiología reproductiva específica del sexo<sup>37</sup>. Esas observaciones han elevado las preocupaciones sobre el potencial de exposición a dosis bajas en resultados adversos para la salud neuronal en humanos.

BPA (bisfenol A) es un compuesto sintético utilizado como plastificante en resinas epoxi y plásticos de policarbonato desde 1936.

Se encuentra en plásticos de policarbonato que a menudo se usan en contenedores que almacenan alimentos y bebidas, como botellas de agua, y en otros bienes de consumo. También se encuentra en resinas epoxi que se utilizan para recubrir el interior de productos metálicos, como latas de alimentos, tapas de botellas y líneas de suministro de agua y algunos selladores dentales, teteros y contenedores de alimentos. A tal punto que en algunos países europeos se ha prohibido su uso.

En mujeres su efecto está dado por disminución en los títulos de estradiol (inhibe la actividad aromataza) y de folículos preantrales. Altera la división meiótica de los oocitos y terminará afectando su implantación.

El BPA es un antagonista de la hormona tiroidea, además de su actividad estrogénica y androgénica.

En el hombre disminuye la testosterona y la calidad y cantidad espermática; disminuye la expresión de receptores de hormonas sexuales e incrementa la expresión de enzimas esteroidogénicas.

Se presume que la exposición al BPA en el útero puede alterar tanto el transcriptoma como el metiloma del amniocito, y estas alteraciones específicas en la expresión génica y la metilación del ADN pueden predecir los resultados de salud futuros de la descendencia.

El epigenoma, incluida la metilación del ADN, se reprograma sustancialmente durante el período de gestación, lo que resulta en modificaciones epigenéticas que son estables y se mantienen durante toda la vida.

En un trabajo con una gran cohorte de muestras de líquido amniótico humano, en las que la exposición al BPA se correlacionó con los cambios transcriptómicos y de metiloma en todo el genoma, se encontraron cambios en la expresión del gen de amniocitos y la metilación del ADN.

Los autores concluyen que identificaron nuevos cambios transcriptómicos y de metiloma sexo-específicos, relacionados con el genoma, asociados con la exposición al BPA en el desarrollo, y estos cambios proporcionan información sobre los posibles mecanismos responsables del inicio de la enfermedad metabólica, incluidas la diabetes, la obesidad, la enfermedad del hígado graso y la enfermedad tiroidea más adelante en la vida.<sup>16</sup> Figura 3.

## **Ftalatos en equipos médicos y juguetes**

Los ftalatos, que a menudo se llaman plastificantes, son un grupo de productos químicos utilizados para hacer plásticos más flexibles y más difíciles de romper.

Se utilizan en una amplia variedad de productos, como pisos de vinilo, adhesivos, detergentes, aceites lubricantes, plásticos automotrices, ropa plástica (impermeables) y productos de cuidado personal (jabones, champús, aerosoles para el cabello y esmaltes de uñas). Dibutilftalato (DBP), di (2- etilhexil ftalato (DEHP) y dimetil ftalato (DMP) son los ftalatos más utilizados.



**Figura 3.** Artículos ejemplos de Bisfenol A.

Las personas están expuestas a los ftalatos al comer y al beber alimentos que han estado en contacto con contenedores y productos que contienen ftalatos. En menor medida, la exposición puede ocurrir al respirar aire que contiene vapores de ftalato, el olor de carro nuevo o polvo contaminado con partículas de ftalato.

Dentro del grupo de los ftalatos, el di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) deteriora la producción de testosterona, reduce la calidad y la cantidad de esperma, disminuyendo la fertilidad; retrasa la pubertad, incrementa el número de túbulos seminíferos anormales. El ftalato de dibutilo, que también corresponde a este grupo, disminuye la cantidad de espermatozoides y células de Sertoli; altera genes involucrados en el transporte de colesterol y la esteroidogénesis.

En mujeres el DEHP tiene efecto antiandrogénico, acelera la pubertad, acelera la foliculogénesis y disminuye el número de células germinales y folículos antrales; incrementa el nivel de estradiol, FSH y LH y disminuye los niveles de Inhibina. Figura 4.

### **Parabenos**

Los parabenos, usados en productos de cuidado personal, cosméticos, farmacéuticos y alimentos, están asociados con efectos sobre receptores de estrógenos y experimentalmente disminuyeron la masa de los órganos reproductores de las ratas. Además, se ha observado la disminución en el peso del epidídimo y cambios histopatológicos y en la morfología de la glándula prostática y los testículos de las ratas expuestas.

La exposición de ratas hembras a dosis altas (1000 mg/kg/24 h) resultó en el aumento de peso del útero. También se demostró el aumento del peso de los ovarios.<sup>30</sup> Figura 5.

- *Perfluorados*

Los perfluorados, cuya principal fuente de exposición es la alimentación, tienen el potencial de afectar los receptores de estrógenos y andrógenos e interrumpir la regulación hipotálamica-hipofisaria-ovárica; pueden causar ciclos menstruales irregulares y retraso en la ovulación.



**Figura 4.** Ejemplos de compuestos con Ftalatos.



**Figura 5.** Ejemplos de artículos con ftalatos y parabenos

- *Ácido perfluorooctanoico*

Se ha utilizado en la fabricación de bienes de consumo prominentes, como el teflón.

El ácido perfluorooctanoico altera la actividad de la progesterona en las células endometriales humanas, e indujo alteraciones reproductivas en mujeres jóvenes en una población de Italia. Se ha visto alteración en la implantación de embriones y la receptividad endometrial. Concordante con alteración de vías de señalización epigenéticas. Las concentraciones más altas están representadas por el sulfonato de perfluorooctano y el ácido perfluorooctanoico.<sup>4</sup>

- *DEHP Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), éster de ftalato, perfluoroalquilo*

Fueron hallados en un vertedero de basura. Se vieron cambios específicos de concentración en los niveles plasmáticos de estradiol y testosterona.

Los perfluoroalquilos se asocian con ciclos irregulares, alteración de la fecundidad y aborto espontáneo.

La exposición a DEHP generó anomalías de la pubertad, alteración espermática, obesidad y enfermedad ovárica (insuficiencia ovárica primaria y ovarios poliquísticos), porque induce la epigenética transgeneracional.<sup>6</sup>

### **Disruptores endocrinos y aparato reproductor femenino**

Los principales efectos adversos biológicos de los DEs con respecto al desarrollo del siste-

ma reproductivo femenino se atribuyen a la foliculogénesis. Tabla 1

Los DEs, como BPA, MTX, TCDD y ftalatos, pueden interferir con el desarrollo en varios estados del desarrollo folicular.

El BPA se ha asociado con problemas de fertilidad femenina, síndrome de ovario poliquístico y endometriosis, mientras que, en mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad, los niveles de BPA se han asociado con una disminución en el recuento de folículos antrales y una reducción en el número de oocitos.<sup>17</sup> Figura 6.

El MTX inhibe la foliculogénesis *in vivo* al aumentar la expresión de la hormona antimülleriana en los folículos preantral y antral temprano.<sup>18</sup>

El TCDD posee efectos antiproliferativos en el ovario de la rata y puede interferir con la esteroidogénesis ovárica.<sup>19</sup>

Se ha observado un aumento en los folículos atrésicos y una disminución en el número de folículos primarios y secundarios en ratas después de 600 mg/kg de exposición al ftalato DHEP durante 60 días consecutivos.<sup>20</sup>

### **Disruptores endocrinos y fertilización in vitro**

Son muchos los disruptores endocrinos asociados con fallas en FIV. Entre ellos los parabenos, que disminuyen las probabilidades de nacido vivo y generan peor calidad del embrión al día 3 de cultivo.<sup>1</sup>

**Tabla 1.** El efecto potencial de los disruptores endocrinos en la función reproductora femenina con base en datos humanos y animales (Diamanti-Kandarakis, 2010)<sup>7</sup>.

Femenino	Desorden reproductivo femenino	Ejemplos de disruptores endocrinos posiblemente relacionados con desórdenes reproductivos (datos experimentales y humanos)
	Pubertad precoz – Telarca prematura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfenol A (PCB)</li> <li>• Ftalatos</li> <li>• Pesticidas organoclorados [diclorodifeniltricloroetano (DDT), metabolito DDT (DDE)]</li> <li>• Bifenilos policlorados</li> <li>• Bifenilos polibromados (PBB)</li> </ul>
	Pubertad retrasada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifenilos policlorados (PCB)</li> </ul>
	Tasas de fecundabilidad reducidas en subfertilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesticidas</li> <li>• Bifenilos policlorados (PCB)</li> <li>• Agentes farmacéuticos; dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Disolventes</li> <li>• Dioxinas</li> </ul>
	Anomalías estructurales del tracto reproductivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> </ul>
	Alteración de la función ovárica y menstrual	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bifenilos policlorados (PCB)</li> <li>- Pesticidas</li> <li>- Ftalatos</li> <li>- Agentes farmacéuticos; dietilestilbestrol (DES)</li> <li>- Pentaclorofenol</li> <li>- Dioxinas</li> <li>- Bisfenol A (BPA)</li> </ul>
	Endometriosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ftalatos</li> <li>- Dioxinas</li> </ul>
	Menopausia temprana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dioxinas</li> <li>- Pesticidas</li> </ul>
	Desarrollo de las glándulas mamarias / Cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisfenol A (BPA)</li> <li>- Pesticidas organoclorados</li> <li>- Dioxinas</li> </ul>

Otro exponente de los disruptores implicados en la alteración son los perfluorados, que pueden afectar las tasas de fertilización y el número de embriones transferidos en lo que a FIV se refiere.

Una mayor exposición a BPA, como lo demuestra la mayor concentración de BPA en plasma u orina, se asoció con una respuesta ovárica más pobre, un número reducido de oocitos maduros, un número reducido de oocitos fertilizados, un pico de E2 más bajo en respuesta a la hiper-

estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG), una menor probabilidad de fertilización y mayor falla de implantación e infertilidad.<sup>21</sup>

Mientras que la presencia de metabolitos de ftalatos específicos y no BPA en la orina se asoció con el diagnóstico de endometriosis en un estudio que comprendió 14 centros clínicos en los EE. UU.<sup>22</sup>

Altos niveles de ftalatos han sido asociados significativamente a más altas fallas de implantación.

## Historia de la vida de los folículos ováricos

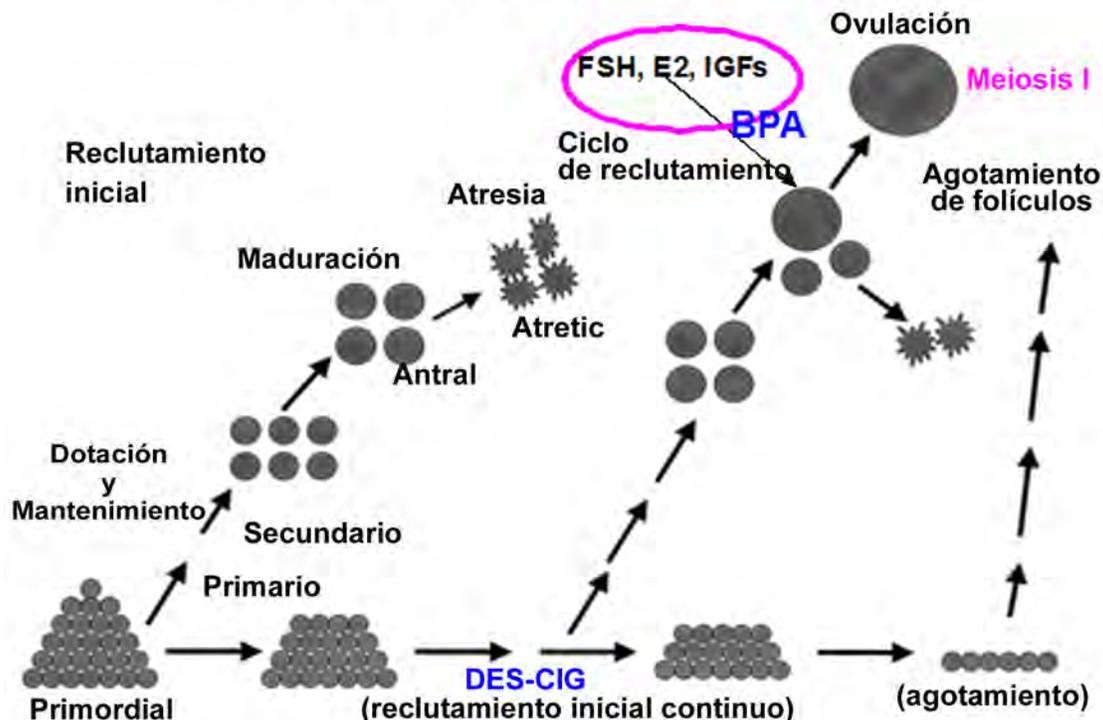


Figura 6. Algunos sitios donde actúan los DEs en foliculogénesis.

### DEs y el Sistema Reproductor Masculino

Se ha informado sobre el sistema reproductor masculino, con la incidencia de criptorquidia y cáncer de tejido testicular que puede estar relacionado con exposición a DE.<sup>36</sup>

La exposición ocupacional a los pesticidas aumenta el riesgo de anomalías morfológicas en el espermatozoide de los trabajadores agrícolas, lo que incluye una disminución en el conteo de espermatozoides y una disminución del porcentaje de espermatozoides viables. Los pesticidas OP, como el paratión y el metil paratión, pueden disminuir la concentración de espermatozoides al dañar el epitelio seminífero, mientras que se ha sugerido que la exposición a pesticidas afecta las glándulas seminales que también pueden reducir el volumen seminal.<sup>23</sup> Tabla 2.

El mecanismo de acción se atribuyó a la inducción de apoptosis espermatogénica mediante la modulación de la expresión de las proteínas Bax y Bcl-2 y la reducción concomitante de los niveles de hormonas reproductivas LH, FSH y testosterona.<sup>24</sup>

El daño del ADN inducido en los espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides y la morfología de los espermatozoides se asociaron débilmente con la exposición al ftalato.<sup>25</sup>

La prevalencia de criptorquidismo ha sido asociada a regiones geográficas y grado de desarrollo de los países y ciertos estudios especializados han descubierto una mayor incidencia de la condición relacionada con el uso de cigarrillo, analgésicos como paracetamol e ibuprofenos en madres de los recién nacidos.<sup>26</sup>

Los productos químicos, como los ftalatos que dan como resultado una mala calidad del semen, pueden coincidir con el desarrollo de cáncer testicular, criptorquidismo e hipospadias.<sup>8</sup>

Los efectos de los DEs en el sistema reproductor masculino se atribuyen notablemente a las interacciones de estos productos químicos con la producción normal de hormonas esteroides que son responsables de la iniciación del desarrollo de la próstata y la masculinización de los conductos de Wolff para formar el epidídimo y las vesículas seminales.

**Tabla 2.** El efecto potencial de los disruptores endocrinos en la función reproductiva en hombres basado en datos humanos y animales<sup>7</sup>

Hombre	Desorden reproductivo masculino	Ejemplos de disruptores endocrinos posiblemente relacionados con desórdenes reproductivos (datos experimentales y humanos)
	Daño en la calidad del esperma	<p>Éster de ftalato (e. j., DDT, DDT metabolito (DDE))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) y metabolitos PCB</li> <li>• Dioxina</li> <li>• Bisfenol A (BPA)</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Metales pesados (plomo, molibdeno)</li> </ul>
	Malformaciones del tracto urogenital (criptorquidia, hipospadia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesticidas</li> <li>• Ftalatos</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) –Fungicidas (vinclozin, procimidona)</li> <li>• Bisfenol A (BPA)</li> </ul>
	Cáncer testicular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) –Hexaclorobenzeno</li> <li>• Clordano</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> </ul>
	Cáncer de próstata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesticidas</li> <li>• Bifenilo policlorinado (PCB) – Bisfenol A (BPA)</li> <li>• Arsénico</li> <li>• Dietilestilbestrol (DES)</li> <li>• Cadmio</li> </ul>

La inhibición de las enzimas 5-reductasa y aromataasa por los DEs es uno de los principales mecanismos responsables de los efectos adversos observados, ya que se requiere 5-reductasa para la conversión de los andrógenos a testosterona, mientras que la aromataasa cataliza el metabolismo de los andrógenos a estrógenos.<sup>27</sup>

## Discusión

Los disruptores endocrinos pueden generar malformaciones del tracto urogenital que se manifiestan como no descenso de testículos e hipospadias que se han reconocido en la infancia o durante la edad adulta joven, disminución en la calidad del esperma, una incidencia creciente de cáncer testicular y producción de andrógenos deteriorada.

En las mujeres pueden generar alteraciones uterinas, infertilidad, irregularidad menstrual, embarazo deficiente, aborto espontáneo, embarazo ectópico y parto prematuro.

Todo este complejo de alteraciones propone una interacción prenatal, sinérgica, entre el medio ambiente, la genética y la maternidad ante la exposición intrauterina y extrauterina a agentes disruptores.

Los disruptores endocrinos deben ser evaluados de acuerdo con las cantidades halladas usualmente en nuestro medio, logrando así dilucidar el alcance de sus efectos y tomar medidas preventivas.

Resulta también conveniente conocer sus niveles máximos para prevenir el aporte del daño a la función reproductiva.

Es relevante conocer sus efectos en reproducción, y otras patologías como cáncer, asma, diabetes, la enfermedad de Parkinson y los efectos cognitivos.

Es importante determinar los resultados de exposición a una mezcla de químicos, tales como ftalatos, cuyos resultados aún no son muy claros, y el estudio de bisfenoles en el síndrome de ovario poliquístico.

Los estudios futuros deben incluir dosis y vías de exposición similar a la ambiental para lograr equiparar alteraciones en la reproducción con la exposición habitual. Al igual que la posible exposición a varios disruptores endocrinos al mismo tiempo.

Agentes como el triclosán, con aumento en su uso en productos de aseo personal, se han asociado con disminución del rendimiento de los oocitos; sin embargo, faltan estudios con tamaño de muestra adecuado para lograr generalizar sus resultados y con reproducibilidad en el ser humano.<sup>1</sup>

También sería conveniente reafirmar la premisa del paso de ciertos disruptores endocrinos de un ambiente cálido a frío debido a su volatilidad aumentada, como es el caso de los contaminantes orgánicos que pese a su restricción en producción y comercialización persisten en el ambiente causando toxicidad.

## Referencias

1. Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, & Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Human Fertility*. 2019;22(1):2-25. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1358828>
2. Brehm E, & Flaws J A. Transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on Male and female reproduction. *Endocrinology*. 2019;160(6):1421-35. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00034>
3. Chichizola C. Disruptores endocrinos. Efectos en la reproducción. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2003;40(3):172-88.
4. Di Nisio A, Rocca MS, Sabovic I, De Rocco Ponce M, Corsini C, Guidolin D, et al. Perfluorooctanoic acid alters progesterone activity in human endometrial cells and induces reproductive alterations in young women. *Chemosphere*, 2020;242:125208. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125208>
5. Ibor OR, Andem AB, Eni G, Arong GA, Adeoun AO, & Arukwe A. (2020). Contaminant levels and endocrine disruptive effects in *Clarias gariepinus* exposed to simulated leachate from a solid waste dumpsite in Calabar, Nigeria. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*. 2019 Nov;219: 105375. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.105375>
6. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, & Skinner MK. . Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations. *PLoS ONE*. 2013;8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
7. Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, & Koutsilieris M. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Hormone and Metabolic Research*. 2010;42(8): 543-52. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1252034>
8. Foster PM.. Mode of action: impaired fetal leydig cell function—effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit Rev Toxicol*. 2005;35:713-19.
9. Turner BM. Epigenetic responses to environmental change and their evolutionary implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:3403-18.
10. Zama AM, Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology*. 2009;150:4681-91.
11. Butt CM, Stapleton HM.. Inhibition of thyroid hormone sulfotransferase activity by brominated flame retardants and halogenated phenolics. *Chem Res Toxicol*. 2013;26:1692-702.
12. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O.. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology* 2013;307:136-45.

13. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett.* 2014;230:146-56.
14. Byrne S, Miller P, Waghiyi V, Buck CL, von Hippel FA, Carpenter DO. Persistent organochlorine pesticide exposure related to a formerly used defence site on St. Lawrence Island, Alaska: data from sentinel fish and humansera. *J Toxicol Environ Health A.* 2015; 78:976-92.
15. Androutopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology.* 2013;307:89-94.
16. Amita Bansal, Nicole Robles-Matos, Paul Zhiping Wang, et al. In utero bisphenol A exposure is linked with sex specific changes in the transcriptome and methylome of human amniocytes <https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/clinem/dgz037/5571768> Endocrine Society 2019.
17. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* 2013;42:224-31.
18. Uzumcu M, Kuhn PE, Marano JE, Armenti AE, Passantino L. Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-Mullerian hormone production in the rat ovary. *J Endocrinol.* 2006;191:549-58
19. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E.. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E480- E484.
20. Xu C, Chen JA, Qiu Z, Zhao Q, Luo J, Yang L, et al. Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase down regulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Lett.* 2010;199: 323-32.
21. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S. et al.. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:444-47.
22. Caserta D, Di Segni N, Mallozi M, Giovanale V, Mantovani A, Marci R, Moscarini M. Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:37.
23. Perry MJ, Venners SA, Chen X, Liu X, Tang G, Xing H, et al. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod Toxicol.* 2011;31:75-9.
24. Geng X, Shao H, Zhang Z, Ng JC, Peng C.. Malathion-induced testicular toxicity is associated with spermatogenic apoptosis and alterations in testicular enzymes and hormone levels in male Wistar rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;39:659-67.
25. Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J Shen, H. Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int.* 2012;42:78-83.
26. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde J.P, Olsen J. Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology* 2007;18:220-25.
27. Sweeney MF, Hasan N, Soto A., Sonnenschein C. Environmental endocrine disruptors: effects on the human male reproductive system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16: 341-57.
28. Gámez MC. Endocrinología y reproducción. *Endocrinology and reproduction.* 2016; 27(1):1-3.
29. Kim DH, Park CG, & Kim YJ. Characterizing the potential estrogenic and androgenic activities of two disinfection by products, mono-haloacetic acids and haloacetamides, using in vitro bioassays. *Chemosphere.* 2020;242:125198. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125198>
30. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, & Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2018;474:238-51. doi:10.1016/j.mce.2018.03.014

- 31 Sifakis S, Tsatsakis A, Mparmpas M, Soldin OP. 2011. Pesticide exposure and health related issues in male and female reproductive system. INTECH.
- 32 Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008;14:233-42.
- 33 Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure-state of the art. *Ann Agricult Environ Med*. 2011;18:294-303.
- 34 Mrema EJ, Rubino FM, Brambilla G, Moretto A, Tsatsakis AM, Colosio C. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology* 2013;307:74-88.
- 35 Senthilkumaran B. Pesticide- and sex steroid analogue-induced endocrine disruption differentially targets hypothalamo-hypophyseal-gonadal system during gametogenesis in teleosts- a review. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;219:136-42.
- 36 Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jørgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355:221-30.
37. Wolstenholme, J. T., Rissman, E. F., and Connelly, J. J. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm. Behav*. 2011;59,296-305.
38. Doerge, D., & Sheehan, D. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environmental Health Perspectives* 2002;110 (Suppl. 3),349-353.

# Una mirada fresca al estado de ánimo, las hormonas y la menopausia

## Taking a fresh look at mood, hormones, and menopause

CLAUDIO N SOARES, MD, PHD, FRCPC, MBA\*

La depresión, con o sin ansiedad concomitante, es una de las afecciones médicas más comunes del mundo. La depresión afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres y puede causar un deterioro significativo. Se han reconocido ventanas de vulnerabilidad relacionadas con la fase reproductiva para la depresión (nueva o recurrente), incluida la transición a la menopausia. La depresión de la mediana edad probablemente está influenciada por factores relacionados o no con la menopausia. Los antidepresivos y la terapia cognitiva conductual siguen siendo opciones de tratamiento de primera línea para el trastorno depresivo mayor moderado a severo en cualquier momento, con eficacia y tolerabilidad comprobadas en mujeres de mediana edad. El estradiol transdérmico también puede ser parte del arsenal de tratamiento, pero su uso como profilaxis contra los síntomas depresivos de la mediana edad, aunque prometedor, merece una mayor investigación.

### Depresión en las mujeres: ¿por qué debería importarnos?

La depresión con o sin ansiedad es una de las condiciones más incapacitantes en todo el mundo, que afecta a aproximadamente 300 millones de personas (datos de la OMS) y a menudo conduce a una carga sustancial (personal, social, económica). Las mujeres se ven desproporcionadamente más afectadas que los hombres, pues experimentan un riesgo dos veces mayor (en promedio) a lo largo de su vida.<sup>1</sup> Tal aumen-

to en el riesgo podría explicarse en parte por las diferencias en la genética y los determinantes socioeconómicos de la salud, las diferentes estrategias de afrontamiento y la sensibilidad a las fluctuaciones hormonales.

En las últimas dos décadas, hemos sido testigos de un cambio de paradigma en nuestra comprensión de los trastornos del estado de ánimo en las mujeres. La investigación ha demostrado que algunas, pero no todas las mujeres, pueden experimentar una mayor vulnerabilidad a la depresión en ciertas etapas reproductivas (o ventanas) a lo largo de la vida.<sup>2</sup> El concepto de ventanas de vulnerabilidad respalda la noción de episodios depresivos relacionados con la fase reproductiva. Tales episodios podrían estar parcialmente asociados con una mayor sensibilidad a los cambios en el medio hormonal que ocurren durante la fase lútea del ciclo menstrual, el período posparto y la transición a la menopausia.<sup>3</sup>

Clínicamente, se debe hacer una distinción entre los síntomas depresivos (que no cumplen completamente los criterios para la depresión) y los trastornos depresivos mayores (MDD); episodios nuevos o recurrentes). Los síntomas depresivos (bajo estado de ánimo, disminución de la motivación y del disfrute de las actividades habituales, interrupción del sueño) ocurren con más frecuencia que el MDD; si son crónicos, también conducen a un deterioro psicosocial y a una peor calidad de vida.<sup>4</sup> Los episodios de trastorno depresivo mayor (inicio nuevo o recurrente), aunque son menos comunes que los

\* Queen's University School of Medicine, Kingston, Ontario. Released December 10, 2019.

síntomas depresivos, aún ocurren con mayor frecuencia durante las ventanas de vulnerabilidad; algunos sugieren un riesgo de MDD de 2 a 4 veces mayor durante la transición a la menopausia en comparación con los años premenopáusicos o posmenopáusicos.<sup>5</sup>

Todavía existe cierta controversia en torno a la existencia de depresión asociada a la menopausia como una entidad clínica distinta. Es innegable que las mujeres de mediana edad pueden experimentar y verse afectadas negativamente por síntomas vasomotores (VMS), problemas de sueño, cambios en el funcionamiento sexual y una miríada de eventos estresantes de la vida. Sin embargo, diagnosticar la depresión en la mediana edad puede ser un desafío debido a los diferentes enfoques metodológicos.

### **Factores de riesgo relacionados con el continuo versus factores de riesgo relacionados con la ventana**

Los factores de riesgo de MDD y síntomas depresivos durante los años de la mediana edad se pueden clasificar en dos grupos: 1) factores de riesgo relacionados con el continuo y 2) factores de riesgo relacionados con la ventana.

Los factores de riesgo relacionados con el continuo tienen mayor probabilidad de ser generalizados a lo largo de la vida y actuar como factores moderadores. Estos incluyen factores demográficos o socioeconómicos (p. ej., desempleo, baja educación); factores relacionados con la salud (p. ej., mayor índice de masa corporal, ser fumador, tener afecciones médicas crónicas); y factores psicosociales (por ejemplo, poco apoyo social, eventos estresantes de la vida). El predictor más fuerte para MDD durante los años de la mediana edad es un episodio depresivo previo; un historial de síntomas del estado de ánimo relacionados con las hormonas (síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual o depresión posparto) está moderadamente relacionado con síntomas depresivos durante la transición a la menopausia.

Los factores de riesgo relacionados con las ventanas parecen estar relacionados con el tiempo o el contexto y probablemente actúen como factores precipitantes. Incluyen variaciones hor-

monales durante la transición (fluctuaciones más amplias en los niveles de hormona foliculoestimulante y estradiol); síntomas de la menopausia (presencia/gravedad de SVM y trastornos del sueño); salud disminuida (peor salud general y baja función debido a condiciones médicas crónicas); y estresores psicosociales (eventos vitales estresantes, particularmente cuando ocurren cerca de la transición a la menopausia).

Comprender la contribución de distintos factores de riesgo a la aparición y gravedad de los síntomas depresivos y/o MDD durante los años de la menopausia es esencial para las estrategias terapéuticas personalizadas, tanto hormonales como no hormonales.

### **¿Cuándo debemos considerar las hormonas, los antidepresivos y las psicoterapias?**

Los antidepresivos y las psicoterapias basadas en el comportamiento (p. ej., terapia cognitivo-conductual, TCC) siguen siendo los tratamientos de primera línea para el TDM en cualquier momento de la vida, incluidos los años de la mediana edad. Como regla general, para los episodios recurrentes, una respuesta previa a un antidepresivo específico (agente, clase) debe guiar las decisiones para el inicio farmacológico. Para aquellos que experimentan un nuevo inicio de depresión, aquellos sin experiencia al tratamiento, o aquellos que han tenido una respuesta parcial/nula a los antidepresivos en el pasado, la evidencia existente respalda la eficacia y la tolerabilidad de varios inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, incluyendo fluoxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, duloxetina, desvenlafaxina y vortioxetina, a las dosis habituales.<sup>5</sup>

Aunque ningún agente ha demostrado una eficacia superior para el tratamiento de la depresión de la mediana edad, se deben tener en cuenta algunos puntos clave. Primero, los datos sobre tolerabilidad y adherencia al tratamiento podrían guiar la discusión inicial, particularmente cuando la disfunción sexual y los cambios en el metabolismo o el peso son importantes preocupaciones concurrentes. En segundo lu-

gar, los datos sobre la eficacia de algunos agentes para la mejora de los síntomas relacionados con la menopausia (sofocos, dolor, sueño interrumpido) y la calidad de vida en general podrían aportar aún más a la discusión, aunque las dosis para los síntomas de la menopausia tienden a ser más bajas que las dosis utilizadas para tratar MDD. Por último, los datos sobre seguridad de los medicamentos (p. ej., interacciones farmacológicas) deben considerarse porque a menudo se requieren múltiples medicamentos prescritos a mujeres en la mediana edad.<sup>7</sup> Las intervenciones basadas en el comportamiento, como la TCC (sola o en combinación con antidepresivos) han demostrado eficacia para la depresión y los síntomas relacionados con la menopausia, incluidos los problemas del sueño y las molestias vasomotoras.<sup>8</sup> Brindar a las pacientes opciones para buscar medicamentos, terapia conductual, o ambas, ha demostrado mejora los resultados.

Las terapias basadas en estrógenos, particularmente el estradiol transdérmico (0,05-0,1 mg/d) han mostrado efectos antidepresivos similares a los observados con los agentes antidepresivos clásicos, particularmente para mujeres perimenopáusicas con MDD con o sin VMS concomitante. El estradiol transdérmico se incluyó en las Guías clínicas de 2016 de la Red canadiense para los tratamientos del estado de ánimo y la ansiedad (CANMAT) como un tratamiento de segunda línea (evidencia de nivel 2) para el tratamiento de MDD durante la perimenopausia.<sup>9</sup> Sin embargo, la misma intervención hormonal no logró mostrar eficacia para el MDD en mujeres posmenopáusicas, lo que sugiere que la transición a la menopausia podría no solo ser una ventana crítica de riesgo de depresión, sino también una oportunidad para los beneficios antidepresivos del estrógeno durante la mediana edad.<sup>6</sup>

Un ensayo aleatorizado investigó la eficacia del estrógeno en la prevención de la aparición de síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas tempranas.<sup>10</sup> Las participantes (n= 172) recibieron estradiol transdérmico (0,1 mg/día) más progesterona micronizada oral intermitente (200 mg/día para 12 días cada 3 meses o placebo [parches y pastillas] durante 12 meses). Aquellas que recibieron tera-

pia hormonal activa (TH) tuvieron menos probabilidades de desarrollar síntomas depresivos en comparación con las mujeres que recibieron placebo (32,3% vs. 17,3%; RR, 2,5; intervalo de confianza del 95%, 1,1-5,7; P = 0.03). Las mujeres en la perimenopausia temprana y las mujeres que habían experimentado eventos vitales más estresantes en los 6 meses anteriores a la intervención se beneficiaron más de esta estrategia preventiva. Los síntomas vasomotores y la historia previa de MDD no modificaron el efecto preventivo de la TH contra los síntomas depresivos.

Los médicos deben considerar todas las opciones disponibles para determinar mejor los tratamientos individualizados para mujeres sintomáticas de mediana edad. Con base en los datos existentes, las pautas y la opinión de expertos, se puede argumentar para un breve ensayo inicial (2 a 6 semanas) de estradiol transdérmico para una mujer perimenopáusica que se presenta con SVM molestos y síntomas depresivos concurrentes. La terapia con estradiol también puede ser una estrategia de primera línea apropiada para aquellas mujeres con depresión que no pueden o no desean iniciar el tratamiento con antidepresivos. Después de la breve prueba inicial de estrógenos, la necesidad de tratamiento antidepresivo (ya sea en monoterapia o en combinación con estrógenos) y/o terapias basadas en el comportamiento podrían ser reevaluadas. Los datos sobre el efecto de varios progestágenos (progestágenos versus progesterona) en los trastornos depresivos relacionados con la perimenopausia son bastante escasos; se usó progesterona micronizada oral intermitente en algunos ensayos, con buena tolerabilidad. Si fuera necesario, se podrían considerar otras estrategias de tratamiento emergentes para la depresión, como la estimulación magnética transcranial y la ketamina, a pesar de la falta de estudios específicos sobre la depresión en la mediana edad.

El uso profiláctico de la TH contra los síntomas depresivos durante la transición a la menopausia es prometedor, particularmente para las mujeres que experimentan eventos estresantes de la vida o para aquellas con antecedentes de síntomas del estado de ánimo relacionados con la fase reproductiva. Sin embargo, su adopción más amplia dependerá de más estudios y ensayos

más grandes para confirmar la eficacia y seguridad de dicho enfoque.

## Referencias

1. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:599-611.
2. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:331-343.
3. Schiller CE, Johnson SL, Abate AC, Schmidt PJ, Rubinow DR. Reproductive steroid regulation of mood and behavior. *Compr Physiol* 2016;6:1135-1160.
4. Pietrzak RH, Kinley J, Afifi TO, Enns MW, Fawcett J, Sareen J. Subsyndromal depression in the United States: prevalence, course, and risk for incident psychiatric outcomes. *Psychol Med* 2013;43:1401-1414.
5. Soares CN. Depression and menopause: current knowledge and clinical recommendations for a critical window. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40:239-254.
6. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198-206.
7. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al; Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause* 2018;25:1069-1085.
8. McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:913-920.
9. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry* 2016;61:588-603.
10. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:149-157.

## Declaraciones

Dr. Soares informa que es consultor y pertenece a la junta asesora en Lundbeck, Otsuka; y que recibe apoyo para la investigación de Ontario Research Fund, Ontario Brain Institute, AHSC AFP Innovation Fund.

## DetECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA: UNA SINOPSIS DE LAS GUÍAS EUROPEAS DE MAMA

---

**Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. Ann Intern Med. 2020;172:46-56. doi:10.7326/M19-2125**

HOLGER J. SCHÜNEMANN, MD, PHD, MSC; DONATA LERDA, PHD; CECILY QUINN, MD; MARKUS FOLLMANN, MD, MPH, MSC; PABLO ALONSO-COELLO, MD, PHD; PAOLO GIORGI ROSSI, PHD; ANNETTE LEBEAU, MD; LENNARTH NYSTRÖM, PHD; MIREILLE BROEDERS, PHD; LYDIA IOANNIDOU-MOUZAKA, MD; STEPHEN W. DUFFY, BSC, MSC, CSTAT; BETTINA BORISCH, MD; PATRICIA FITZPATRICK, MD; SOLVEIG HOFVIND, PHD; XAVIER CASTELLS, MD, PHD; LIVIA GIORDANO, MD; CARLOS CANELO-AYBAR, MD, MSC; SUE WARMAN, MD; ROBERT MANSEL, MD; FRANCESCO SARDANELLI, MD; ELENA PARMELLI, PHD; AXEL GRÄWINGHOLT, MD; AND ZULEIKA SAZ-PARKINSON, PHD; FOR THE EUROPEAN COMMISSION INITIATIVE ON BREAST CANCER (ECIBC) CONTRIBUTOR GROUP\*

### Resumen

**Descripción:** La European Commission Initiative for Breast Cancer Screening and Diagnosis guidelines (European Breast Guidelines) está coordinada por la European Commission's Joint Research Centre. El público objetivo de las pautas incluye mujeres, profesionales y formuladores de políticas de la salud.

**Métodos:** Un panel de pautas internacionales de 28 miembros multidisciplinarios, incluidos pacientes, ha desarrollado preguntas y recomendaciones correspondientes que fueron informadas por medio de revisiones sistemáticas de la evidencia realizada entre marzo de 2016 y diciembre de 2018. GRADE (Calificación de evaluación de recomendaciones, desarrollo y evaluación) Evidencia de los marcos de decisión, fue utilizada para estructurar el proceso y minimizar la influencia de intereses en competencia para mejorar la transparencia.

Preguntas y recomendaciones expresadas como fuertes o condicionales, se han enfocado en resultados que son importantes para las mujeres y han proporcionado una calificación de la certeza de la evidencia.

**Recomendaciones:** Esta sinopsis de la European Breast Guidelines brinda recomendaciones con respecto a programas de detección para mujeres de 40 a 75 años que están en riesgo promedio. Las recomendaciones abordan el tamizaje con mamografía digital y la adición de ecografía de mano, ecografía mamaria automatizada o resonancia magnética en comparación con la mamografía sola. Las recomendaciones también discuten la frecuencia de la evaluación e informan sobre la decisión para las mujeres en riesgo promedio que son llamadas por lesiones sospechosas o que tienen alta densidad mamaria.

## Abstract

**Description:** The European Commission Initiative for Breast Cancer Screening and Diagnosis guidelines (European Breast Guidelines) are coordinated by the European Commission's Joint Research Centre. The target audience for the guidelines includes women, health professionals, and policymakers.

**Methods:** An international guideline panel of 28 multidisciplinary members, including patients, developed questions and corresponding recommendations that were informed by systematic reviews of the evidence conducted between March 2016 and December 2018. GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Evidence to Decision frameworks were used to structure the process and minimize the influence of competing interests by enhancing transparency. Questions and recommendations, expressed as strong or conditional, focused on outcomes that matter to women and provided a rating of the certainty of evidence.

**Recommendations:** This synopsis of the European Breast Guidelines provides recommendations regarding organized screening programs for women aged 40 to 75 years who are at average risk. The recommendations address digital mammography screening and the addition of hand-held ultrasonography, automated breast ultrasonography, or magnetic resonance imaging compared with mammography alone. The recommendations also discuss the frequency of screening and inform decision making for women at average risk who are recalled for suspicious lesions or who have high breast density.

A pesar de los intensos esfuerzos del Consejo Europeo desde 2003, la implementación del tamizaje de mamografía basado en la población, aunque organizado, no es uniforme en toda Europa y depende en gran medida de las políticas en el lugar en diferentes países, de la organización de atención de salud y recursos disponibles<sup>1</sup>. Desde la última edición de las Directrices europeas sobre el Tamizaje y Diagnóstico de cáncer de mama que se publicó en 2006<sup>2</sup>, nueva evidencia sobre el cáncer de mama y la innovación en la metodología de la guía fue impulsada por la European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC), para desarrollar nuevas recomendaciones basadas en evidencia (en resumen, Pautas Europeas de Mama).

Este artículo proporciona una sinopsis de 15 recomendaciones clave seleccionadas de las Directrices Europeas sobre mama; es coordinado por la European Commission's Joint Research Centre y desarrollado por un grupo internacional de desarrollo de directrices (International Guideline Development Group, GDG). Estas pautas informan a mujeres, profesionales de la salud y formuladores de políticas sobre preguntas importantes relacionadas con la mamografía organizada para detección y diagnóstico de cán-

cer de mama, pero las recomendaciones deben aplicarse en contextos en los que los programas de detección no están en su lugar. Las recomendaciones se dirigen principalmente a mujeres con riesgo promedio para el cáncer de mama sin mayor riesgo debido a predisposición genética (mutaciones en BRCA1 y BRCA2), historia reproductiva o raza/etnia. Sin embargo, las mujeres con antecedentes familiares, que pueden tener un riesgo promedio más alto, se incluyen en las recomendaciones de la ECIBC.

Algunas recomendaciones también se centran en las mujeres con alta densidad mamaria y lesiones sospechosas al tamizaje. La evidencia correspondiente revisa, y las recomendaciones se mantienen actualizadas y están disponibles para adopción y adaptación en <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations>.

## Proceso de directriz, desarrollo y revisión

La Comisión Europea se adhiere a los métodos para producir pautas confiables<sup>3-6</sup>, que describimos en detalle anteriormente<sup>7</sup>. En resumen, la Comisión Europea autorizó nuevas revisiones sistemáticas o síntesis de las existentes hasta marzo de 2016, y luego recomendaciones

hasta diciembre de 2018, recomendaciones más recientes. Esta evidencia informa los criterios en GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

## Recomendaciones

La tabla de suplementos (disponible en Annals.org) enumera las 40 preguntas y recomendaciones abordadas por el grupo a partir de mayo de 2019; las primeras 15 recomendaciones que se enumeran en la tabla se abordan en esta sinopsis. La tabla incluye la fuerza (fuerte o condicional) y clasificaciones de certeza de evidencia y las fechas de las últimas búsquedas bibliográficas pertinentes. El GDG tomó una perspectiva programática de la población, sugiriendo que recomendaciones fuertes en este contexto pueden ser adoptadas como políticas en la mayoría de las situaciones<sup>8</sup>. Las recomendaciones condicionales sugieren que la formulación de políticas requerirá debate sustancial y participación de las partes interesadas. Las implicaciones de las recomendaciones para las mujeres y los médicos son apoyadas por recomendaciones más específicas y vinculadas, centradas en la comunicación y toma de decisiones compartidas.

## ¿El tamizaje mamográfico organizado podría ser usado en mujeres?

El GDG consideró grupos de mujeres en las siguientes edades: 40 a 44, 45 a 49, 50 a 69 y 70 a 74 años. Evidencia de algunas revisiones sistemáticas aplicadas a todos los grupos de edad para uno o más criterios, por ejemplo el examen de mamografía, no parece crear ansiedad en mujeres que reciben un resultado claro después de una mamografía. Sin embargo, las mujeres llamadas para más pruebas reportan ansiedad transitoria o a largo plazo (de 6 meses a 3 años después del llamado), pero esto no fue consistente entre los estudios<sup>9-11</sup>. Las mujeres generalmente consideran estos efectos indeseables aceptables (baja certeza de evidencia), y un estudio de revisión sistemática sugirió que las mujeres dan un valor relativamente bajo en los efectos psicosociales y físicos de sobrediagnósticos y resultados falsos positivos; sin embargo, algunos estudios plantearon preocupaciones

sobre si las mujeres entienden completamente las implicaciones resultantes<sup>12</sup>.

Tamizaje de mamografía organizada en mujeres de edades entre 40 y 44 años o 45 y 49 años

**Recomendación 1.** Para mujeres asintomáticas de 40 a 44 años de edad con un riesgo promedio de cáncer de seno, el GDG sugiere no implementar de manera organizada examen de mamografía (recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia).

**Recomendación 2.** Para mujeres asintomáticas de 45 a 49 años de edad con un riesgo promedio de cáncer de mama, el GDG sugiere tamizaje de mamografía mejor que no tamizaje, en el contexto de un programa de cribado organizado (recomendación condicional, certeza de evidencia moderada).

Ocho ensayos controlados aleatorios (ECA) de invitación a mamografía de detección de mama proporcionan datos de mortalidad por cáncer de mama en 348.478 mujeres menores de 50 años<sup>13-19</sup>, y cuatro revisiones de estudios observacionales evaluaron resultados relevantes<sup>9-11, 20</sup>. El examen de mamografía organizado probablemente reduce la mortalidad por cáncer de mama<sup>13-19</sup> y puede reducir el riesgo de cáncer de mama en estadio IIA o superior<sup>21-25</sup>. La incidencia del cáncer de mama y la mortalidad aumentan con la edad, y el GDG extrapola que los beneficios absolutos para la salud son mayores en las mujeres de 45 a 49 años que en las de 40 a 44 años.

Datos disponibles de 5 ensayos en mujeres de 40 a 74 años sugieren un aumento en la tasa de mastectomía<sup>26, 27-30</sup>, aunque al GDG le preocupaba que estos resultados pudieran ser engañosos debido al tiempo de espera. Un ECA sugiere una tasa de 12,4% (IC 95%, 9,9% a 14,9%) a 22,7% (IC, 18,4% a 27,0%) para sobre diagnóstico, dependiendo de si se toma la perspectiva de una población o de una mujer individual<sup>31</sup>. El número de los falsos positivos depende de la edad del primer examen, y las mujeres de 40 a 44 años también tienen un riesgo más grande de radiación que las mujeres mayores.

El equilibrio deseable versus indeseable de los efectos de salud para comenzar la detección a los 40 años probablemente no favorece la

detección (el GDG juzgó que los efectos de salud indeseable son grandes y los deseables pequeños). Sin embargo, para el grupo de 45 a 49 años de edad, la incidencia y la mortalidad de cáncer de mama son más altas en comparación con mujeres entre las edades de 40 y 44, así como evidencia observacional ha mostrado un mayor beneficio en este grupo de edad<sup>31</sup>; esto llevó al GDG a juzgar que el equilibrio de los efectos sobre la salud probablemente favorece la detección, aunque es probable que los recursos necesarios para el tamizaje difieran entre diferentes entornos<sup>32-33</sup>.

### **Tamizado de mamografía organizada en mujeres de edad avanzada, 50 a 69 años**

**Recomendación 3.** Para mujeres asintomáticas de 50 a 69 años de edad con un riesgo promedio de cáncer de mama, el GDG de ECIBC recomienda el examen de mamografía sobre no mamografía, en el contexto de un programa organizado de detección (recomendación fuerte, certeza moderada de la evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/2qNKE91>).

Sobre la base de datos de 249.930 mujeres de 50 a 69 años de 6 ECAs, la invitación organizada a tamizaje mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama<sup>26,34</sup> y puede disminuir el riesgo de estadio IIA o superior de cáncer de mama<sup>35,36,23,37</sup>. Cinco ensayos describen el aumento de las tasas de mastectomía en mujeres de edades entre 40 y 74<sup>26,27-30</sup>, con preocupaciones sobre sesgo en el tiempo de entrega similar a los grupos de la edad más temprana. Las estimaciones agrupadas de 2 ECAs sugieren tasas de sobrediagnóstico de 10,1% (IC, 8,6% a 11,6%) y 17,3% (IC, 14,7% a 20,0%)<sup>37,38</sup>.

Los estudios de costo-efectividad probablemente favorecieron la detección, pero esto variaría de un país a otro<sup>32,39-41</sup>. El GDG determinó que la detección en este grupo de edad tiene un beneficio neto para la salud y otros criterios de EtD estaban generalmente a favor de la implementación organizada de examen de mamografía. Por lo tanto, a pesar de la incertidumbre sobre la importancia relativa de los resultados o valores, el GDG hizo una fuerte recomendación para organizar la proyección,

pero enfatiza que todas las mujeres invitadas deben recibir información acerca de efectos deseados e indeseables para tomar una decisión informada.

### **Tamizaje de mamografía organizada en mujeres de edad avanzada, 70 a 74 años**

**Recomendación 4.** Para mujeres asintomáticas de 70 a 74 años con un riesgo promedio de cáncer de mama el GDG de la ECIBC sugiere tamizaje de mamografía sobre no mamografía, en el contexto de un programa de tamizaje organizado (recomendación condicional, certeza de evidencia moderada; EtD disponible en <http://bit.ly/31KjCMA>).

Según dos ECAs de invitación a tamizaje organizado de mamografía en 18.233 mujeres de 70 años y mayores<sup>18-26</sup>, la mamografía organizada reduce la mortalidad por cáncer de mama, el riesgo de cáncer de mama en estadio IIA o superior, y la detección de tumores mayores de 50 mm<sup>36</sup>.

Se describieron cinco ensayos en mujeres de 40 a 74 años con aumento de las tasas de mastectomía<sup>26,27-30</sup>. Se han planteado preocupaciones sobre el sesgo del tiempo de entrega, el pequeño número de mujeres de 70 a 74 años incluidas para el resultado de la mastectomía y los datos disponibles para sobre diagnóstico derivado exclusivamente de mujeres de 50 a 69 años de edad para un juicio general de probable beneficio neto de salud. Otros criterios de EtD también fueron generalmente a favor de implementar tamizaje de mamografía organizada en este grupo de edad.

¿Con qué frecuencia deben asistir las mujeres a un programa organizado de detección de mamografía?

### **Mujeres de 45 a 49 años**

**Recomendación 5.** Para mujeres asintomáticas de 45 a 49 años con un riesgo promedio de cáncer de mama, el GDG de ECIBC sugiere mamografía bienal o trienal sobre tamizaje anual en el contexto de un programa de tamizaje organizado (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/32O1faP>).

### **Mujeres de 50 a 69 años**

Recomendaciones 6 y 7. Para mujeres asintomáticas de 50 a 69 años con un riesgo promedio de cáncer de mama, el GDG de ECIBC recomienda en contra de examen de mamografía anual (recomendación fuerte, muy baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/2BIzNzj>) y sugiere tamizaje de mamografía bienal sobre mamografía trienal en el contexto de un programa de cribado organizado (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/31QCUQi>).

### **Mujeres de 70 a 74 años**

Recomendaciones 8 y 9. Para mujeres asintomáticas de 70 a 74 años con un riesgo promedio de cáncer de mama, el GDG de ECIBC recomienda contra examen de mamografía anual (recomendación fuerte, muy baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/342qJS0>) y sugiere tamizaje de mamografía trienal sobre mamografía bienal en el contexto de un programa de cribado organizado (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/2JpK1su>).

El GDG comparó intervalos de detección anual, bienal y trienal en mujeres a quienes el GDG consideró fuertemente (edades de 50 a 69 años) o condicionalmente (edades de 45 a 49 y 70 a 74 años) de tamizaje recomendado. Existe evidencia de ECA para comparar tamizaje anual con trienal en mujeres de 50 a 69 años<sup>42</sup> y de estudios observacionales<sup>43-46</sup> para un estudio de rango más amplio de edad. Para llenar los vacíos en la evidencia directa, el GDG utilizó evidencia de comparaciones indirectas de anuales<sup>25-26</sup>,<sup>47</sup> o bienales<sup>26, 48</sup> de evaluación comparada sin detección, así como los resultados de estudios de modelado<sup>44, 49, 50</sup>. El GDG también realizó su propio modelado simple; por ejemplo, calcular eventos restando el resultado estimado de tasas en mujeres de 45 a 69 años (o 70 a 74 años) de las personas de 50 a 69 años (o 70 a 74 años), y suponía que los efectos eran incrementales para los encontrados para mujeres de 50 a 69 años (o 70 a 74 años) al tamizaje.

Los beneficios resultantes de más en lugar de menos del tamizaje frecuente diferían entre los grupos de edad, pero sugieren que para todos

los grupos de edad, la evaluación anual puede reducir mortalidad por cáncer de mama en comparación con el examen bienal o trienal. En comparación con el examen bienal, la incidencia de cáncer de mama en estadio IIB a IV y el intervalo del cáncer parecía menor con el examen anual<sup>51-53</sup>.

Parece que se ganaron más años de vida ajustados por calidad con tamizaje anual que con bienal o trienal<sup>44, 49</sup>.

Cuando la bienal se comparó con la evaluación trienal, los beneficios informados fueron similares en todos los grupos de edad, excepto para la detección de cáncer de mama en estadio IIB a IV en mujeres de 50 a 69 años, que favorecieron el tamizaje bienal.

Los daños también diferían entre los grupos de edad, pero mostraron patrones similares. La evaluación anual mostró un aumento de tasas de sobre diagnóstico, más resultados falsos positivos (en algunas comparaciones, mayores del 30%) y más sugerencias para seguimiento con biopsias para resultados falsos positivos (en algunas comparaciones, mayores del 5%) entre grupos de edad comparados con examen bienal o trienal<sup>43, 44, 49, 52, 54</sup>.

Más que el examen trienal, el bienal probablemente conduce a más sobre diagnóstico, resultados falsos positivos y sugerencias para el seguimiento con biopsias para resultados falsos positivos, pero las diferencias se hacen más pequeñas a medida que aumenta la edad<sup>44, 45</sup>. Cáncer de mama inducido por radiación y tasas más altas con detección bienal o trienal de muertes por cáncer de mama inducida por radiación son probablemente el resultado de tamizaje anual (6 en 100.000 mujeres) y exámenes bienales (4 de cada 100.000 mujeres) en comparación con el cribado trienal<sup>50</sup>.

### **¿Qué pruebas deben usarse para detectar el cáncer de mama?**

Las siguientes dos recomendaciones sobre tomosíntesis mamaria digital (DBT), realizada originalmente en abril 2016, fueron actualizadas en noviembre de 2018.

¿Debería examinarse con DBT (incluidas imágenes bidimensionales sintetizadas) versus

mamografía digital y ser utilizado para la detección temprana de cáncer de mama en mujeres asintomáticas?

**Recomendación 10.** Para mujeres asintomáticas con un riesgo promedio de cáncer de mama, los ECIBC GDG sugieren evaluación con mamografía digital sobre DBT, en el contexto de un tamizaje programado organizado (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia; *EtD disponible en <http://bit.ly/2pRtw1G>*). Debido a que el GDG hizo una fuerte recomendación para la detección en las edades de 50 a 69 años, esto se aplica específicamente a este grupo de edad.

Encontramos nueve estudios observacionales relevantes<sup>55-63</sup>, aunque no midieron los resultados de mortalidad por cáncer de mama, estadio del cáncer y calidad de vida. El tamizaje con DBT aumentó la detección de cáncer de mama en comparación con la mamografía digital<sup>55-57, 61, 62</sup>. No hubo diferencias en la tasa de intervalos de detección de cáncer; en cuanto a la tasa de llamadas falso positivo, estas se encontraron entre DBT y mamografía digital<sup>55-58, 61-63</sup>.

Los recursos necesarios para pasar a DBT fueron considerados moderados por el GDG, no solo por los mayores costos de las máquinas sino también por el recurso humano requerido. Un estudio observacional<sup>59</sup> informó que el tiempo de lectura de los radiólogos fue doble para DBT en comparación con la mamografía digital, pero los costos de personal pueden variar según el país.

El GDG enfatizó que la investigación sobre resultados directos (a saber, mortalidad por otras causas, mortalidad por cáncer de mama, cáncer inducido por radiación y calidad de vida) aún no está disponible, lo cual lleva a la incertidumbre en el equilibrio de efectos sobre la salud del uso de DBT en programas de detección.

¿Debería examinarse utilizando DBT (incluidas imágenes bidimensionales sintetizadas) además de mamografía digital versus mamografía digital sola para la detección temprana del cáncer de mama en mujeres asintomáticas?

**Recomendación 11.** Para mujeres asintomáticas con un riesgo promedio de cáncer de mama, el GDG de la ECIBC sugiere una evalua-

ción con mamografía digital sola sobre tamizaje con DBT además de mamografía digital, en el contexto de un programa de tamizaje organizado (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia; *EtD disponible en <http://bit.ly/33aQf6V>*).

Encontramos un ECA<sup>64</sup> y diez estudios observacionales<sup>55-60, 65-71</sup> que fueron relevantes. El tamizaje con DBT además de la mamografía digital aumentó la tasa de detección del cáncer y de detección de cáncer invasivo en comparación con la mamografía digital sola<sup>55-58, 64-66, 69</sup>. No se encontraron diferencias en la tasa de nueva llamada<sup>55, 56, 58, 64-66, 69</sup>, pero en cuatro de los estudios observacionales aumentó la tasa de llamadas falsas positivas cuando ambas técnicas se combinaron, aunque el ECA<sup>64</sup> no mostró diferencias. El GDG acordó que el efecto variaría según la tasa de referencia.

A pesar de un aumento de dos veces en la dosis de radiación con uso de DBT y mamografía digital, el GDG determinó que el aumento absoluto del cáncer inducido por radiación probablemente fue pequeño<sup>58-60, 64</sup>.

Los recursos necesarios para adoptar DBT más mamografía digital se consideraron grandes debido a los mayores costos de las máquinas y el recurso humano necesario<sup>72</sup>. Por ejemplo, el tiempo de lectura de los radiólogos al menos se duplicaría utilizando ambas técnicas (77 a 191 segundos) en comparación con la mamografía digital sola (33 a 67 segundos)<sup>56, 59, 73</sup>. Aunque el GDG no pudo determinar si usar DBT además de la mamografía digital en los programas de detección proporciona un beneficio neto para la salud, y concluyó que, en general, las consecuencias indeseables fueron mayores que las deseables.

¿Qué pruebas deben usarse para detectar el cáncer de mama en mujeres con tejido mamario denso?

GDG respondió cuatro preguntas sobre si una mujer cuya mamografía no muestra cáncer de mama pero tiene tejido mamario denso debería tener otra mamografía u otras pruebas, como DBT, resonancia magnética (MRI) o ecografía (automatizada o de mano). La pregunta DBT actualmente se está actualizando, así que solo

las otras tres preguntas se describen en detalle aquí.

### **Detección a medida con ultrasonido de mama automatizado**

Recomendación 12. Para mujeres asintomáticas con alta densidad mamaria y resultados negativos de la mamografía, en el contexto de un programa de detección organizado, el GDG de ECIBC sugiere no implementar tamizaje personalizado con ecografía de mama automatizado (ABUS) sobre mamografía de mama (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/341Kg4V>).

Se encontraron tres estudios observacionales que informan el efecto sobre la detección del cáncer de mama y las tasas de llamada de detección con ABUS después de un resultado mamográfico negativo<sup>74-76</sup>. La adición de ABUS después de un resultado negativo de la mamografía aumentó el número de casos de cáncer de mama detectados. Sin embargo, la interacción puede existir entre factores de riesgo distintos de la densidad mamaria y la tasa de detección; por lo tanto, efectos absolutos o relativos pueden no ser comparables. El GDG expresó preocupación sobre el vínculo entre la tasa de detección más alta y mortalidad debido a la falta de evidencia para el resultado de mortalidad por cáncer de mama. Dos estudios sugirieron un aumento en la tasa de llamado con ABUS<sup>74, 75</sup>.

El GDG determinó que el equilibrio de los efectos sobre la salud no favorece ni ABUS después de la mamografía ni a la mamografía sola, y otros criterios de EtD generalmente estaban en favor de no implementar pruebas adicionales con ABUS.

### **Tamizaje a medida con ecografía manual basado en alta densidad mamaria**

**Recomendación 13.** Para mujeres asintomáticas con alta densidad mamaria y resultado negativo de la mamografía, en el contexto de un programa de detección organizado, el GDG de ECIBC sugiere no implementar detección personalizada con ultrasonido de mano (HHUS) sobre el examen de mamografía sola donde no

es ya la práctica (recomendación condicional, baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/366cEVx>).

Tamizaje adicional con HHUS después de un resultado negativo de la mamografía aumentó el número de casos de cáncer de mama detectados en comparación con solo mamografía en un estudio aleatorizado y cinco estudios observacionales<sup>77-82</sup>. Debido a la falta de evidencia en cuanto a los efectos anticipados sobre la mortalidad y otros resultados, el GDG no pudo determinar cuáles serán los efectos deseables.

No encontramos evidencia de efectos indeseables agregando HHUS después de una mamografía. El GDG consideró evidencia indirecta que sugiere que el incremento del costo para la evaluación bienal con suplemento HHUS es de \$ 560 por mujer de 50 a 74 años y la relación costo-efectividad incrementada por calidad ajustada por año de vida ganado es igual a \$ 238.550<sup>83</sup>.

El GDG determinó que el equilibrio de los efectos sobre la salud no favorece ni HHUS después de la mamografía ni mamografía sola, por lo que los recursos adicionales necesarios para implementar HHUS animaron al GDG para aconsejar no agregar HHUS para estas mujeres.

### **Detección con resonancia magnética basada en alta densidad mamaria**

**Recomendación 14.** Para mujeres asintomáticas con alta densidad mamaria y resultado negativo de la mamografía, en el contexto de un programa de detección organizado, el GDG de la ECIBC sugiere no implementar tamizaje personalizado con resonancia magnética sobre tamizaje con mamografía sola (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia; EtD disponible en <http://bit.ly/32PMDaK>).

Encontramos cinco estudios observacionales que informan sobre tasas de detección y recuperación del cáncer de mama<sup>84-88</sup>. Las pruebas adicionales con resonancia magnética aumentaron notablemente la tasa de detección de cáncer de mama en comparación con la mamografía sola, planteando preocupaciones sobre el sobre diagnóstico; no se encontró evidencia para mortalidad u otros resultados relacionados.

El GDG discutió la importancia de los falsos positivos y casos de intervalo de cáncer en particular, como también posibles efectos secundarios del medio de contraste utilizado en la detección basada en resonancia magnética.

Aunque el GDG no encontró evidencia sobre recursos y rentabilidad, se supone que los costos de los equipos de resonancia magnética y los exámenes son muchos más altos que los de la mamografía digital. El GDG determinó que la resonancia magnética después de la mamografía en mujeres con alta densidad mamaria probablemente dejó resultados en daño neto; y después de considerar también el aumento de costos, el grupo desaconsejó pruebas adicionales con resonancia magnética para estas mujeres.

¿Qué prueba se debe utilizar para el diagnóstico en mujeres de riesgo promedio llamadas por lesiones sospechosas en mamografía?

**Recomendación 15.** El GDG de ECIBC sugiere utilizar DBT sobre proyecciones de mamografía en mujeres con riesgo promedio de cáncer de llamadas por lesiones sospechosas en tamizaje mamográfico (recomendación condicional, certeza moderada de datos de precisión de prueba; *EtD disponible en <http://bit.ly/31KV0mD>*).

Nosotros encontramos diez estudios<sup>72, 89-97</sup> que informan sobre la precisión de DBT en comparación con la mamografía de evaluación para diagnóstico en mujeres llamadas por sospecha de lesiones en mamografía de tamizaje. La tomosíntesis mamaria digital conduce a más positivos verdaderos (pacientes correctamente diagnosticadas con cáncer de mama), menos falsos negativos (pacientes clasificadas incorrectamente como no teniendo cáncer de mama), más verdaderos negativos (mujeres sin cáncer de mama), y menos falsos positivos (se supone incorrectamente que las mujeres tienen cáncer de mama). Aunque el GDG no encontró evidencia sobre las consecuencias de estos resultados de precisión en resultados clínicos, el grupo discutió la posible preocupación sobre la dosis de radiación en DBT. Solo un estudio informó dosis de radiación (un resultado sustituto para evaluar el riesgo de cáncer de mama inducido por radiación), y el GDG juzgó que los efectos

secundarios de DBT en comparación con la mamografía de evaluación (incluida la ampliación) eran probablemente triviales<sup>91</sup>.

El GDG concluyó que DBT probablemente confiere un beneficio neto de salud, y aunque el dispositivo DBT es mucho más caro que el equipo necesario para mamografía de aumento, la información para otros criterios de EtD también favoreció generalmente el uso de DBT para el diagnóstico en mujeres llamadas por lesiones sospechosas en tamizaje por mamografía.

## Discusión

Al desarrollar las Directrices Europeas sobre Mamas, la ECIBC utilizó un enfoque riguroso para producir recomendaciones sobre detección y diagnóstico de cáncer de mama para mujeres. Las pautas incluyen recomendaciones que abordan el uso de varias pruebas, incluyendo DBT, MRI, ABUS y HHUS, para mujeres que tienen lesiones sospechosas en mamografía o quienes tienen tejido mamario denso. El uso de algunas pruebas, como DBT, en mujeres con alta densidad mamaria no se aborda en esta sinopsis, pero actualizaciones que incorporan evidencia pertinente emergente y recomendaciones relacionadas están en camino.

Los puntos fuertes de las pautas incluyen su adherencia a los requisitos para un desarrollo confiable<sup>4, 6, 98</sup>, incluida la exhibición pública y transparente de todas las pruebas, consideraciones y juicios para uso de mujeres, profesionales de la salud, formuladores de políticas e investigadores (<https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations>).

Anteriormente describimos las limitaciones de nuestras pautas relacionadas con la falta de evidencia de alta certeza para algunas recomendaciones, la ausencia de modelado formal, y conflictos de intereses y problemas de proceso<sup>7</sup>.

Creemos que estas limitaciones están equilibradas por la transparencia de las recomendaciones que permite el discurso científico y la comparación con otras pautas.

Nuestras recomendaciones clave sobre tamizaje en mujeres menores de 50 años en general están de acuerdo con las pautas del American College of Obstetricians and

Gynecologists<sup>99</sup>, el American College of Physicians<sup>100</sup>, y la American Cancer Society<sup>101</sup>, que sugieren una toma de decisiones compartida. Sin embargo, nuestras recomendaciones son menos fuertes y favorecen intervalos de detección más amplios que el American College of Radiology<sup>102</sup> y el National Comprehensive Cancer Network<sup>103</sup>. Para los otros grupos de edad, las recomendaciones concuerdan con las de la Organización Mundial de la Salud<sup>104</sup> y la U. S. Preventive Services Task Force<sup>105</sup> pero no con las de la Canadian Task Force for Preventive Health Care (CTFPHC)<sup>106</sup>. El CTFPHC también utilizó enfoque GRADE EtD, lo cual permite una exploración más detallada de las diferencias. La diferencia clave es la recomendación del CTFPHC contra la detección en mujeres hasta los 49 años y después de los 69 años. Creemos que esto es el resultado de que el CTFPHC atribuye un valor más alto a daños potenciales más preocupaciones sobre el riesgo de sesgo, lo que lleva a una menor certeza de la evidencia, y mayor importancia atribuida a los resultados para los cuales había menos información disponible. Esto a su vez llevó al CTFPHC a asignar en general menor certeza. El GDG de ECIBC ha analizado cuidadosamente los datos existentes y complementó los ECA cuando estuvieron disponibles con estudios observacionales y no tuvo graves preocupaciones sobre el riesgo de sesgo en los ensayos en general (véanse las explicaciones en el perfil de evidencia en <http://bit.ly/2qNKE91>). En contraste con el CTFPHC, los ECIBC GDG tampoco tenían preocupaciones sobre la inconsistencia en resultados de la prueba, lo que hace que el GDG tenga más confianza en la recomendación para mujeres de 50 a 69 años.

La viabilidad de implementar una recomendación, la aceptabilidad de esa recomendación, los recursos requeridos y los valores asociados a menudo son contextualmente dependientes. Algunos países han comenzado o tienen la intención de adaptar o adoptar recomendaciones específicas en Europa (Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Estonia, Alemania, Italia, Noruega y Eslovaquia) y fuera de Europa (Bahrein, Chile, China y Túnez) usando los marcos EtD y el GRADO-ADOLPMENT (GRADO EtD, para la adopción de metodolo-

gía, adaptación y desarrollo de novo de recomendaciones confiables)<sup>107</sup>.

En resumen, esta sinopsis presenta y resume la justificación de 15 recomendaciones clave de la European Breast Guidelines.

From McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada (H.J.S.); European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy (D.L., E.P., Z.S.); St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland (C.Q.); German Cancer Society, Berlin, Germany (M.F.); Iberoamerican Cochrane Center, Barcelona, Spain (P.A.); Azienda Unitá Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy (P.G.R.); Private Group Practice for Pathology, Lübeck, Germany (A.L.); Umeå University, Umeå, Sweden (L.N.); Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands (M.B.); University of Athens Medical School, Athens, Greece (L.I.); Queen Mary University of London, London, United Kingdom (S.W.D.); University of Geneva, Geneva, Switzerland (B.B.); National Screening Service, Dublin, Ireland (P.F.); Cancer Registry of Norway, Oslo, Norway (S.H.); IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain (X.C.); CPO-Piedmont – AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy (L.G.); Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain (C.C.); Langford, North Somerset, United Kingdom (S.W.); Cardiff University, Cardiff, United Kingdom (R.M.); Università degli Studi di Milano, Milan, Italy (F.S.); and Radiologie am Theater, Paderborn, Germany (A.G.).

## Referencias

1. Deandrea S, Molina-Barceló A, Uluturk A, et al. Presence, characteristics and equity of Access to breast cancer screening programmes in 27 European countries in 2010 and 2014. Results from an international survey. *Prev Med.* 2016;91:250-63. [PMID: 27527575] doi:10.1016/j.ypmed.2016.08.021
2. Perry N, Broeders M, DeWolf C, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
3. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Pr; 2011.

4. Oxman AD, Fretheim A, Schünemann HJ; SURE. Improving the use of research evidence in guideline development: introduction. *Health Res Policy Syst.* 2006;4:12. [PMID: 17116254]
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2012;156:525-31. [PMID: 22473437] doi:10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009
6. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ.* 2014;186:E123-42. [PMID: 24344144] doi:10.1503/cmaj.131237
7. Schünemann HJ, Lerda D, Dimitrova N, et al; European Commission Initiative on Breast Cancer Contributor Group. Methods for development of the European Commission Initiative on Breast Cancer guidelines: recommendations in the era of guideline transparency. *Ann Intern Med.* 2019. [PMID: 31330534] doi:10.7326/M18-3
8. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:719-25. [PMID: 23312392] doi:10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
9. Bond M, Pavey T, Welch K, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess.* 2013;17:1-170, v-vi. [PMID: 23540978] doi:10.3310/hta17130
10. Brett J, Bankhead C, Henderson B, et al. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psychooncology.* 2005;14:917-38. [PMID: 15786514]
11. Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes. *Psychooncology.* 2010;19:1026-34. [PMID: 20882572] doi:10.1002/pon.1676
12. Mathioudakis AG, Salakari M, Pylkkanen L, et al. Systematic review on women's values and preferences concerning breast cancer screening and diagnostic services. *Psychooncology.* 2019;28:939-47. [PMID: 30812068] doi:10.1002/pon.5041
13. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian national breast screening study: 1. breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ.* 1992;147:1459-76. [PMID: 1423087]
14. Bjurstam NG, Björnelid LM, Duffy SW. Updated results of the gothenburg trial of mammographic screening. *Cancer.* 2016;122:1832-5. [PMID: 27061821] doi:10.1002/cncr.29975
15. Moss SM, Wale C, Smith R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1123-32. [PMID: 26206144] doi:10.1016/S1470-2045(15)00128-X
16. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002;359:909-19. [PMID: 11918907]
17. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. *Health insurance plan. J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;27-30. [PMID: 9709271]
18. Tabar L, Duffy SW, Yen MF, et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen.* 2002;9:159-62. [PMID:12518005]
19. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, et al. Agespecific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study.
20. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al; EUNICE Project and Euroscreen Working Groups. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:57-66. [PMID: 22972811]
21. Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, et al. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer.* 2003;97:2387-96. [PMID: 12733136]
22. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer.* 1995;75:2507-17. [PMID: 7736395]

23. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:1125-32. [PMID: 3411625]
24. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002;137:305-12. [PMID: 12204013]
25. Moss S, Waller M, Anderson TJ, et al; Trial Management Group. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer.* 2005;92:955-60. [PMID: 15726103]
26. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002;359:909-19. [PMID: 11918907]
27. Miller AB. The costs and benefits of breast cancer screening. *Am J Prev Med.* 1993 May-Jun;9:175-80. [PMID: 8347369]
28. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ.* 1988;297:943-8. [PMID: 3142562]
29. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, et al. Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening. *Jpn J Clin Oncol.* 1999;29:608-16. [PMID: 10721943]
30. Frisell J. Mammographic screening for breast cancer [thesis]. Stockholm: Stockholm University; 1989.
31. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002;137:305-12. [PMID: 12204013]
31. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer.* 2011;117:714-22. [PMID: 20882563] doi:10.1002/cncr.25650
32. Sankatsing VD, Heijnsdijk EA, van Luijt PA, et al. Cost effectiveness of digital mammography screening before the age of 50 in the Netherlands. *Int J Cancer.* 2015;137:1990-9. [PMID:25895135] doi:10.1002/ijc.29572
33. Madan J, Rawdin A, Stevenson M, et al. A rapid-response economic evaluation of the UK NHS Cancer Reform Strategy breast cancer screening program extension via a plausible bounds approach. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13:215-21. [PMID: 19878494] doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00667.x
34. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian national breast screening study: 2. breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ.* 1992;147:1477-88. [PMID: 1423088]
35. Bjurstram N, Björnelid L, Warwick J, et al. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer.* 2003;97:2387-96. [PMID: 12733136]
36. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer.* 1995;75:2507-17. [PMID: 7736395]
37. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1490-9. [PMID: 10995804]
38. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ.* 2006;332:689-92. [PMID: 16517548]
39. Pharoah PD, Sewell B, Fitzsimmons D, et al. Cost effectiveness of the NHS breast screening programme: life table model. *BMJ.* 2013; 346:f2618. [PMID: 23661112] doi:10.1136/bmj.f2618
40. Carles M, Vilaprinyo E, Cots F, et al. Cost-effectiveness of early detection of breast cancer in Catalonia (Spain). *BMC Cancer.* 2011;11: 192. [PMID: 21605383] doi:10.1186/1471-2407-11-192
41. Rojnik K, Naversnik K, Mateovic-Rojnik T, et al. Probabilistic cost-effectiveness modeling of different breast cancer screening policies in Slovenia. *Value Health.* 2008 Mar-Apr;11:139-

48. [PMID: 18380626] doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00223.x
42. Breast Screening Frequency Trial Group. The frequency of breast cancer screening: results from the UKCCCR randomised trial. United Kingdom co-ordinating committee on cancer research. *Eur J Cancer*. 2002;38:1458-64. [PMID: 12110490]
43. O'Meara ES, Zhu W, Hubbard RA, et al. Mammographic screening interval in relation to tumor characteristics and false-positive risk by race/ethnicity and age. *Cancer*. 2013;119:3959-67. [PMID: 24037812] doi:10.1002/ncr.28310
44. Vilapriyo E, Forné C, Carles M, et al; Interval Cancer (INCA) Study Group. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of riskbased screening strategies for breast cancer. *PLoS One*. 2014;9:e86858. [PMID: 24498285] doi:10.1371/journal.pone.0086858
45. Yaffe MJ, Mittmann N, Lee P, et al. Clinical outcomes of modelling mammography screening strategies. *Health Rep*. 2015;26:9-15. [PMID: 26676234]
46. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, et al; Breast Cancer Surveillance Consortium. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Intern Med*. 2013;173:807-16. [PMID: 23552817] doi:10.1001/jamainternmed.2013.307
47. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014;348:g366. [PMID: 24519768] doi:10.1136/bmj.g366
48. Tabár L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:625-51. [PMID: 10943268]
49. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, et al. Collaborative modeling of the benefits and harms associated with different U.S. breast cancer screening strategies. *Ann Intern Med*. 2016;164:215-25. [PMID: 26756606] doi:10.7326/M15-1536
50. Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, et al. Radiation induced breast cancer incidence and mortality from digital mammography screening: a modeling study. *Ann Intern Med*. 2016;164:205-14. [PMID: 26756460] doi:10.7326/M15-1241
51. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, et al; Breast Cancer Surveillance Consortium. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. *JAMA Oncol*. 2015;1:1069-77. [PMID: 26501844] doi:10.1001/jamaoncol.2015.3084
52. Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA, et al; Breast Cancer Surveillance Consortium. Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:334-41. [PMID: 23385442] doi:10.1093/jnci/djs645
53. Hunt KA, Rosen EL, Sickles EA. Outcome analysis for women undergoing annual versus biennial screening mammography: a review of 24,211 examinations. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:285-9. [PMID: 10430120]
54. Dittus K, Geller B, Weaver DL, et al; Breast Cancer Surveillance Consortium. Impact of mammography screening interval on breast cancer diagnosis by menopausal status and BMI. *J Gen Intern Med*. 2013;28:1454-62. [PMID: 23760741] doi:10.1007/s11606-013-2507-0
55. Romero Martín S, Raya Povedano JL, Cara García M, et al. Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis. *Eur Radiol*. 2018;28:2484-91. [PMID: 29294150] doi:10.1007/s00330-017-5219-8
56. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013;267:47-56. [PMID: 23297332] doi:10.1148/radiol.12121373
57. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1105-

13. [PMID: 27345635] doi:10.1016/S1470-2045(16)30101-2
58. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol.* 2013;14:583-9. [PMID: 23623721] doi:10.1016/S1470-2045(13)70134-7
59. Wallis MG, Moa E, Zanca F, et al. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology.* 2012;262:788-96. [PMID: 22274840] doi:10.1148/radiol.11103514
60. Paulis LE, Lobbes MB, Lalji UC, et al. Radiation exposure of digital breast tomosynthesis using an antiscatter grid compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol.* 2015;50:679-85. [PMID: 26011823] doi:10.1097/RLI.0000000000000168
61. Hofvind S, Hovda T, Holen ÅS, et al. Digital breast tomosynthesis and synthetic 2D mammography versus digital mammography: evaluation in a population-based screening program. *Radiology.* 2018;287:787-94. [PMID: 29494322] doi:10.1148/radiol.2018171361
62. Zackrisson S, Lång K, Rosso A, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1493-1503. [PMID: 30322817] doi:10.1016/S1470-2045(18)30521-7
63. Bahl M, Gaffney S, McCarthy AM, et al. Breast cancer characteristics associated with 2D digital mammography versus digital breast tomosynthesis for screening-detected and interval cancers. *Radiology.* 2018;287:49-57. [PMID: 29272213] doi:10.1148/radiol.2017171148
64. Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, et al; RETomo Working Group. Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis for breast cancer screening: the Reggio Emilia tomosynthesis randomized trial. *Radiology.* 2018;288:375-85. [PMID: 29869961] doi:10.1148/radiol.2018172119
65. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology.* 2014;271:655-63. [PMID: 24484063] doi:10.1148/radiol.13131391
66. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol.* 2013;23:2061-71. [PMID: 23553585] doi:10.1007/s00330-013-2820-3
67. Lång K, Andersson I, Rosso A, et al. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol.* 2016;26:184-90. [PMID:25929946] doi:10.1007/s00330-015-3803-3
68. Lång K, Nergården M, Andersson I, et al. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis: An analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Eur Radiol.* 2016;26:3899-907. [PMID: 26943342]
69. Houssami N, Macaskill P, Bernardi D, et al. Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading—evidence to guide future screening strategies. *Eur J Cancer.* 2014;50:1799-807. [PMID: 24746887] doi:10.1016/j.ejca.2014.03.017
70. Houssami N, Bernardi D, Caumo F, et al. Interval breast cancers in the ‘screening with tomosynthesis or standard mammography’ (STORM) population-based trial. *Breast.* 2018;38:150-153. [PMID: 29328943] doi:10.1016/j.breast.2018.01.002
71. Skaane P, Sebuødegård S, Bandos AI, et al. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169:489-96. [PMID: 29429017] doi:10.1007/s10549-018-4705-2

72. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al. Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOMMY trial). *Radiology*. 2015;277:697-706. [PMID: 26176654] doi:10.1148/radiol.2015142566
73. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, et al. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time. *Br J Radiol*. 2012;85:e1174-8. [PMID: 23175484] doi:10.1259/bjr/19385909
74. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, et al. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol*. 2010;20:734-42. [PMID: 19727744] doi:10.1007/s00330-009-1588-y
75. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. *Radiology*. 2015;274:663-73. [PMID: 25329763] doi:10.1148/radiol.14132832
76. Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging*. 2013 May-Jun;37:480-6. [PMID: 23116728] doi:10.1016/j.clinimag.2012.09.018
77. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al; J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anticancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:341-8. [PMID: 26547101] doi:10.1016/S0140-6736(15)00774-6
78. De Felice C, Savelli S, Angeletti M, et al. Diagnostic utility of combined ultrasonography and mammography in the evaluation of women with mammographically dense breasts. *J Ultrasound*. 2007;10:143-51. [PMID: 23396266] doi:10.1016/j.jus.2007.05.001
79. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225:165-75. [PMID: 12355001]
80. Korpraphong P, Limsuwarn P, Tangcharoensathien W, et al. Improving breast cancer detection using ultrasonography in asymptomatic women with non-fatty breast density. *Acta Radiol*. 2014;55:903-8. [PMID: 24103915] doi:10.1177/0284185113507711
81. Venturini E, Losio C, Panizza P, et al. Tailored breast cancer screening program with microdose mammography, US, and MR Imaging: short-term results of a pilot study in 40-49-year-old women. *Radiology*. 2013;268:347-55. [PMID: 23579052] doi:10.1148/radiol.13122278
82. Corsetti V, Ferrari A, Ghirardi M, et al. Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts. *Radiol Med*. 2006;111:440-8. [PMID: 16683089]
83. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med*. 2015;162:157-66. [PMID: 25486550] doi:10.7326/M14-0692
84. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 2012;307:1394-404. [PMID: 22474203] doi:10.1001/jama.2012.388
85. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection—a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol*. 2014;32:2304-10. [PMID: 24958821] doi:10.1200/JCO.2013.52.5386
86. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, et al. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. *Radiology*. 2017;283:361-370. [PMID: 28221097] doi:10.1148/radiol.2016161444
87. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004;351:427-37. [PMID: 15282350]
88. Chen SQ, Huang M, Shen YY, et al. Application of abbreviated protocol of magnetic resonance

- imaging for breast cancer screening in dense breast tissue. *Acad Radiol.* 2017;24:316-20. [PMID: 27916594] doi:10.1016/j.acra.2016.10.003
89. Whelehan P, Heywang-Köbrunner SH, Vinnicombe SJ, et al. Clinical performance of Siemens digital breast tomosynthesis versus standard supplementary mammography for the assessment of screen-detected soft-tissue abnormalities: a multi-reader study. *Clin Radiol.* 2017;72:95.e9-95.e15. [PMID: 27737763] doi:10.1016/j.crad.2016.08.011
  90. Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, et al. Value of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and in women recalled from screening. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200:226-31. [PMID: 23255766] doi:10.2214/AJR.11.8202
  91. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F, et al. One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol.* 2012;22:539-44. [PMID: 21987214] doi:10.1007/s00330-011-2305-1
  92. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, et al. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:616-23. [PMID: 17715109]
  93. Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol.* 2012;67:976-81. [PMID: 22625656] doi:10.1016/j.crad.2012.03.009
  94. Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Jänsch A, et al; German Reader Team. Use of single-view digital breast tomosynthesis (DBT) and ultrasound vs. additional views and ultrasound for the assessment of screen-detected abnormalities: German multi-reader study. *Acta Radiol.* 2018;59:782-788. [PMID: 28929783] doi:10.1177/0284185117732600
  95. Heywang-Köbrunner S, Jaensch A, Hacker A, et al. Value of digital breast tomosynthesis versus additional views for the assessment of screen-detected abnormalities - a first analysis. *Breast Care (Basel).* 2017;12:92-97. [PMID: 28559765] doi:10.1159/000456649
  96. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, et al. Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200:291-8. [PMID: 23345348] doi:10.2214/AJR.12.8881
  97. Cornford EJ, Turnbull AE, James JJ, et al. Accuracy of GE digital breast tomosynthesis vs supplementary mammographic views for diagnosis of screen-detected soft-tissue breast lesions. *Br J Radiol.* 2016;89:20150735. [PMID: 26559441] doi:10.1259/bjr.20150735
  98. Woolf S, Schünemann HJ, Eccles MP, et al. Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci.* 2012;7:61. [PMID: 22762158] doi:10.1186/1748-5908-7-61
  99. Practice bulletin no. 179 summary: breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. *Obstet Gynecol.* 2017;130:241-3. [PMID: 28644328] doi:10.1097/AOG.0000000000002151
  100. Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for breast cancer in average-risk women: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2019;170:547-60. [PMID: 30959525] doi:10.7326/M18-2147
  101. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al; American Cancer Society. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA.* 2015;314:1599-614. [PMID: 26501536] doi:10.1001/jama.2015.12783
  102. Mainiero MB, Moy L, Baron P, et al; Expert Panel on Breast Imaging: ACR Appropriateness Criteria® breast cancer screening. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:S383-S390. [PMID: 29101979] doi:10.1016/j.jacr.2017.08.044
  103. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2.2018. Accessed at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf) on 7 June 2018.
  104. World Health Organization. WHO Position Paper on Mammography Screening. Accessed

at [www.who.int/cancer/publications/mammography\\_screening/en](http://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en) on 20 June 2018.

105. Nelson HD, Fu R, Cantor A, et al. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2016;164:244-55. [PMID: 26756588] doi:10.7326/M15-0969
106. Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, et al; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ.* 2018;190:E1441-E1451. [PMID: 30530611] doi:10.1503/cmaj.180463
107. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADEADOLPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-10. [PMID: 27713072] doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009

CLINICALGUIDELINE A Synopsis of the European Breast Guidelines 56.

## Aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres

### *Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women*

*Chrisandra L. Shufelt, MD, MS, NCMP\*, y JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP\*\**

Para la prevención primaria, se debe considerar una dosis baja de aspirina en mujeres de 40 a 70 años con un riesgo cardiovascular a 10 años del 20% o más o en mujeres con diabetes y un riesgo cardiovascular a 10 años del 10% o más. El riesgo de sangrado supera los beneficios en mujeres de bajo riesgo y en mujeres de 70 años de edad y mayores.

El uso de aspirina en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares (ECV) ha sido bien establecido tanto en hombres como en mujeres.<sup>1</sup> Sin embargo, el uso de aspirina para la prevención primaria de ECV en mujeres se ha vuelto cada vez más controvertido. Hasta el Estudio de Salud de la Mujer (WHS) a gran escala,<sup>2</sup> ensayos clínicos aleatorios que evaluaban el uso de aspirina para la prevención primaria no se inscribieron o no incluyeron mujeres, lo que generó preguntas sobre la relevancia de los hallazgos para las mujeres. Los resultados de la WHS sugieren posibles diferencias de sexo en la prevención primaria.

### Estudios previos de aspirina en prevención primaria en mujeres

El estudio WHS asignó al azar a 39.876 mujeres sanas de 45 años o más a 100 mg de aspirina cada dos días o placebo. Las mujeres fueron tratadas durante 10 años para evaluar los principales eventos cardiovasculares (CV) (infarto de miocardio [IM], accidente cerebrovascular (ACV) y muerte. A diferencia de los ensayos previos realizados en hombres que encontraron una reducción del 25% al 35% en los eventos coronarios y poco efecto sobre el accidente cerebrovascular,<sup>3</sup> el WHS encontró que la

aspirina no redujo el riesgo de infarto de miocardio o ACV, sino que redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular total en 17% y accidente cerebrovascular isquémico en un 24%. Cuando se analizó por grupo de edad, las mujeres de 65 años o más tuvieron reducciones significativas en los eventos CVs o mayores en un 26%, IM en un 35% y accidente cerebrovascular isquémico en un 30%. Las mujeres más jóvenes de 45 a 64 años no tuvieron reducción en el infarto de miocardio o en los principales eventos CVs<sup>2</sup>. El sangrado gastrointestinal (GI) fue más común con la aspirina, con un aumento del 40% en el riesgo de hemorragias graves. Además, el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico se incrementó en un 24%.

### Nuevos hallazgos sobre la aspirina para la prevención primaria de ECVs

Tres ensayos clínicos recientes y un metaanálisis actualizado llenan varias lagunas de conocimiento con respecto al uso de aspirina para la prevención primaria de ECV. El ensayo de aspirina para reducir el riesgo de eventos vasculares iniciales (ARRIVE) inscribió a participantes en siete países europeos con riesgo moderado de ECV (hombres de 55 o más años con dos o más factores de riesgo de ECV y mujeres de 60 o más años con tres o más factores de riesgo de ECV).<sup>4</sup> Los participantes (N = 12.546; un tercio de mujeres) fueron asignados al azar a 100 mg de aspirina o placebo diariamente. Durante un seguimiento de 5 años, no hubo diferencias significativas en los resultados cardiovasculares compuestos definidos

\* Barbra Streisand Women's Heart Center, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California.

\*\* Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

como primer IM, accidente cerebrovascular, muerte CV, angina inestable o ataque isquémico transitorio (AIT); 0,84% frente a 0,88% por año, respectivamente; cociente de riesgos [HR], 0,96; 95% intervalo de confianza [IC], 0,81-1,13). Las mujeres asignadas al azar a aspirina tenían el doble de probabilidades de sufrir hemorragias gastrointestinales en comparación con las asignadas al azar a placebo (HR, 2,11; IC del 95%, 1,36-3,28).

Otro ensayo, el estudio, Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND), asignó al azar a 15.480 pacientes con diabetes tipo 2 (40% mujeres) de 40 años o más a 100 mg de aspirina o placebo diariamente.<sup>5</sup> Los participantes fueron seguidos durante un promedio de 7,4 años, para eventos vasculares graves definidos como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal, isquemia transitoria (AIT) o muerte por cualquier causa vascular. El uso de aspirina redujo la incidencia de eventos vasculares graves en un 1% (8,5% frente a 9,6%; relación de frecuencia, 0,88; IC del 95%, 0,79-0,97;  $p = 0,01$ ); sin embargo, la incidencia de hemorragia mayor se incrementó en un 1% (4,1% frente a 3,2%; relación de frecuencia, 1,29; IC del 95%, 1,09-1,52;  $P = 0,003$ ).

El ensayo de aspirina en la reducción de eventos en los ancianos (ASPREE) asignó al azar a 19.114 adultos sanos (56% mujeres) de 70 años o más (65 o más años para negros e hispanos) a 100 mg de aspirina o placebo diariamente.<sup>6</sup> La mayoría de los participantes tenían uno o más factores de riesgo de ECV, y el estudio se suspendió temprano, después de 4,7 años de seguimiento, sin encontrar diferencias significativas en el criterio de valoración primario (discapacidad o muerte) o eventos adversos CV importantes (enfermedad coronaria mortal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR, 0,95; IC 95%, 0,83-1,08). Este ensayo encontró un mayor riesgo de hemorragia mayor con aspirina en comparación con placebo (HR, 1,38; IC 95%, 1,18-1,62). Además, las personas mayores tuvieron tasas más altas de mortalidad por todas las causas con aspirina (5,9% frente a 5,2%), lo que fue sorprendente principalmente debido a la muerte relacionada con el cáncer (3,1% frente a 2,3%).

En un metaanálisis actualizado de los 13 ensayos de prevención primaria de aspirina con más de 164.000 participantes sin ECV, los autores no lograron encontrar una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas (HR, 0,94 [IC 95% 0,88- 1,01] o mortalidad por ECV (HR, 0,94 [IC 95 %, 0,83-1,05]).<sup>7</sup> El análisis encontró un beneficio para el resultado compuesto de ECV definido como mortalidad por ECV, IM no fatal y accidente cerebrovascular no fatal (HR 0,89; IC 95%, 0,84-0,95); sin embargo, el número necesario para tratar fue 265, y el riesgo de sangrado fue mayor con la aspirina (HR 1,43; IC 95%, 1,30-1,56); número necesario para dañar, 210.

Tomados en conjunto, los ensayos recientes de aspirina encontraron un beneficio mínimo de ECV, que fue compensado por eventos de sangrado excesivo en participantes de riesgo bajo o moderado, en aquellos con diabetes tipo 2 y adultos mayores de 70 años o más. Algunos han especulado que los recientes ensayos negativos de aspirina pueden haberse debido al mayor uso de la terapia con estatinas. Los ensayos previos de prevención primaria de la aspirina no informaron el uso de estatinas, o como máximo el 20%, mientras que el uso de estatinas varió del 63% al 74% en los tres ensayos clínicos recientes. La agregación plaquetaria o la capacidad de coagulación es menor cuando los niveles de colesterol en suero son menores.<sup>8</sup> Los análisis adicionales de los ensayos en curso y completados, por sexo y por el uso de estatinas, serán útiles para determinar si existe tal interacción y si es específica para las mujeres.

## La aspirina en la prevención de enfermedades no cardiovasculares

Estudios anteriores han sugerido que la terapia de aspirina de larga duración (durante al menos 10 años) puede desempeñar un papel en la prevención del cáncer, específicamente el cáncer colorrectal. Estos resultados influyeron en las pautas de la Fuerza de Tarea de Servicios Preventivos de EE. UU. (USPSTF) de 2016, que recomiendan considerar la administración diaria de dosis bajas de aspirina para la prevención del cáncer colorrectal en personas con alto riesgo y sin un riesgo elevado de hemorragia.<sup>9</sup> El ensayo ASPREE no encontró beneficios para el

cáncer, con un mayor número de muertes por cáncer en participantes de 70 años y mayores que recibieron aspirina.

**Pautas.** Las pautas de prevención primaria de USPSTF se actualizaron por última vez en 2016 y no incluyeron los tres ensayos recientes a gran escala.<sup>9</sup> Recomiendan dosis bajas de aspirina para la prevención primaria en adultos de 50 a 59 años con un riesgo CV a 10 años del 10% o más (recomendación Nivel B) y para adultos de 60 a 69 años con el mismo nivel de riesgo (recomendación Nivel C) en ausencia de un mayor riesgo de sangrado. En ese momento no había pruebas suficientes para recomendar a favor o en contra de la aspirina en adultos mayores de 70 años.

Las pautas de 2019 de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) sobre prevención primaria de ECV son las más recientes en abordar la aspirina e incluyen los nuevos hallazgos del ensayo.<sup>10</sup> Afirman que no se debe iniciar una dosis baja de aspirina para la prevención primaria en adultos mayores de 70 años o en cualquier adulto a cualquier edad con un mayor riesgo de sangrado. La aspirina se puede considerar en adultos de 40 a 70 años que tienen un riesgo más alto (riesgo de ECV a 10 años  $\geq 20\%$ ) y en adultos con diabetes y riesgo intermedio (riesgo de CVD a 10 años 10% o más), aunque esto tuvo un nivel débil de recomendación (clase IIB). La calculadora de riesgo estimada de 10 años (disponible como la aplicación móvil ASCVD Risk Estimator Plus) utiliza la edad, el sexo, la raza, el colesterol, la presión arterial, la diabetes y el tabaquismo, y estima el riesgo futuro de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Es necesario tener en cuenta el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años, la edad y el riesgo de hemorragia de una mujer al tomar la decisión de comenzar con una dosis baja de aspirina, y la toma de decisiones compartida con el paciente es esencial. Con base en la evidencia disponible actualmente y hasta que se realicen análisis específicos por sexo utilizando los nuevos ensayos, la recomendación para el uso de aspirina en la prevención primaria de ECV en mujeres debe basarse en las guías ACC/AHA de 2019.<sup>10</sup>

Publicado February 13, 2020

## Referencias

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;71-86.
2. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
3. Mora S, Manson JE. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Intern Med* 2016;176:1195-1204.
4. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10152):1036-1046.
5. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-1539.
6. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-1518.
7. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-287. Erratum in: *JAMA* 2019;321:2245.
8. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326: 82-83.
9. Bibbins-Domingo K; US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-845.
10. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice. *Circulation* 2019;140:e596-e646.

## NAMS responde al Comité Nacional para el Aseguramiento de Calidad, NCOA

### *NAMS Responds to NCOAs HEDIS Measures*

Me gustaría compartir con ustedes el comentario que hemos enviado en nombre de la Sociedad Norteamericana de Menopausia al Comité Nacional para el Aseguramiento de la Calidad (NCQA) con respecto a clasificar consistentemente el estrógeno como un medicamento de alto riesgo para las mujeres mayores a pesar de las recomendaciones en contra. Este comentario insta a HEDIS a reconsiderar esta designación adversa de la terapia hormonal para mujeres menopáusicas porque no es actual, no es precisa y, en última instancia, perjudica a las mujeres al no tratarlas por los síntomas de la menopausia, que son extremadamente comunes y duraderos.

A continuación se muestra el comentario que NAMS ha enviado. También instamos a todos los miembros de NAMS a considerar el envío de un comentario personal directamente a NCQA sobre este importante tema y hemos incluido detalles a continuación sobre cómo hacerlo.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) desea comentar sobre las medidas HEDIS del NCQA para abordar las recomendaciones contra el uso de estrógenos orales y transdérmicos con o sin progestinas como se describe en la Lista de Beers de 2018 para medicamentos que son «potencialmente inapropiados para adultos mayores, con actualizaciones en 2019». La inclusión de estos medicamentos en una lista que resulta en la denegación de servicios para mujeres mayores de 65 años es discriminatoria y priva a las mujeres menopáusicas sintomáticas del tratamiento más efectivo disponible para estos síntomas. Los siguientes hechos basados en evidencia son importantes para revocar esta decisión:

1. Ningún otro medicamento en la lista de Beers se considera inapropiado porque «carece de protección». La lista de Beers

está diseñada para proporcionar una «clasificación de la evidencia sobre los problemas relacionados con las drogas y los eventos adversos en los adultos mayores». Declarar un medicamento de «alto riesgo» porque no protege contra los resultados adversos que se acumularían para aquellos que no toman estos medicamentos no es ni sensible ni consistente con el objetivo de la Lista de Beers.

2. El potencial carcinogénico de la terapia hormonal se limita a la mama y al uso de estrógenos con progestina en mujeres con útero intacto. Cuando se usa adecuadamente, el riesgo de cáncer de endometrio no difiere de las tasas de fondo o se reduce.<sup>1</sup>
3. Aunque los Criterios de Beers no revisan específicamente los riesgos tromboembólicos potenciales asociados con el uso de la terapia hormonal, es importante tener en cuenta que los riesgos parecen diferir según la dosis, la formulación y la vía de administración. Por ejemplo, los riesgos aumentaron para las mujeres que usaron estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona en el ensayo Women's Health Initiative (WHI)<sup>2</sup>, y hubo un aumento menor en el riesgo en mujeres con histerectomía que fueron aleatorizadas a estrógenos equinos conjugados solos.<sup>3</sup> Además, existe evidencia justa basada en estudios de observación de que tanto el estradiol<sup>4</sup> oral como el estradiol<sup>5</sup> no oral NO están asociados con el mismo nivel de riesgo, y estos son los agentes preferidos como se describe en la Declaración de posición de NAMS 2017 sobre la terapia hormonal<sup>6</sup> y el Colegio Estadounidense de Obstetras y Boletín de práctica de ginecólogos número 141.<sup>7</sup>

El índice global para el WHI alcanzó significación estadística para el daño solo en las mujeres que toman estrógeno más progestina con un útero intacto,<sup>3</sup> no para las mujeres con histerectomía que recibieron solo estrógeno.<sup>3</sup> Sin embargo, dos estudios de seguimiento de la investigadora de WHI, la Dra. JoAnn Manson, continúan verificando un efecto general neutral sobre la salud de la intervención hormonal de 6 a 7 años en los ensayos WHI,<sup>8,9</sup> y una revisión Cochrane internacional confirma la falta de un mayor riesgo de mortalidad asociado con la terapia hormonal según estudios internacionales, incluido el WHI.<sup>10</sup>

La lista de Beers ignora los efectos beneficiosos de la terapia hormonal con estrógenos y progestina contra los cuales los riesgos descritos deben ser equilibrados. Debido a que la lista de Beers se usa como criterio para la denegación de cobertura por parte de la mayoría de los proveedores de seguros de salud, es un grave mal servicio para las mujeres negarles el alivio de los síntomas de la menopausia, sobre todo porque las alternativas no hormonales para los síntomas de la menopausia son inferiores al estrógeno en su efectividad. Notablemente, la duración promedio de los síntomas vasomotores de menopausia frecuentes o moderados a severos es de 9 a 10 años, y el 25% de las mujeres los experimentan hasta los 60 años o más.

Por lo tanto, instamos respetuosamente a HEDIS a que reconsidere esta designación adversa de la terapia hormonal para mujeres menopáusicas porque no es actual, no es precisa y, en última instancia, perjudica a las mujeres al no tratar los síntomas molestos de la menopausia, que son extremadamente comunes y a menudo duraderos.<sup>11</sup>

## Referencias

1. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:83-9.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701-12.
4. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 556: postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):887-90.
6. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24(7):728-53.
7. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202-16. Erratum in: Practice Bulletin No.141: management of menopausal symptoms: correction. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(1):166; Practice Bulletin No.141: management of menopausal symptoms: correction. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):604.
8. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-68.
9. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2017; 318(10):927-38.
10. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1:CD004143.
11. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-39.

## Vacuna de VPH en mujeres de edad mediana y mayores

### Caso

Una mujer divorciada nulípara de 65 años se presenta para su examen anual. Ella informa que ha estado en una nueva relación sexual durante el año pasado. Su historial ginecológico es notable por presentar fibromas uterinos. No tiene antecedentes de pruebas de Papanicolaou anormales o infecciones por el virus del papiloma humano (VPH). No es fumadora, ha tenido un total de tres parejas de por vida y no tiene antecedentes de infecciones de transmisión sexual. Ante la insistencia de la mujer, se realizó una prueba de Papanicolaou que mostró una lesión intraepitelial de alto grado con VPH de alto riesgo detectado. Las pruebas de Papanicolaou posteriores mostraron displasia cervical, y finalmente se optó por continuar con una histerectomía. Aunque esta situación es extrema en términos de la edad de la mujer, ¿cuáles son las pautas para las pruebas de Papanicolaou, PAP, y la vacuna contra el VPH para las mujeres de mediana edad y mayores? ¿Cuál es la edad límite para la detección del cáncer cervical?

### Comentario

Esta pregunta es muy interesante porque refleja cuestiones de detección y prevención.

Según las pautas de detección tanto en los Estados Unidos como en Canadá, a esta paciente se le podría ofrecer una evaluación de rutina hasta la edad de 65 o 70 años. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU., en su declaración de recomendación de 2018, recomienda no realizar pruebas de detección de cáncer de cuello uterino en mujeres de 65 años o más que hayan tenido una evaluación previa adecuada y que, de lo contrario, no tengan un alto riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino (grado D).<sup>1</sup>

Canadian Task Force on Preventive Care informa que las pruebas de Papanicolaou pueden detenerse a los 70 años después de tres resultados negativos de PAP sucesivos.<sup>2</sup> Sin

embargo, la directriz canadiense dice que para las mujeres mayores de 70 años que no han sido sometidas a pruebas de detección adecuadas, hay una recomendación para continuar la detección hasta que se hayan obtenido tres pruebas negativas (recomendación débil; evidencia de baja calidad).

La directriz canadiense establece que:

- Hay poca evidencia acerca de a qué edad detener el tamizaje, aunque otros países tienen una política para detener el tamizaje de mujeres mayores de 65 o 70 años que reciben un tamizaje previo adecuado<sup>3-5</sup>.
- La evidencia para definir un tamizaje previo adecuado no está clara: las sociedades americanas como la American Cancer Society (ACS), la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) y la American Society for Clinical Pathology / ((ASCP) reconocieron la falta de evidencia y utilizaron un estudio de modelado que sugería que para las mujeres que no se habían sometido a pruebas de detección, «algunos tamizajes» resultaron en una esperanza de vida adicional.<sup>6</sup>
- La política europea informa que dos pruebas con resultados negativos son suficientes.<sup>7</sup>
- Existe evidencia limitada de los beneficios de la detección en mujeres mayores, en gran parte debido a la exclusión de este grupo de edad de la mayoría de los estudios revisados.
- Dadas estas posibilidades, las mujeres sanas en este grupo de edad pueden obtener algún beneficio del tamizaje si no se han sometido a un tamizaje adecuado previamente.
- Cuando las recomendaciones son débiles, los proveedores de atención médica deben analizar el equilibrio entre los beneficios

potenciales y los daños de la detección con pruebas PAP para ayudar a cada mujer a tomar una decisión informada que sea coherente con sus valores y preferencias.

*¿Y qué es la detección adecuada?* Las sociedades americanas

ACS/ASCCP/ASCP, tras previo tamizaje adecuado, definen una detección previa adecuada como:

- Tres resultados consecutivos de citología negativa o dos resultados negativos consecutivos dentro de los 10 años anteriores a la interrupción del tamizaje, y la prueba más reciente se produce dentro de los 5 años.
- Además, a pesar de que nuestra paciente ahora tiene una nueva pareja, no se recomienda la detección de rutina en su grupo de edad. «Una vez que se detiene la detección, no debe reanudarse en mujeres mayores de 65 años, incluso si informan que tienen una nueva pareja sexual».<sup>8</sup>

Es razonable revisar cuándo fue la última vez que esta mujer tuvo un examen negativo de rutina porque esto no está claro en el historial y el momento es muy importante. Dada su preocupación personal, su comprensión de la exposición a una nueva pareja y su clara preferencia, el médico aceptó e hizo una prueba de PAP, con resultados preocupantes.

En términos de prevención, la vacuna contra el VPH es un factor importante a considerar y es una pregunta clínica común. Tanto en los Estados Unidos como en Canadá, la monografía del producto para la inmunización contra el VPH tiene un límite de edad superior a los 45 años. Cualquier uso de la vacuna después de esto se consideraría uso fuera de etiqueta. En Canadá, la Comisión Nacional Asesora sobre Inmunización recomienda la inmunización para los «mayores de 26 años»; esencialmente no da una edad final para el uso.<sup>9</sup>

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informan que en cuanto a los adultos de 27 a 45 años, los médicos pueden optar por discutir la vacunación contra el VPH con aquellas pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse.<sup>10</sup> Por lo tanto,

no hay pautas claras para esta paciente, de 64 años, con respecto a la prevención primaria.

Sin embargo, hay una serie de publicaciones interesantes centradas en el beneficio de la inmunización en aquellas pacientes con enfermedad identificada con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia o infección de novo en otra ubicación. Esto ahora está dirigido a la prevención secundaria o incluso terciaria. Estos estudios reflejan evaluaciones internacionales, datos demográficos y criterios subyacentes variables para su inclusión o exclusión en los estudios.

Joura y sus colegas en 2012 mostraron que la vacunación previa en mujeres que recibieron tratamiento quirúrgico para la enfermedad por VPH redujo significativamente la incidencia de enfermedades posteriores relacionadas con el VPH.<sup>11</sup> Kang y asociados en 2013 publicaron datos que muestran disminución significativa del riesgo de recurrencia de la enfermedad en un grupo de pacientes después de procedimientos de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP).<sup>12</sup> Y en 2018, Ghelardi y sus colegas mostraron que la reducción del riesgo de enfermedad recurrente en mujeres con neoplasia intraepitelial cervical grado 2+ (CIN2 +) puede reducir el riesgo de enfermedad recurrente del orden del 80% en cualquier lugar.<sup>13</sup>

Aunque puede haber una demografía variable y una variación en el alcance y la ubicación de la enfermedad en estos y otros estudios, dada la naturaleza de alto grado de la enfermedad de esta mujer, la exposición continua a posibles nuevas parejas en una mujer sexualmente activa y su propia participación activa en sus decisiones de atención médica, parece razonable tener una discusión con ella sobre las opciones en torno a la vacuna contra el VPH para que pueda tomar una decisión informada sobre su atención.

## Referencias

1. US Preventive Services Task Force; Curry S, Krist AH, et al. Screening for cervical cancer: US Preventative Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018; 320(7):674-86
2. Dickinson J, Tsakonas E, Gorber SC, et al; Canadian Task Force on Preventive Health

- Care. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ*. 2013;185(1):35-45.
3. National Health Service. Cervical screening: programme overview. April 1 2015. Last updated November 18, 2019. [www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview](http://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview). Accessed May 14, 2020.
  4. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):880-91.
  5. Australian Government Department of Health. National cervical screening program. [www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-screening-1](http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-screening-1). Accessed May 14, 2020.
  6. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-42.
  7. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening second edition—summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448-58.
  8. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):175-204.
  9. Tunis M, Ismail S, Deeks S. Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV Vaccine 2-Dose Immunization Schedule and the Use of HPV Vaccines in Immunocompromised Populations. Public Health Agency of Canada Publication 160301. May 2017.
  10. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;69(32):698-702.
  11. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344:e1401.
  12. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):264-68.
  13. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2): 229-34.
- Vivien Brown, MDCM, CCFP, FCFP, NCMP  
 Assistant Professor University of Toronto  
 VP Medical Affairs, Medisys Health Group  
 VP North America, Medical Women's  
 International Association  
 Toronto, Ontario, Canadá.

### Conflicto de intereses

El Dr. Brown reporta ser conferencista para GSK, Merck, Pfizer, y Sanofi-Pasteur.

## ¿Hay relación vacuna VPH e insuficiencia ovárica primaria (IOP)?

### Caso

Una mujer de 25 años se presenta para evaluar los ciclos menstruales irregulares de los últimos 4 años. También informa de fogajes asociados, sudores nocturnos, cambios de humor, falta de sueño y pérdida de cabello en los últimos 6 meses. Ella planea casarse en 10 meses y le gustaría concebir dentro del año. Su menarquía tenía 11 años. Sus ciclos ocurrían cada 27 días con un flujo moderado que duraba de 4 a 5 días. Comenzó a omitir los ciclos mensuales cuando tenía 21 años hasta el año pasado, cuando se suspendieron 5 a 6 meses y comenzó a experimentar sus síntomas.

Su examen físico muestra a una mujer bien nutrida con una altura de 65 pulgadas y un peso de 128 libras. Su examen no es notable, excepto por evidencia de atrofia vulvovaginal. Trajo sus exámenes de laboratorio a la visita, que se destacaban por la hormona folículo estimulante de 49, la hormona luteinizante de 42, el estradiol de 15 y la hormona antimülleriana de 0,01. Ella trató de investigar sus síntomas en línea y encontró una posible asociación entre el VPH y la insuficiencia ovárica primaria. Recordó que había recibido dos dosis de la vacuna contra el VPH en los últimos 6 meses. ¿Qué información se le puede dar sobre la vacuna contra el VPH y cómo se le asesora sobre su situación actual?

### Comentario

No es raro que las mujeres pregunten sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) y la insuficiencia ovárica. Esto a menudo proviene del material antivacunas que han leído en las redes sociales o incluso de la cobertura en la prensa popular. Es fundamental que los proveedores de servicios de salud de las mujeres sepan que esta asociación no está garantizada y que les digan a sus pacientes que actualmente no tenemos datos sustantivos que sugieran o respalden que la vacuna contra el VPH puede causar insuficiencia ovárica prima-

ria (IOP).<sup>1</sup> Cada año, aproximadamente 500.000 mujeres en todo el mundo son diagnosticadas con cáncer cervical, y las cepas de VPH de alto riesgo causan el 70% de los cánceres cervicales<sup>2,3</sup>. Afortunadamente, existe una vacuna contra el VPH que puede prevenir la mayoría de los casos de cáncer cervical. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la vacunación contra el VPH para adolescentes y adultos, con vacunación de rutina a partir de los 11 a 12 años y vacunación de recuperación hasta los 26 años. También se recomienda la vacunación para personas de 27 a 45 años que no están adecuadamente vacunadas, con una toma de decisiones compartida.<sup>4</sup> Aunque la vacuna contra el VPH ha estado disponible durante más de 10 años, su tasa de vacunación va a la zaga de otras vacunas, con el temor de seguridad en el público identificado como una barrera importante.<sup>5,6</sup> Las preocupaciones acerca de que la vacuna contra el VPH cause IOP son un mito sin datos de respaldo. Desafortunadamente, algunos informes de casos de mujeres jóvenes diagnosticadas con IOP después de recibir la vacuna han proporcionado combustible para los defensores de la antivacunación y para asustar a las mujeres de recibir la vacuna.

La mujer de nuestro caso tiene una presentación consistente con IOP, definida como pérdida de la función ovárica en mujeres menores de 40 años y caracterizada por amenorrea o menstruaciones irregulares y niveles de hormona estimulante del folículo sérico a nivel de menopausia. Esto es relativamente raro en mujeres más jóvenes, afectando a una de cada 10.000 mujeres menores de 20 años y una de cada 1.000 mujeres menores de 30 años. La insuficiencia ovárica primaria afecta aproximadamente al 1% de las mujeres menores de 40 años<sup>7,8</sup>.

Existen múltiples etiologías para IOP, que incluyen quimioterapia previa o tratamiento

con radiación, anomalías cromosómicas X como el síndrome de Turner o el mosaicismo del síndrome de Turner, la permutación X frágil y problemas autoinmunes como los anticuerpos antiadrenales. Sin embargo, en la mayoría de los casos, ninguna causa se identifica incluso después de una evaluación exhaustiva.

El tratamiento estándar de atención para mujeres con IOP es el tratamiento fisiológico con estrógenos y progestágenos hasta la edad de la menopausia natural. En términos de fertilidad, la probabilidad de un embarazo espontáneo es inferior al 5% para las mujeres con IOP, y un óvulo de donante suele ser la opción recomendada para tener un bebé.<sup>9</sup> Para las mujeres jóvenes, el IOP es obviamente en la mayoría de los casos un diagnóstico devastador e impactante.

Muchas mujeres diagnosticadas con IOP están ansiosas por encontrar una causa. Es importante asegurarle a la mujer que la vacuna contra el VPH probablemente no causó su IOP, y para algunas puede ser útil saber sobre el puñado de casos que desencadenaron los temores del público.

En 2012, se publicó un informe de caso en el que una niña de 14 años recibió la vacuna contra el VPH y 2 años después fue diagnosticada con IOP.<sup>10</sup> En 2014, una serie de casos publicada por el mismo autor informó sobre tres mujeres jóvenes con diagnósticos de IOP temporalmente asociado con la vacuna contra el VPH. Una de las mujeres fue la paciente en el informe original del caso.<sup>11</sup> En 2013, otra serie de casos informó sobre tres mujeres jóvenes que desarrollaron IOP 1 a 2 años después de recibir la vacuna contra el VPH.<sup>12</sup>

Desde los informes de casos y las series de casos, los estudios epidemiológicos publicados han refutado una asociación entre la vacuna contra el VPH y el IOP. En 2014, Pellegrino y sus colegas analizaron las bases de datos nacionales de vigilancia de eventos adversos después de la administración de la vacuna. En cuanto a IOP, encontraron un caso en Australia, dos casos en Europa y cuatro casos en los Estados Unidos. Estimaron la tasa reportada de IOP en 0,065 casos por millón de dosis de la vacuna contra el VPH en los Estados Unidos.<sup>13</sup>

En 2018, un análisis de seguridad posterior a la licencia de la vacuna contra el VPH en los Estados Unidos evaluó el Sistema de Reportes Adversos. Calcularon una tasa de 0,28 casos reportados de IOP por millón de vacunas contra el VPH administradas.<sup>14</sup> Un estudio epidemiológico final examinó el enlace de datos de seguridad de vacunas de EE. UU. para estimar el riesgo de IOP en las mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH. De aproximadamente 60.000 mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH, identificaron a 28 con IOP confirmado; sin embargo, solo una había recibido la vacuna contra el VPH antes del inicio de los síntomas. Los autores no encontraron un mayor riesgo de IOP después de la vacuna contra el VPH, y la razón de riesgo ajustada por edad de IOP después de la vacuna contra el VPH fue de 0,30.<sup>15</sup>

De los seis casos reportados de IOP después de la vacuna contra el VPH, no hubo más evidencia que el momento del inicio de los síntomas después de la vacuna para sugerir una asociación causal. El American College of Obstetrics and Gynecology, los CDC, la American Cancer Society y otras organizaciones profesionales recomiendan encarecidamente la vacuna contra el VPH para pacientes masculinos y femeninos. En este punto, con la información que tenemos hasta la fecha, los proveedores de atención médica pueden aconsejar con seguridad a sus pacientes que no hay datos significativos que sugieran que la vacuna contra el VPH puede causar IOP.<sup>1</sup>

## Referencias

1. Christianson MS, Wodi P, Talaat K, Halsey N. Primary ovarian insufficiency and human papilloma virus vaccines: a review of the current evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(3):239-44.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.

4. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698-702.
5. Elam-Evans LD, Yankey D, Jeyarajah J, et al; Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(29):625-33.
6. Calvet GA, Grinsztejn BG, Quintana Mde S, et al. Predictors of early menopause in HIV-infected women: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):765.e1-765.e13.
7. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606-14.
8. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1355-63.
9. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483-92.
10. Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep.* 2012;2012: pii: bcr2012006879. doi: 10.1136/bcr-2012-006879.
11. Little DT, Ward HR. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014;2(4):2324709614556129.
12. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4):309-16.
13. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. On the association between human papillomavirus vaccine and primary ovarian failure. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(4):293-94.
14. Arana JE, Harrington T, Cano M, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine.* 2018;36(13):1781-88.
15. Naleway AL, Mittendorf KF, Irving SA, et al. Primary ovarian insufficiency and adolescent vaccination. *Pediatrics.* 2018;142(3):pii: e20180943. doi: 10.1542/peds.2018-0943.

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

### Conflicto de intereses

El Dr. Christianson no reporta relevantes conflictos de intereses financieros.

## CONGRESOS

### CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

#### 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

#### CURSO MEDICINA ANTIENVEJECIMIENTO. EDICIÓN 12

del 14 al 15 de marzo de 2020

Madrid, España

### CONGRESOS DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

#### 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

7 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