



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 26 núm. 2

ABRIL-JUNIO 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. 2- 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  
Gustavo Gómez Tabares - Editor Jefe Revista 

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

### Juntas Directivas de Capítulos

#### Capítulo Bogotá (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 Elena Osorio Corte, 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   
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**
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

### **Covid2. Vacunas y Política**

Gustavo Gómez Tabares

5

---

## ENDOCRINOLOGÍA

### **Síntomas vasomotres en la menopausia: una mirada a la fisiología**

Guillermo Roldán, Gustavo Gómez Tabares

7

### **Hemorragia uterina anormal en perimenopausia y posmenopausia**

### **Abnormal uterine hemorrhage in perimenopause and postmenopausal**

Luis Ernesto Pérez Agudelo

16

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### **Guías de vacunación contra el virus del papiloma humano 2020 Actualización:**

### **Adaptación de las pautas de la American Cancer Society**

Debbie Saslow, Kimberly S. Andrews, Deana Manassaram-Baptiste, Robert A. Smith,  
Elizabeth T. H. Fontham

34

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### **Salpingectomía para reducir el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con riesgo promedio**

Jaime Arruda, MD

44

### **Niveles séricos de estrógenos con dosis bajas vaginales**

JoAnn V. Pinkerton, MD, James H. Liu, Nanette F. Santoro,  
Rebecca C. Thurston, Hadine Joffe, Stephanie S. Faubion y JoAnn E. Manson

47

### **Identificación y tratamiento de la incontinencia urinaria en mujeres de mediana edad**

Linda Brubaker, MD

52

---

### Foto de portada:

Una vacuna contra el coronavirus se detuvo cuando un participante sufrió daño en la médula espinal. El gobierno de EE. UU. está apoyando otras seis vacunas COVID con la esperanza de que al menos una tenga éxito.

## COVID-2. Vacunas y Política

La pandemia del COVID2 ha dado para todo. Nos ha tenido encerrados, ha cambiado nuestros hábitos, ha impulsado astronómicamente unas cosas –la vida virtual en todos sus aspectos – y ha cerrado profundamente otras –las reuniones físicas, los restaurantes, los bares, los deportes–; ha propiciado inmensamente la vida en familia; ha cerrado los colegios. En fin, ha cambiado para bien, la mayoría, o para mal –algunos efectos económicos graves y de larga duración–, y se espera un lento retorno a la normalidad.

Por todo esto, finalmente, se ve cómo el descubrimiento de una vacuna efectiva parece ser la verdadera solución para el retorno a la «normalidad pre virus». Aunque, después de todo, hemos pensado si realmente lo que teníamos podíamos considerarlo normalidad.

Por lo tanto, la carrera por esta vacuna ha sido en la historia de la humanidad la más esperada por los candidatos a tener el virus, por los laboratorios de investigación, por las casas farmacéuticas –por obvias razones– y, quién lo creyera, por los políticos.

Desde el punto de vista de investigación hay un decena de ellas en la carrera de quien desarrolla y comercializa primero una vacuna efectiva, y ya la mayoría ha superado la fase II del protocolo y por lo menos 5 están en las fases iniciales de la fase III, con lo que, según ellos, hay muy buen pronóstico de tenerla pronto –el próximo año–, efectiva, con buena y duradera protección y sin efectos secundarios importantes.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista político, los dos grandes del mundo han hecho lo que quieren con la manipulación de la pandemia en general y la vacuna en particular.

En Estados Unidos el gobierno ha hecho intensa presión clínica, económica y política a través de la US Food and Drug Administration (FDA) con dos acciones evidentes y visibles: primero aprobando el uso de la hidroxiquina como tratamiento del COVID2, aunque después le tocó retractarse, y en segundo lugar, el presidente Trump predijo que una vacuna podría estar disponible antes del día de las elecciones. Menos de una semana más tarde, Putin, en Rusia, afirmó haber desarrollado su propia vacuna y estaba comenzando amplia administración sin haber finalizado las pruebas a gran escala que los países occidentales requieren habitualmente, planteando con esto cuestiones de eficacia-riesgo aún más amplias para la comunidad pública.

La administración Trump, en otra acción política, estableció un programa para proporcionar plasma convaleciente a través de un programa de «acceso ampliado» fuera de los ensayos clínicos aleatorizados en curso, probablemente reduciendo la inscripción en los estudios necesarios para determinar si esta terapia es eficaz y segura.<sup>2</sup>

Reconociendo la presión de la comunidad estadounidense sobre la Administración de Drogas (FDA), esta ha declarado su liderazgo y ha dicho que una vacuna nueva recibiría una aprobación formal a menos que cumpla con los estándares publicados por la agencia.<sup>3</sup>

Sin embargo, la FDA también citó la posibilidad de enfoques menos convencionales. Un enfoque permitiría la «aprobación acelerada» de una vacuna basándose únicamente en los niveles de anticuerpos u otro marcador bioquímico en lugar de los resultados clínicos reales. Esto podría

ocurrir si «se adquiere una comprensión adicional de la inmunología del SARS-CoV-2, y específicamente de las respuestas inmunes a las vacunas que podrían predecir la protección contra COVID-19».<sup>2</sup>

Nuestro presidente no se ha quedado atrás y ha nombrado una comisión para visitar países e industrias que están desarrollando una vacuna para que no nos dejen por fuera, y además ha autorizado una investigación fase III de una vacuna en nuestro país y, por qué no, hacer con esto un poco de campaña para la jornada política del próximo año.

Bueno, pero mientras llega la vacuna, hay que reconocer que el país no lo ha hecho mal; se ha logrado el objetivo de no dejar que se desborde el sistema de salud y, por qué no, la mayoría de la gente ha aprendido que con sentido común y disciplina podemos sacarle el cuerpo a este morfológicamente bello virus, aunque muy contagioso, feminista y mortal selectivo de hombres y adultos mayores.

## Referencias

1. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Respuesta inmune humoral al SARS-CoV- en Islandia. Available from: <https://doi.org/10.1056 / NEJMoa2026116>
2. Avorn J, Kesselheim A. Regulatory Decision-making on COVID-19 Vaccines During a Public Health Emergency. JAMA. Published online August 31, 2020. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17101>
3. Shah A, Marks PW, Hahn SM. Unwavering regulatory safeguards for COVID-19 vaccines. JAMA. Published online August 7, 2020. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15725>

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor en jefe

# Síntomas vasomotores en la menopausia: una mirada a la fisiología

---

GUILLERMO ROLDÁN\*, GUSTAVO GÓMEZ TABARES\*\*

## Resumen

En este artículo colocamos en contexto la edad y el envejecimiento, incluimos la menopausia como desarrollo en la edad media de la mujer y examinamos detenidamente la fisiología del eje gonadal a la luz de los últimos descubrimientos del inicio de la menstruación, su desarrollo hasta la etapa de la transición menopáusica y la explicación actual del origen de los síntomas vasomotores. También se revisa los tratamientos derivados de los nuevos conocimientos acerca de la regulación de gonadotropinas que podrían ser útiles como alternativa en las mujeres que no toleran o que tienen contraindicación absoluta de la terapia hormonal convencional con estrógeno y progestágenos.

**Palabras clave:** menopausia, SVM, ciclo gonadal, neuronas KNDy.

## Abstract

In this article we put age and aging into context, include menopause as a development in the middle age of women, and carefully examine the physiology of the gonadal axis in light of the latest discoveries of the onset of menstruation, its development to the stage of the menopausal transition and the current explanation of the origin of vasomotor symptoms. The treatments derived from the new knowledge about the regulation of gonadotropins that could be useful as an alternative in women who do not tolerate or have absolute contraindication to conventional hormonal therapy with estrogen and progestogens are also reviewed.

**Keywords:** menopause, VMS, gonadal cycle, KNDy neurons.

## Introducción

Estamos asistiendo a un fenómeno relativamente nuevo: se puede esperar llegar a viejo. Estamos a punto de convertirnos en una sociedad rectangular. Es decir, una sociedad en la que prácticamente todos sus individuos sobreviven hasta una edad avanzada y fallecen después de una manera bastante repentina en un intervalo estrecho de edades centrado alrededor de los 85 años.<sup>1</sup>

En el año 1000 a. C., la esperanza de vida era de tan sólo 18 años. En torno al año 100 a. C., la época de Julio César había alcanzado los 25 años. En 1900, la esperanza de vida aún seguía siendo únicamente de 49 años en Estados Unidos. En 2005, la esperanza de vida media fue de 80,7 años en las mujeres y 75,4 en los hombres. Hoy en día, una vez alcanzados los 65 años, los hombres pueden esperar llegar hasta los 82,2 años y las mujeres hasta los 85 años. Se puede

---

\* Residente rotante, Endocrinología Reproductiva. Universidad del Valle.

\*\* Profesor titular y distinguido. Ginecología, Endocrinología. Departamento OB GIN. Universidad del Valle.

prever que, finalmente, unos dos tercios de la población vivirán 85 años o más, y que por encima del 90 % vivirá más de 65 años.<sup>1</sup>

Una buena definición general de ancianidad es una edad de 65 años o más, aunque no es hasta los 75 años cuando una proporción importante de personas ancianas muestra el deterioro y los problemas característicos.<sup>1</sup>

Dos fenómenos modernos han influido en el ritmo de cambio. El primero fue la explosión demográfica que tuvo lugar tras la Segunda Guerra Mundial (1946-1964), y que aplazó temporalmente el envejecimiento de la población, pero que ahora está provocando un envejecimiento más rápido de la población general. La segunda influencia más importante ha sido la disminución moderna de la mortalidad en la ancianidad. El éxito a la hora de postergar la muerte ha aumentado el segmento superior del perfil demográfico.<sup>1</sup>

Nuestra sociedad ha eliminado prácticamente la muerte prematura. Las enfermedades del corazón y la circulación y los tumores malignos constituyen en la actualidad las principales causas de muerte. El motivo no radica en un incremento o una epidemia; es resultado del éxito a la hora de eliminar prácticamente las enfermedades infecciosas. Ahora, el determinante fundamental son las enfermedades crónicas, influidas por la genética, el modo de vida, el entorno y el propio envejecimiento. El principal avance que aún debe lograrse tiene que ver con las enfermedades cardiovasculares. No obstante, aun cuando se eliminaran totalmente el cáncer, la diabetes y todas las enfermedades circulatorias, la esperanza de vida no superaría los 90 años.<sup>1</sup>

Si tenemos en cuenta todo lo mencionado anteriormente, es evidente suponer que cada día más la población femenina alcanzará una edad igual o superior a los 50 años, momento para el cual los cambios fisiológicos propios de su organismo van a llevar al final de su vida reproductiva con todo lo que esto implica.<sup>1</sup>

## Climaterio y menopausia

La menopausia es el período en que tiene lugar el cese permanente de la menstruación tras la desaparición de la actividad ovárica. El

término menopausia deriva de los términos griegos men (mes) y pausis (cese). Los años que preceden a la menopausia y abarcan el cambio desde unos ciclos ovuladores normales al cese de la menstruación se conocen como años de la transición menopáusica, que se caracteriza por irregularidad de los ciclos menstruales. Climaterio deriva de la palabra griega que significa escalera. Climaterio, un término más antiguo, más general y menos preciso, es un síndrome e indica el período en que una mujer avanza de la etapa reproductora de la vida a los años posmenopáusicos, pasando por la transición menopáusica y la menopausia.<sup>1</sup>

Como lo mencionamos anteriormente, la menopausia es el final de la vida reproductiva en la mujer dado por el cese de la función ovárica; y como sabemos, los ovarios son la principal fuente de hormonas en el organismo femenino: por lo tanto, es claro suponer que al finalizar la producción de estas hormonas se producirán cambios que van a generar diferentes tipos de síntomas que se van a presentar en diferentes grados de severidad.

A menudo, resulta difícil entender exactamente el complejo sintomático que puede mostrar una paciente. Algunas pacientes presentan diversas reacciones intensas que pueden ser incapacitantes. Otras no muestran reacciones o presentan reacciones mínimas que pasan desapercibidas hasta que se efectúa una evaluación médica detallada.

Durante el climaterio puede haber estados relacionados con las fluctuaciones hormonales que podríamos describir como:

1. Los relacionados con el exceso relativo de estrógenos:

Transición Menopáusica que incluye hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.

2. Los relacionados con la privación de estrógenos
  - a. Síntomas Vasomotores (SVM) o fogajes
  - b. Osteoporosis
  - c. Disfunción endotelial
  - d. Enfermedad Cognitiva

### 3. Los relacionados con la hormonoterapia.

En esta revisión nos centraremos específicamente en los síntomas vasomotores generados en esta etapa de la vida.

## Síntomas vasomotores (SVM)

Los síntomas vasomotores se consideran el sello distintivo del climaterio femenino, y la mayor parte de las mujeres posmenopáusicas los sufre en cierto grado. El término fogaje sirve para describir el inicio repentino de un enrojecimiento de la piel en cabeza, cuello y tórax, acompañado de un aumento de la frecuencia cardíaca y una sensación de intenso calor corporal. El fogaje termina a veces con transpiración profusa. La duración varía entre unos segundos y varios minutos y, rara vez, una hora. La frecuencia puede oscilar entre rara y recidivante cada pocos minutos. Los fogajes son más frecuentes e intensos por la noche (cuando una mujer se despierta a menudo) o durante los momentos de estrés. En un ambiente frío, los sofocos son menos numerosos, menos intensos y más breves en comparación con uno cálido. Lo más importante es que puede influir en la calidad de vida de la mujer e interferir en el trabajo o las actividades de ocio.<sup>1</sup>

La característica distintiva de la declinación del estatus estrogénico en el cerebro es el fogaje, el cual se conoce más genéricamente como un episodio vasomotor. Por lo general se refiere a una sensación aguda de calor, mientras que el rubor o episodio vasomotor incluye cambios en la percepción temprana de este evento y unos cambios en la piel (incluyendo la diaforesis). Los fogajes generalmente ocurren durante 2 años después de iniciarse la deficiencia estrogénica, pero pueden persistir durante 10 o más años.<sup>1</sup> Un estudio longitudinal reciente mostró que la duración promedio de los síntomas vasomotores significativos es de 7,4 años. En 10 a 15% de las mujeres, estos síntomas son severos e incapacitantes. En EE. UU., la incidencia de estos episodios varía según los diferentes grupos étnicos. Los síntomas son mayores en las mujeres hispanas y afroamericanas, intermedios en las mujeres blancas y menores entre las mujeres asiáticas.<sup>2</sup> La caída en los niveles estrogénicos precipita los síntomas vasomotores. Aunque la causa próxima

del rubor no se ha dilucidado, los episodios se deben a una respuesta hipotalámica (probablemente mediada por catecolaminas) al cambio en el estatus estrogénico.<sup>3</sup>

Los mecanismos de control hipotalámicos de la secreción de GnRH se hacen al parecer a través de noradrenalina. Una mayor actividad noradrenérgica, con disminución de dopamina, ha sido descrita por un aumento relativo de catecolestrógenos.<sup>3</sup>

La disfunción neuroregulatoria que ocurre en la menopausia se manifiesta con fogajes y sudoración.

Durante el episodio de fogajes hay disminución de la temperatura timpánica y aumento de la frecuencia cardíaca y flujo sanguíneo periférico.

Los centros hipotalámicos que regulan la temperatura corporal están localizados en el hipotálamo anterior y el núcleo preóptico. También en la región preóptica se encuentra uno de los dos focos de neuronas GnRH positivas.<sup>3</sup>

La proximidad de los centros termorreguladores hipotalámicos y las neuronas GnRH positivas está regulada posiblemente por los mismos neurotransmisores y sería la causa de la baja de estrógenos y la aparición de fogajes.

La dopamina, la norepinefrina y los opioides están involucrados en la regulación de la temperatura corporal. Esta región es endorfinosensible y se ha visto como la infusión de naloxona (antagonista opioide) inhibe los fogajes y disminuye la pulsatilidad de la LH.<sup>3</sup>

Sin embargo, no hay una relación constante entre secreción de gonadotropina y generación de fogajes, lo que confirma la respuesta común de LH y síntomas vasomotores a un mecanismo de trastornos de neurotransmisores, posiblemente opiáceos. Esta situación se revierte con la administración de estrógenos, y especialmente con progesterona.<sup>3</sup>

La deficiencia de estrógenos y sus metabolitos sería la causa de la alteración de la regulación de la temperatura y de los niveles de LH al incrementar el metabolismo de las catecolaminas cerebrales, ejerciendo una acción antidopaminérgica central o inhibiendo la interacción de los opiáceos con su receptor. Además del incremento de LH,

durante el episodio de los fogajes hay una notable disminución de noradrenalina.<sup>3</sup>

Además, la actividad simpática aumenta con la edad; la deaminación intraneuronal de noradrenalina no cambia y hay baja síntesis intraneuronal de noradrenalina.<sup>3</sup>

- La baja de estrógenos es seguida por una disminución de betaendorfinas. Esto conlleva una disminución de la actividad noradrenérgica.
- Un incremento del sistema Alfa adrenérgico central.
- Estimulación de neuronas GnRH dependientes.
- Alteración del centro termorregulador, elevación de la secreción pulsátil de LH.<sup>3</sup>

## Neuroendocrinología del ciclo menstrual

La evidencia reciente apunta hacia cambios neuromoduladores cerebrales. Las neuronas de KNDy en el hipotálamo activan a receptores de la kisspeptina y a otros en las neuronas de GnRH, y esta activación libera GnRH. Al mismo tiempo, las neuronas de KNDy también inciden en el centro termorregulador en el hipotálamo.<sup>4</sup>

A continuación se explicará la fisiología de la neuroendocrinología del control hormonal del ciclo ovárico en cuanto a la producción de GnRH y su asociación con los síntomas vasomotores de la menopausia por medio de las neuronas KNDy.

## Péptido inhibidor de la síntesis de gonadotropinas (GnIH)

El péptido inhibidor de la secreción de gonadotropinas, de la familia de los péptidos RFamida, fue caracterizado en el cerebro de las aves en 2001, localizándose la expresión del gen que codifica su síntesis exclusivamente en el diencefalo.<sup>5</sup>

El GnIH ejerce su acción a nivel de las células diana a través de un receptor específico unido a proteína G, GPR147, que se expresa en la adenohipófisis y en el hipotálamo. En consecuencia, el GnIH parece inhibir la secreción de

gonadotropinas actuando directamente sobre la hipófisis y también inhibiendo la liberación de GnRH.<sup>6</sup>

## Sistema kisspeptina/GPR54

Durante los últimos años se ha generado un importante avance en los conocimientos de la regulación de la función reproductora, entre los que destaca el sistema kisspeptina/GPR54.<sup>7</sup>

Las kisspeptinas, neuropéptidos del grupo RFamida, son una familia de péptidos codificados por el gen Kiss1 localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q32), que actúan uniéndose al receptor acoplado a la proteína G, denominado GPR54 o Kiss1R.<sup>7</sup>

La estimulación de GPR54 por la kisspeptina constituye el más potente estímulo fisiológico para la secreción de GnRH y es indispensable para alcanzar los elevados niveles necesarios de este para procesos como pubertad y ovulación; sin embargo, la falta del estímulo de la kisspeptina no anula totalmente la secreción de GnRH y permite un cierto nivel de gonadotropinas.<sup>8</sup>

Las kisspeptinas se sintetizan como pre-pro-kisspeptina, un péptido precursor de 145 aminoácidos que, por proteólisis y amidación, da lugar a la proteína biológicamente activa, de 54 aminoácidos.<sup>7</sup>

El papel de las kisspeptinas y su receptor en la fisiología reproductiva no fue conocido hasta 2003, año en que fueron descritos casos de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático como consecuencia de mutaciones del gen del receptor GPR54.<sup>9</sup>

GPR54 es un receptor formado por 7 dominios transmembrana, asociado a proteínas G, cuya activación produce un aumento del Ca<sup>++</sup> intracelular sin cambios en el nivel de AMPc, a través de señales intracelulares en que participan G $\alpha$ q/11- y  $\beta$ -arrestina que median la secreción de GnRH.<sup>10</sup>

El aumento de Ca<sup>++</sup> intracelular se debe a la activación de la fosfolipasa C y a la generación de inositol trifosfato y diacilglicerol y PKC.

Los receptores Kiss1R presentan la capacidad de internalizarse y desensibilizarse tras con-

tinua exposición a su ligando, siendo después reciclados hacia la membrana celular. También presentan la propiedad de heterodimerizarse con el receptor de GnRH.<sup>7</sup>

Los individuos portadores de mutaciones o deleciones inactivadoras de GPR54 presentan infantilismo genital, fallo de la función gonadal e hipogonadotropismo y conservan la capacidad de responder a GnRH exógeno, lo que excluye alteraciones a nivel hipofisario.

En distintas especies de mamíferos, las neuronas productoras de kisspeptina (NK) se localizan fundamentalmente en el área preóptica y en el núcleo arcuato, poblaciones celulares que también han sido identificadas en la especie humana, aunque existen ciertas diferencias en la localización de estas neuronas entre las distintas especies.<sup>12</sup> En efecto, en el hombre, las neuronas que expresan kisspeptina en el núcleo infundibular (equivalente al arcuato de otras especies) coexpresan NKB pero escasa dinorfina; por el contrario, existe evidencia de que las mismas neuronas del núcleo infundibular de las mujeres expresan kisspeptina, dinorfina y NKB.<sup>11</sup>

La presencia de KISS1mRNA fue documentada en ganglios basales e hipotálamo en el cerebro humano en 2001, época en que también se localizó la expresión de GPR54.<sup>13</sup>

Las neuronas del área periventricular anterior del ventrículo III muestran un importante dimorfismo, siendo mucho más abundantes en las hembras, lo que se relaciona con la acción organizadora de la testosterona neonatal. Estas neuronas se han relacionado con el retrocontrol positivo del estradiol y coexpresan actividades gabaérgicas y glutamatérgicas.<sup>14</sup> Determinadas neuronas del área periventricular son el substrato del retrocontrol positivo del estradiol. En animales inferiores se produce una descarga de GnRH que va inmediatamente seguida por la descarga preovulatoria de gonadotrofinas, pero en la especie humana no parece necesario que se produzcan cambios preovulatorios en la secreción de GnRH para que la descarga preovulatoria de gonadotrofinas se produzca.<sup>7</sup>

El estudio del fenotipo de las neuronas kiss de núcleo arcuato ha evidenciado que, además de kisspeptina, expresan neurokinina B (NKB) y dinorfina (Dy), por lo que se las conoce como

neuronas KNDy. Estos tres productos se almacenan de forma independiente, en vesículas diferenciadas, en el interior de las células KNDy.<sup>15</sup>

La mayor parte de las células que sintetizan dinorfina expresan receptores a la progesterona y están implicadas en el retrocontrol negativo de la progesterona sobre la GnRH.<sup>16</sup>

La dinorfina es un miembro de la familia de los péptidos opioides endógenos que actúa a través del receptor opioide kappa (KOR).

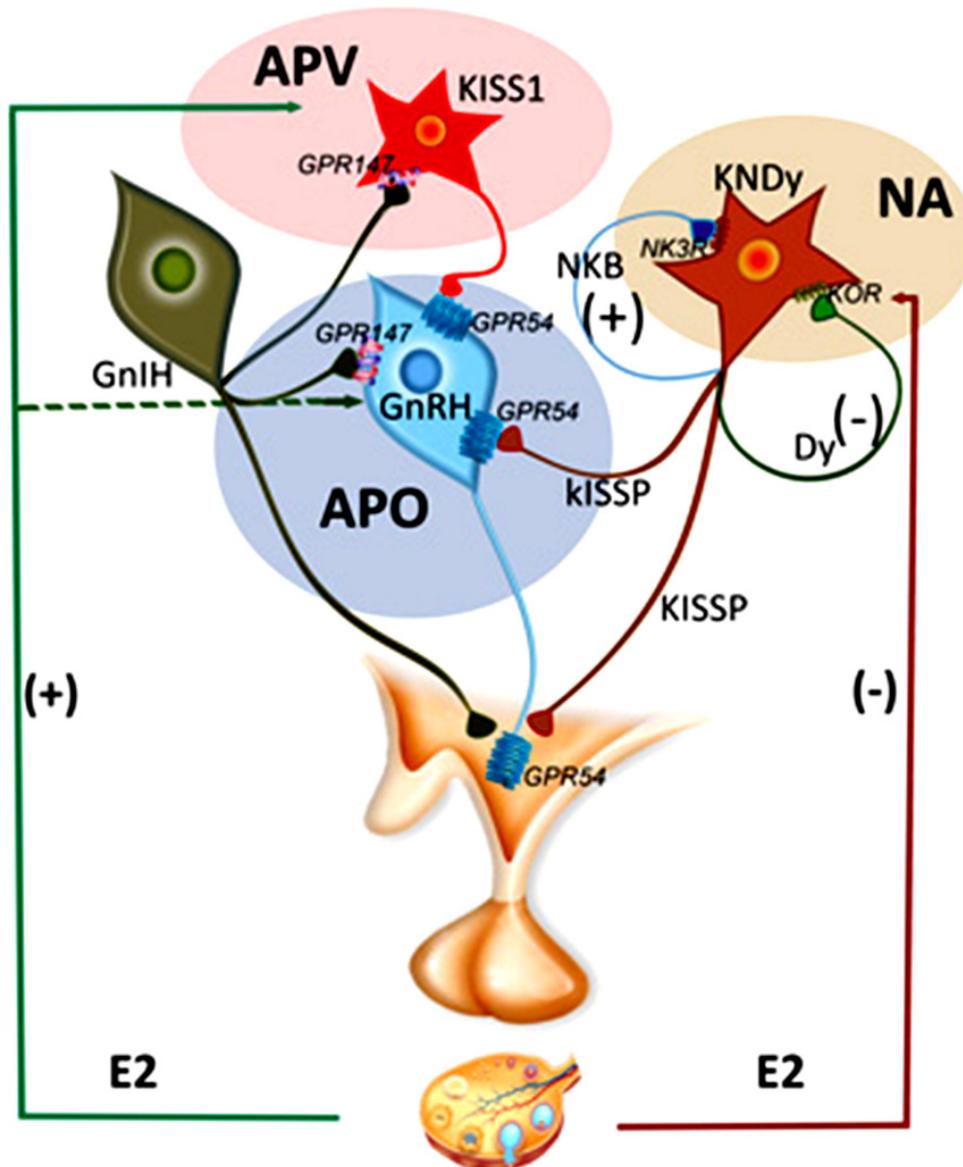
NKB juega un papel importante en la estimulación del desarrollo folicular en la mujer.<sup>17</sup>

Ha sido postulada una hipótesis sobre la forma en que las neuronas KNDy, sintetizando y liberando simultáneamente tres péptidos, kiss, NKB y Dy, pueden regular la síntesis y liberación de GnRH. NKB y Dy pueden actuar autosinápticamente sobre las células KNDy que, a su vez, actuarían sobre las neuronas GnRH utilizando kisspeptina como efector. Las neuronas kiss1 del núcleo arcuato constituyen un eslabón importante para la integración de las señales que transmiten los esteroides sexuales causantes del retrocontrol negativo que se ejerce sobre las neuronas GnRH y, por lo tanto, a las células gonadotropas. Estos efectos inhibidores de las neuronas kiss se ejercen a través de los receptores alfa de estradiol (ER $\alpha$ ). Al margen de las neuronas kiss, la participación de la hipófisis en el retrocontrol negativo ha sido documentada<sup>7</sup> figura 1.

## Mecanismo de generación de fogajes

Revisada la fisiología normal del organismo femenino en cuanto al papel que juegan las neuronas KNDy en la secreción de GnRH y la estimulación de gonadotrofinas, ¿cómo están implicadas estas mismas neuronas en el mecanismo de generación de los fogajes?

La evidencia actual sugiere que la secreción pulsátil de GnRH está modulada por una subpoblación de neuronas en el núcleo arqueado (infundibular) que expresa el receptor de estrógeno  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), el receptor de neuroquinina 3 (NK3R), kisspeptina, neuroquinina B (NKB) y dinorfina. En el hipotálamo de las mujeres posmenopáusicas, estas neuronas de kisspeptina/NKB/



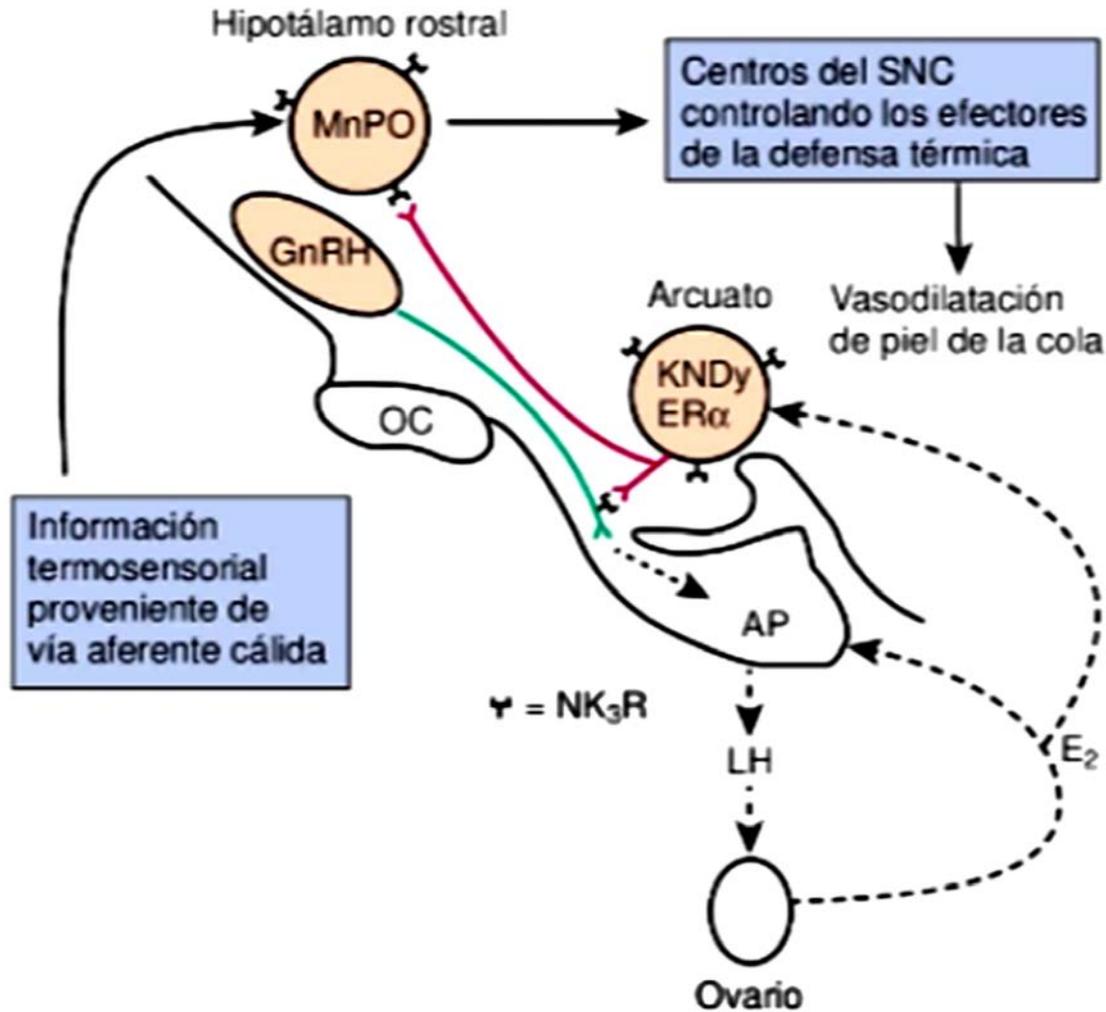
**Figura 1.** En las mujeres, las neuronas kisspeptinas en el núcleo arcuato (NA), denominadas KNDy, expresan NKB, Dy y kisspeptinas. Las neuronas que sintetizan Dy expresan receptores a progesterona y ejercen un retrocontrol negativo del estradiol sobre la GnRH tras unión a receptores KOR. Las neuronas del área periventricular (APV) son más abundantes en la mujer y se correlacionan con el retrocontrol negativo del estradiol. Las neuronas GnIH regulan la actividad de las distintas neuronas, como las kisspeptinas. Tomado de Regulación de la actividad GnRH. Los sistemas Kisspeptina/GPR54 y GnIH/GPR147. Rev Iberoam Fert Rep Hum. 2016;33(3): 33-41.

dinorfina (KNDy) experimentan una hipertrofia somática inusual y expresan un aumento de las transcripciones de genes de kisspeptina y NKB.<sup>18</sup> Los cambios en las neuronas KNDy en mujeres posmenopáusicas son secundarios al retiro de estrógenos ováricos y no se deben al envejecimiento per se.

Experimentos en roedores han demostrado que las neuronas KNDy se proyectan en estructuras críticas para la regulación de la temperatura corporal, incluido el núcleo preóptico mediano (MnPO), un componente importante de una vía termosensorial de defensa contra el calor. Además, la activación farmacológica de

las neuronas que expresan NK3R en el MnPO provoca una disminución robusta en la temperatura de la piel de la cola del roedor. Si bien estos datos indican que la señalización de NK3R puede influir en la temperatura corporal a nivel

de MnPO, no hay información sobre si las neuronas KNDy modulan la temperatura corporal o median los efectos del estrógeno en el sistema termorregulador<sup>19</sup> (figura 2).



**Figura 2.** Relación entre las neuronas KNDy, las neuronas GnRH y la vía de defensa contra el calor en la rata. Las neuronas KNDy se ramifican dentro del núcleo arqueado y se proyectan a las terminales GnRH en la eminencia media y las áreas preópticas que regulan la temperatura corporal, incluido el MnPO. La secreción de GnRH en los capilares portales estimula la secreción de LH de la glándula pituitaria anterior, que estimula la secreción de E<sub>2</sub> de los ovarios. La retroalimentación negativa E<sub>2</sub> reduce la LH sérica y disminuye el ARNm de NK<sub>3</sub>R y la kisspeptina en las neuronas KNDy. ER $\alpha$ , la isoforma necesaria para la retroalimentación negativa de estrógenos, se expresa en neuronas KNDy arqueadas pero no en neuronas GnRH. El NK<sub>3</sub>R se expresa en neuronas KNDy arqueadas y terminales GnRH en la eminencia media. Las neuronas de GnRH expresan ARNm del receptor de kisspeptina, pero no se ha descrito la distribución de la proteína del receptor de kisspeptina en las neuronas de GnRH. Las neuronas MnPO expresan NK<sub>3</sub>R, y la activación farmacológica de estas neuronas reduce la temperatura corporal. El MnPO recibe información de termorreceptores cutáneos sensibles al calor y la proyecta a los centros del SNC para modular los efectores de disipación de calor.

Modificado de Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. PNAS, 2012;109(48).

## Discusión

Convencionalmente, la terapia de reemplazo hormonal se ha utilizado ampliamente para ayudar a restablecer el equilibrio hormonal y, por lo tanto, mejorar los sofocos.<sup>20</sup> Sin embargo, la terapia de reemplazo hormonal puede no ser adecuada en mujeres con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad tromboembólica o mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de mama y el endometrial. Por lo tanto, su eficacia está limitada por la duración del tratamiento recomendado y si existen contraindicaciones que prohíban su uso. Las opciones de tratamiento alternativas incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, gabapentina, terapia cognitiva conductual, remedios herbales, acupuntura, así como modificaciones en la dieta y el estilo de vida.<sup>20</sup> A la luz de la importante carga de síntomas que experimentan las mujeres posmenopáusicas debido a los sofocos, la necesidad de nuevos agentes ha sido un foco de investigación en los últimos años. Además de la menopausia, las mujeres que han recibido terapia de privación hormonal para el cáncer de mama también experimentan síntomas de sofocos. Sin embargo, el reemplazo de estrógenos generalmente no se recomienda en estos casos, por lo que se requieren opciones de tratamiento alternativas y eficaces.

La comprensión de las vías neuroendocrinas implicadas en la regulación de la reproducción y la secreción de hormonas sexuales ha avanzado significativamente en los últimos 15 años como lo describimos previamente y, por lo tanto, ha ayudado a identificar posibles objetivos terapéuticos nuevos para futuras investigaciones. Tales objetivos incluyen la vía de señalización de la neuroquinina B (NKB).<sup>20</sup>

Como se ha demostrado que la estimulación de la señalización NKB/NK3R induce sofocos, el antagonismo de esta vía de señalización emerge naturalmente como un objetivo terapéutico potencial para ayudar a mejorar estos síntomas. Como se mencionó anteriormente, el antagonismo central de la señalización de NKB dentro del mPOA de las ratas puede prevenir la respuesta fisiológica de sofocos que se genera por la activación de la neurona kisspeptina en el

núcleo arqueado. Esto se puede traducir a un modelo humano, por lo que la respuesta de sofocos puede atenuarse por el antagonismo de los receptores de neuroquinina.<sup>20</sup>

Como se expuso en esta revisión, se han descrito nuevas rutas y nuevas teorías de la etiología de los síntomas vasomotores que se presentan en la menopausia, así como nuevas terapias basadas en estas nuevas rutas neuroendocrinológicas que han mostrado tener buena respuesta en la mejoría de los síntomas vasomotores.

## Referencias

1. Fritz MA, Speroff L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 8th ed. Filadelfia. Lippincott Williams & Wilkins. 2012; p 639-662.
2. Eun-Ok Im. Ethnic Differences in Symptoms Experienced During the Menopausal Transition. *Health Care Women Int.* 2009 April; 30(4):339-55. Available from: <https://doi.org/10.1080/07399330802695002>.
3. Gómez G. Endocrinología clínica e infertilidad. 1.a ed. Catorse; capítulo 10.
4. Moore AM, Coolen LM, Lehman MN. Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy) cells as integrators of diverse internal and external cues: evidence from viral-based monosynaptic tract-tracing in mice. *Sci Rep.* 2019 Oct 14;9(1):14768. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51201-0>
5. Satake H, Hisada M, Minakata TK, Ukena K, Tsutsui K. Characterization of a cDNA encoding a novel avian hypothalamic neuropeptide exerting an inhibitory effect on gonadotropin release. *Biochem J.* 2001;354: 379-85.
6. Tsutsui K, Ubuka T, Yin H, Osugi T, Ukena K, Bentley G. Mode of action and functional significance of avian gonadotropin inhibitory hormone (GnIH): a review. *J Exp Zool A Comp Exp Biol.* 2006;305:801-6.
7. Romeu A, López Villaverde V, Monzó A, Carmona Ruiz IO, Romeu M. Regulación de la actividad GnRH. Los sistemas Kisspeptina/GPR54 y GnIH/GPR147. *Rev Iberoam Fert Rep Hum.* 2016;33:33-41.
8. Chan Y, Broder-Fingert S, Wong K, Seminara S. Kisspeptin/Gpr54-independent gonadotropin-releasing hormone activity in Kiss1

- and Gpr54 mutant mice. *J Neuroendocrinol.* 2009; 21:1015-23.
9. Seminara S, Messenger S, Chatzidaki E, Thresher R, Acierno JJ, Shagoury J. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;349:1614-27.
  10. Millar R, Babwah A. KISS1R: Hallmarks of an Effective Regulator of the Neuroendocrine Axis. *Neuroendocrinology.* 2015;101:193-210.
  11. A. Rometo N. Rance. Changes in prodynorphin gene expression and neuronal morphology in the hypothalamus of postmenopausal women. *J Neuroendocrinol.* 2008;20:1376-81.
  12. Lehman M, Merkley C, Coolen L, Goodman R. Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals. *Brain Res.* 2010;1364:90-102.
  13. Darker J, Larminie C, Wilson S, Bergsma D, Emson P, Faull R. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem.* 2001;276:28969-75.
  14. Cravo R, Margatho L, Osborne-Lawrence S, Donato JJ, Atkin S, Bookout A. Characterization of Kiss1 neurons using transgenic mouse models. *Neuroscience.* 2011;173:37-56.
  15. Lehman M, Coolen L, Goodman R. Mini-review: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology.* 2010;151:3479-89.
  16. Dufourny L, Caraty A, Clarke I, Robinson J, Skinner D. Progesterone- receptive beta-endorphin and dynorphin B neurons in the arcuate nucleus project to regions of high gonadotropin-releasing hormone neuron density in the ovine preoptic area. *Neuroendocrinology.* 2005;81:139-49.
  17. Skorupskaite K, George J, Anderson R. Role of a neurokinin B receptor antagonist in the regulation of ovarian function in healthy women. *Lancet.* 2015;385. Suppl 1:S92.
  18. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, Millar RP, Anderson RA. Neurokinin 3 Receptor Antagonism Reveals Roles for Neurokinin B in the Regulation of Gonadotropin Secretion and Hot Flashes in Postmenopausal Women. *Neuroendocrinology.* 2018;106(2):148-157.
  19. Mittelman-Smith AM, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS,* 2012;109(48):19846-51.
  20. Modi M, Dhillon WS. Neurokinin 3 Receptor Antagonism: A Novel Treatment for Menopausal Hot Flashes. *Neuroendocrinology.* 2019;109:242-8.

# Hemorragia uterina anormal en perimenopausia y posmenopausia

---

## Abnormal uterine hemorrhage in perimenopause and postmenopausal

LUIS ERNESTO PÉREZ AGUDELO

### Resumen

**Introducción:** La hemorragia uterina anormal, durante la perimenopausia y la posmenopausia, tiene prevalencia hasta del 35 y el 11% respectivamente. Las pacientes, en estas etapas de sus vidas, consultan por hemorragia con mucha frecuencia, viéndose enfrentadas, dentro del síndrome climatérico, a anemia, dolor pélvico, abstinencia sexual, alteraciones en compromisos sociales y profesionales, y temores de sufrir enfermedades ginecológicas malignas; condiciones que afectan profundamente la «calidad de vida». Es por ello que los médicos debemos estar bien preparados para tratarlas, oportunamente, tanto en consulta externa como en salas de urgencias.

**Objetivo:** Revisar las causas de la hemorragia uterina anormal perimenopáusica y posmenopáusica y agruparlas en una clasificación coherente, a fin de facilitar su enfoque y manejo, en sus formas de presentación crónica y urgente.

**Material y métodos:** Revisión de la literatura de los últimos 10 años, desde enero de 2010 hasta junio de 2020, en idiomas inglés y español, en libros de texto, PubMed, Ovid, Guías clínicas y Cochrane library.

**Resultados y conclusiones:** Actualmente, contamos con buenos métodos para diagnosticar las causas de la hemorragia anormal perimenopáusica y posmenopáusica; e igualmente, diferentes opciones de tratamiento para cada paciente, en particular. Las causas son benignas en su mayoría; solo hay un 10% de riesgos de cáncer endometrial. Agrupadas en una clasificación coherente, dichas causas permiten un enfoque fácil y práctico para las mejores posibilidades de tratamiento médico-quirúrgico de ellas en sus dos formas de presentación: crónica y urgente.

**Palabras clave:** hemorragia uterina anormal, hemorragia uterina perimenopáusica anormal, hemorragia uterina posmenopáusica, hemorragia uterina severa, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial.

### Abstract

**Introduction:** Abnormal uterine bleeding, during perimenopause and postmenopausal bleeding, has a prevalence of up to 35% and 11% respectively. Patients, at these stages of their lives, consult for bleeding very often facing anemia, pelvic pain, sexual abstinence, social and

---

\* Profesor titular de Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada y Universidad de Boyacá. Correo electrónico: luerpe74@gmail.com

professional fears of malignant gynecological diseases, profoundly altering the “*quality of live*”. That is why doctors must be well prepared to treat them, in a timely manner from bleeding, in external consultation or in emergency rooms.

**Objective:** To review the causes of perimenopausal and postmenopausal abnormal uterine bleeding and to group them into a coherent classification, in order to facilitate their approach and management, in their chronic and urgent forms of presentation.

**Material and methods:** Literature review of the last 10 years, from January 2010 to June 2020, in English and Spanish languages, in textbooks, PubMed, Ovid, Clinical Guides and Cochrane library.

**Results and conclusions:** Currently, we have good methods to diagnose the causes of abnormal perimenopausal and postmenopausal bleeding; and also, different treatment options for each patient, in particular. The causes are mostly benign, there is only a 10% risk of endometrial cancer. Grouped in a coherent classification they allow an easy and practical approach, to the best medical-surgical treatment possibilities, in its two forms of presentation: chronic and urgent.

**Keywords:** abnormal uterine bleeding, perimenopausal abnormal uterine bleeding, postmenopausal uterine bleeding, severe uterine bleeding, endometrial hyperplasia, endometrial cancer.

## Introducción

El grupo que estudia las etapas de envejecimiento (STRAW+10) ha definido a la transición menopáusica como la etapa intermedia, en la vida de la mujer, que une la etapa reproductiva con la etapa **posmenopáusica**.

**La perimenopausia** acompaña a la **transición menopáusica** hasta la menopausia y continúa por un año más, hasta que la amenorrea de 12 meses permita la confirmación retrospectiva de esa última menstruación. Mientras en la adolescencia la mujer adquiere la capacidad reproductiva, en la perimenopausia la pierde por completo, como una imagen en espejo, quedando en amenorrea secundaria hipergonadotrópica hipoestrogénica irreversible de causa natural.

Durante la peri y posmenopausia, los profundos cambios endocrinos producen en la mujer signos y síntomas reveladores, entre los que sobresalen: alteración de los ciclos menstruales hasta la amenorrea, estrés, depresión, trastornos del sueño, síntomas vasomotores, disminución de la libido, problemas genitourinarios y hemorragia uterina anormal (HUA):<sup>2</sup>

**a. La HUA perimenopáusica** es causada por alteraciones en la frecuencia, la varia-

ción, la duración y el volumen del fluido menstrual. Prevalencia de 30 a 35%.

**b. La HUA posmenopáusica** es cualquier hemorragia uterina ocurrida después de un año de la última menstruación, en ausencia de terapia hormonal. Prevalencia 4 a 11%.

Las hemorragias uterinas anormales, en estas etapas de la vida de la mujer, ocupan desde un 50 hasta un 70% de la consulta<sup>3</sup>, enfrentando al clínico a descartar cáncer endometrial, a pesar de que en la mayoría de las veces el sangrado proviene de una fuente benigna. Por su parte, las pacientes, quienes ya están sufriendo el síndrome climatérico, tienen que adicionarle anemia y dolor pélvico, abstinencia sexual, alteraciones en sus compromisos familiares y profesionales, y temores de sufrir enfermedades ginecológicas malignas; condiciones que, por supuesto, alteran la «*calidad de vida*».<sup>4</sup> Es por ello que los médicos debemos estar actualizados para su manejo adecuado y oportuno.

## Metodología

Este artículo es una revisión narrativa, con el **objetivo** de revisar las causas de la hemorragia uterina anormal perimenopáusica y posmeno-

páusica, agrupándolas dentro de una clasificación coherente a fin de enfocar su manejo. Para ello, **se revisó la literatura médica** de los últimos 10 años, en libros de texto, PubMed, Ovid, Clinical guidelines y Cochrane library, desde enero del 2010 hasta junio del 2020, en idiomas español e inglés, teniendo en cuenta las palabras clave. Finalmente se seleccionó un libro de texto del 2015, con artículos pertinentes, y 60 de 71 artículos encontrados en la búsqueda. **Resultó** suficiente información para actualizar cada una de las causas, tanto de HUA perimenopáusica, como de hemorragia posmenopáusica; y para agruparlas integralmente en una clasificación coherente con el fin de enfocarlas y manejarlas en forma comprensible, fácil y práctica: en consulta externa o en urgencias.

## Fisiopatología

Durante la **perimenopausia** se acentúan las manifestaciones de decadencia continua de la capacidad reproductiva, iniciadas generalmente en mujeres normales después de los 35 años de edad, con presencia de ciclos menstruales anormales y alteraciones endocrinas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO).<sup>4</sup>

La **perimenopausia** tiene dos subetapas:

1. La **temprana** (con duración variable), en la que los *ciclos menstruales se tornan largos* (de más de 7 días); descienden notoriamente la reserva ovárica, la HAM, la inhibina B y los estrógenos; y los niveles de FSH se sitúan entre 10 y 25 mUI/ml.
2. La **tardía** (con duración de 2 a 4 años), cuando los ciclos menstruales son cada vez más largos (de más de 60 días); descienden aún más la reserva ovárica, la HAM, la inhibina B y los estrógenos; con FSH mayor de 25 mUI/ml; para terminar finalmente con amenorrea mayor de un año, con FSH mayor de 40 mU/ml; amenorrea que nos permite clínicamente afirmar que la última menstruación fue la menopausia.

Es evidente que la HUA perimenopáusica es causada por las alteraciones del ovario y del eje HHO mencionadas, las cuales producen CM anormales con menstruaciones anormales, don-

de el endometrio cada vez prolifera menos hasta llegar a la atrofia en la perimenopausia tardía y durante la posmenopausia, ocasionando angiogénesis aberrante con vasos que sangran con facilidad. Pero, además, la HUA es secundaria a desórdenes no estructurales del útero (iatrogenias, coagulopatías y otros problemas endometriales), así como a desórdenes estructurales (pólipos, adenomiosis, leiomiomatosis, hiperplasia o cáncer endometrial).

## Causas y enfoque del manejo

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha integrado las causas de la HUA, durante la edad reproductiva (de no embarazadas) que también incluye la mayor parte de la perimenopausia, en su sistema de clasificación PALM-COEIN<sup>5</sup> (figura 1). Igualmente, en la actualidad, se utiliza la terminología FIGO referente al ciclo menstrual:<sup>6</sup>

- a. Longitud: *normales* ( $31 \pm 7$  días), frecuentes o cortos (menos de 24 días), infrecuentes o largos (más de 38 días) y amenorrea (más de 3 meses).
- b. Duración de la menstruación: *normal* hasta 8 días y prolongada por más 8 días
- c. Volumen de la hemorragia: determinado por la paciente como normal, *escaso* o *abundante*.
- d. Sangrados intermenstruales: al comienzo, intermedios o al final.

En cuanto a la HUA posmenopáusica, al revisar cuidadosamente sus causas, se nota que son las mismas que las de la perimenopausia, aunque con diferentes prevalencias. Igualmente, los enfoques de la hemorragia posmenopáusica enfatizan la búsqueda del cáncer endometrial; pero también debe hacerse en la perimenopausia, donde el cáncer endometrial también causa HUA<sup>7-10</sup>. Por consiguiente, se pueden agrupar las causas PALM-COEIN con las posmenopáusicas, en una tabla que diferencie sus compromisos porcentuales (tabla 1).

**Historia clínica y examen físico:** Una vez que se descarte embarazo (en premenopáusicas), se indagan cuidadosamente antecedentes familiares, patológicos, gineco-obstétricos, sexuales,

<b>PALM</b> 	<b>COEIN</b> 
<b>P</b> ólipo <b>A</b> denomiosis <b>L</b> eiomiomatosis <b>M</b> alignas & Hiperplasia	<b>C</b> oagulopatías <b>O</b> vulación disfuncional o anovulación <b>E</b> ndometriales <b>I</b> atrogénicas <b>N</b> o clasificadas, aún

**Figura 1.** Hemorragia uterina anormal perimenopáusica. Clasificación etiológica FIGO, en edad reproductiva. FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. Reformada de Referencia 4.

**Tabla 1.** Causas de la hemorragia uterina anormal perimenopáusica y posmenopáusica.

<b>Causas</b>	<b>Perimenopáusicas %</b>	<b>Postmenopáusicas %</b>
<b>Polipo</b>	<b>3- 3.40</b>	<b>7 - 10</b>
<b>Adenomiosis</b>	<b>8- 20</b>	<b>11.2</b>
<b>Leiomiomatosis</b>	<b>25 - 50</b>	<b>10</b>
<b>M-Hiperplasia endometrial</b>	<b>10 - 23.86</b>	<b>5 - 19.35</b>
<b>M-Cáncer endometrial</b>	<b>4.4 - 10.0</b>	<b>4.9 – 11.5</b>
<b>Coagulopatías</b>	<b>6.3</b>	<b>9 - 18</b>
<b>Ovulación disfuncional, anovulación</b>	<b>20.5 - 37.7</b>	<b>0</b>
<b>Endometriales (endometritis crónica)</b>	<b>4.8 (5.6)</b>	<b>(6.45)</b>
<b>Iatrogenias (TH, tamoxifeno, etc)</b>	<b>5.3 - 7</b>	<b>15 - 25</b>
<b>N (Atrofia endometrial)</b>	<b>2.27</b>	<b>25 - 80</b>

Autoría propia de referencias 6 a 12 y 53.

alteraciones genitourinarias y posibles causas de hemorragias vulvo-vaginales, cervicales, urinarias y colorrectales.

En el examen físico se deben buscar signos de anemia, traumas genitourinarios, masas

pélvicas, Petequias, hirsutismo, obesidad (IMC) y lesiones extrauterinas causantes de hemorragia. Se debe practicar una revisión uretral (carúncula, prolapso), vulvar (lesiones malignas), rectal (varices, fisuras) y cervical (cervicitis, cáncer). Y hay que realizar una adecuada palpa-

ción bimanual de la pelvis para determinar normalidad o anomalías de útero y anexos.<sup>11</sup>

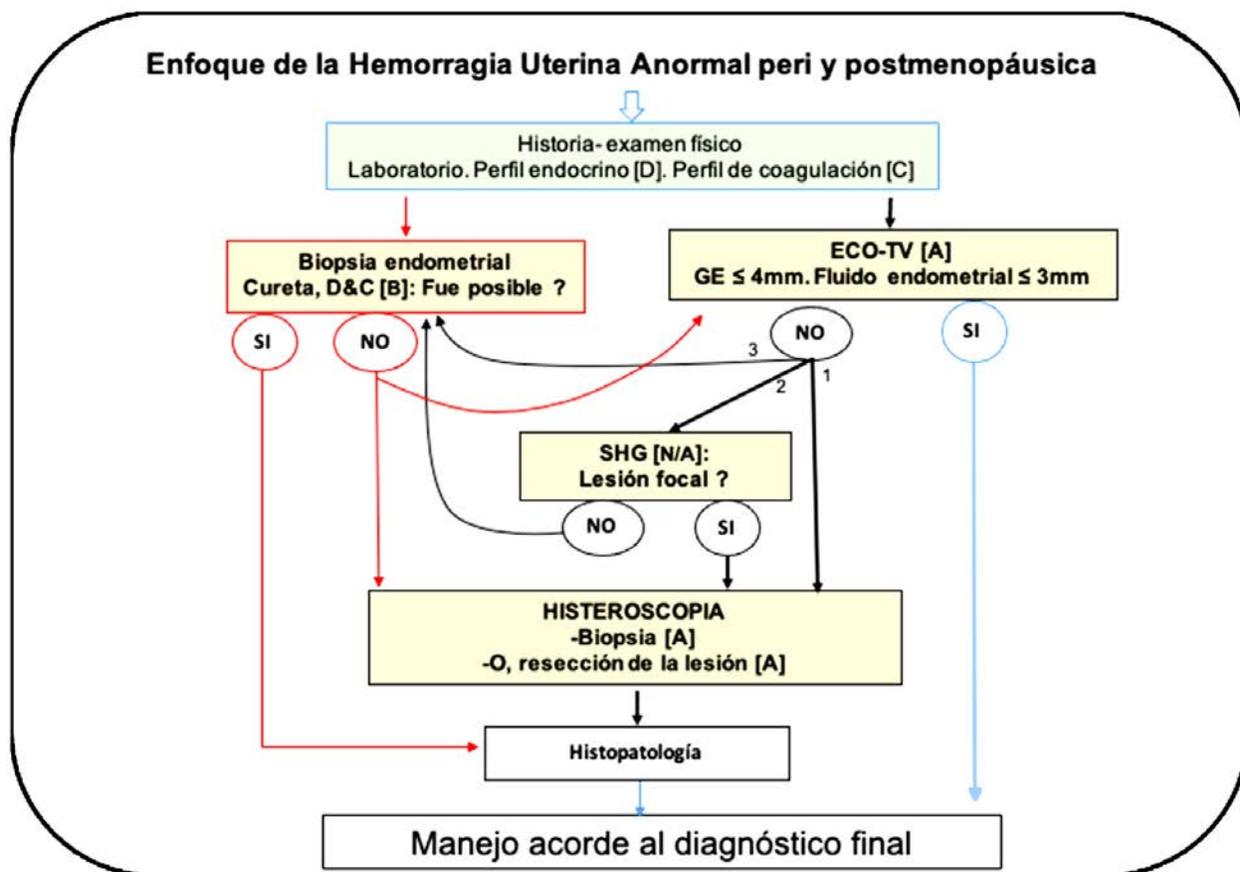
**Laboratorio:** Solicitar  $\beta$ -hCG (si la mujer es premenopáusica), cuadro hemático completo y hierro. Perfil hematológico si se sospechan coagulopatías (PT, PTTa, fibrinógeno, tiempo trombina) [C]. Perfil endocrino (LH, FSH, PRL, TSH, y andrógenos si hay hirsutismo) [D].

Hay que tener en cuenta que se debe descartar hiperplasia y cáncer endometrial, con estudio histopatológico del endometrio, en toda perimenopáusica y posmenopáusica con HUA.<sup>12</sup> Por tal razón, y dependiendo de los recursos, los costos, la experiencia y la aceptación por parte de la paciente, se puede iniciar esa investigación con biopsia endometrial oficial o anteponiendo la ecografía transvaginal (ECO-TV), como se indica en la figura 2.

**ECO-TV:** Es un recurso disponible casi en todas partes. Divide las causas de la HUA en estructural y no estructural con alta sensibilidad (S: 80-89,7% y E: 13,8-98,7%) [A]; y lo más importante: el grosor endometrial (GE) en paciente peri o posmenopáusica con HUA debe ser **menor a 4 mm** (S: 60-92% y E: 62-93%); de tal manera que si es mayor que 4 mm, implica riesgo de hiperplasia o carcinoma endometrial, como se verá adelante.<sup>13-15</sup>

**ECO-Doppler:** Da iguales resultados a la ECO-TV; sin embargo, un metaanálisis con 9000 pacientes demostró su utilidad al medir el GE con exactitud y es mejor que la CO-TV para el diagnóstico de la adenomiosis.<sup>16</sup>

**Sonohisterografía (SHG):** Es el método ideal para detectar lesiones focales endometriales, incluidos hiperplasia, pólipos y miomas



**Figura 2.** Enfoque de la Hemorragia Uterina Anormal peri y posmenopáusica.

D&C, dilatación y curetaje; ECO-TV, ecografía transvaginal; GE, grosor endometrial; SHG, sonohisterografía; [ ], categorías de recomendación. Flechas rojas iniciando con biopsia; flechas negras iniciando con ECO-TV. Autoría propia, referencias 4-12.

submucosos, sospechados en la ECO-TV, con sensibilidad de 88 a 99%, especificidad de 72 a 95%, VPP 80 a 92% y VPN de 75 a 96%.<sup>17</sup>

**Biopsia endometrial:** A toda paciente perimenopáusicas o posmenopáusicas con HUA se le debe realizar biopsia endometrial, a partir de los 45 años de edad, o antes si presenta factores de riesgo adicionales, con el fin de descartar malignidad. Se puede tomar como primera intervención diagnóstica o posterior a que la ECO-TV muestre **GE > 4 mm** (tabla 2). Sin embargo, la biopsia ofical o a ciegas tiene sensibilidad solo de 49 a 62%, y muchos estudios han demostrado, cuando el cáncer compromete menos del 50% de la superficie endometrial o hay solo lesiones focales, que las biopsias a ciegas con curetas (Pipelle, Vabras), con dilatación y curetaje (D&C) o con lavado-aspiración pueden resultar normales, al tomar muestras solamente del tejido sano. A veces, tampoco es posible realizarlas por estenosis cervical. En consecuencia, y como hay 10% de fallas, por inadecuada toma de la muestra, es mejor hacer la biopsia con guía histeroscópica.<sup>18</sup>

**Histeroscopia-biopsia:** Es sin duda la mejor alternativa para guiar la toma de la biopsia endometrial. Tiene sensibilidad del 94% y especificidad de 89% para detectar anomalías intracavitarias<sup>19-21</sup>. También, con histeroscopia es posible retirar la lesión causante de la hemorragia. Desafortunadamente esta herramienta no está disponible en todas partes.

**Otras:** La RN, inicialmente, es excepcionalmente necesaria. La mamografía se solicita paralelamente al estudio de las hemorragias, como tamizaje a partir de los 50 años o antes si hay riesgos.<sup>22</sup>

### Manejo de las hemorragias

El enfoque propuesto (figura 2) conduce al diagnóstico etiológico de la HUA. Para cualquier causa, actualmente, se cuenta con muchas alternativas para poder aplicarlas en forma individualizada. En primer lugar, a todas las pacientes se les debe estimular a adoptar hábitos de vida saludable; y, a cada una en particular, acorde a la causa de la HUA, se le selecciona el mejor tratamiento médico y/o quirúrgico disponible (tabla 2):

**Tabla 2.** Manejo no urgente de la hemorragia perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Dosis	Efect. %	Contraindicaciones principales
<b>ACOS</b>	Suprimen eje HHO	Ciclos 1 tb/día x 21	43 - 69	Trombosis venosa profunda, ECV, CA seno.
<b>A. Tranexámico</b>	Antifibrinolítico	1gr c/6-8h x 5 días en HUA	34 - 59	Gastrointestinales, trombo embolismo
<b>A. Mefenámico</b>	inhibe ciclooxigenasa	500 mg c/8h	30 - 50	Gastrointestinales, coagulopatías
<b>MXP y NETA orales</b>	Inhiben eje HHO	MXP 10 mg/d 5-25 ciclo. NETA 5mg/d 5-25 ciclo.	70 - 80	Acné, hirsutismo (NETA)
<b>MXP-Depot</b>	Fuerte inhibidora HHO	150 mg IM c/3 meses	50 - 90	Baja densidad ósea, osteoporosis
<b>GnRHa (Leupr.)</b>	Hipogonadismo profundo	11.5 mg IM c/3 meses	85 - 90	Osteoporosis
<b>Ulipristal ?</b>	SPRM	5 -10 mg oral/día x 3 meses	± 70	Hepatopatías, asma grave
<b>Vilaprisan</b>	SPRM	2 mg oral día X 3 meses	± 70	Gastrointestinales, cefalea
<b>DIU-LNG</b>	Anti proliferativo endom.	Libera LNG 20 µg/día	71 - 95	Dolor pélvico, EPI, distorsión endom.
<b>Ablación</b>	Resección endometrio	-	71 - 95	Posible bajo anestesia local
<b>Histerectomía</b>	-	-	100	Deseos de embarazo

ACOS, anticonceptivos orales combinados; HHO; hipotálamo-hipófisis-ovario; MXP, medroxiprogesterona; NETA, acetato de norestisterona; Leupr, leuprolide; SPRM, modular selectivo de receptores de progesterona; endom, endometrio; DIU-LNG, dispositivo intrauterino levonorgestrel. Propia autoría de referencia 27 a 49.

1. Expectante, algunas veces.
2. Tratamientos médicos no hormonales:
  - a. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
  - b. Ácido tranexámico.
3. Tratamientos médicos hormonales:
  - a. Progestágenos cíclicos o de acción prolongada.
  - b. Anticonceptivos orales combinados (ACOS).
  - c. Análogos de GnRH (GnRHa).
  - d. Moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM): ulipristal, vilaprisan.
4. Dispositivo cargado con levonorgestrel (DIU-LNG).
5. Ablación endometrial.
6. Embolización arterial uterina.
7. Histerectomía.

No obstante, y acorde a guías de manejo, es prudente tratar todas las hemorragias perimenopáusicas y posmenopáusicas: primero, con medicamentos o DIU-LNG; entre otras cosas, porque las estructurales como leiomiomatosis y adenomiosis se pueden llevar con medicamentos a empatar con la menopausia, en su tratamiento natural, para en adelante seguir las en forma expectante; y, con procedimientos quirúrgicos, en segundo lugar.<sup>23-25</sup>

**Adopción de hábitos de vida saludable.** Se deben recomendar a todas las pacientes. Así, se disminuyen los síntomas climatéricos, los efectos adversos de la terapia hormonal y otros medicamentos, la obesidad, la enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes II, la hipertensión arterial, el cáncer mamario, la osteoporosis, y las alteraciones psicológicas, sexuales y sociales:<sup>26</sup>

- a. **Dieta** sin grasas, rica en omega 3, con ácidos grasos esenciales poliinsaturados EPA y DHA (nueces, atún, sierra, bonito, salmón, sardinas), carnes blancas, frutas, verduras, cacao, calcio, agua y cereales ricos en fibra. Vitamina D, si la 25OH-D está baja en sangre.

- b. **Ejercicio físico** tipo aeróbico moderado, 30 min/día 3 veces por semana, para mantener el índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 25 y el perímetro abdominal menor de 88 cm; y para bajar citoquinas inflamatorias, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ .
- c. **Ejercicios mentales y relajación espiritual** para mantener la función cognitiva y manejar el estrés.
- d. **Evitar** cigarrillo, bebidas calientes y alcohol, conocidos disparadores de los síntomas vasomotores.

Para un enfoque práctico, en este artículo se revisan primero las causas de la HUA (tabla 1), siguiendo la clasificación PALM-COEIN. Se mostrarán, en cada causa, sus aspectos básicos, sugiriendo los medicamentos y los procedimientos quirúrgicos, manejados desde consulta externa (tabla 2). Y, al final, se verá el manejo urgente de las hemorragias severas (tabla 3).

## 1. Pólipo endometrial

El pólipo endometrial es un sobrecrecimiento hiperplásico local de estroma y glándulas endometriales alrededor de un núcleo vascular que se proyecta hacia la cavidad uterina. Es generalmente benigno, digitiforme, pediculado, sésil, simple o múltiple, con tamaños de milímetros a centímetros llenando la cavidad uterina.<sup>27</sup>

**Fisiopatología:** El hiperestrogenismo produce angiogénesis con aumento de metaloproteínas de matriz tisular y ciclooxigenasa, generando vasos frágiles e irregulares que se rompen y sangran.

**Diagnóstico:** Se hace con ECO-TV y se confirma con SHG.

**Tratamiento:** Cualquier medicamento oral o parenteral (tabla 3). Resección por histeroscopia, en caso necesario. El legrado uterino no es tan seguro.

## 2. Adenomiosis

Es la penetración progresiva del endometrio en el miometrio con proliferación e hipertrofia del músculo liso que lo rodea. Generalmente es

**Tabla 3.** Tratamiento urgente de la hemorragia perimenopáusica y posmenopáusica abundante.

Intervención	Dosis	Consideraciones
Hemo - transfusión	Glóbulos rojos empaquetados	Si Hb < 7g/dL
Estrógenos conjugados	25 mg IV c/4-6 hrs x 24 hrs	Si no hay contraindicaciones Sin sospecha hiperplasia endometrial
AMP oral	20 mg c/8hrs x 7días	Si no hay contraindicaciones Con sospecha de hiperplasia endometrial
AMP-depot	150 mg IM	Cuando no es posible la oral Con sospecha de hiperplasia endometrial
ACO	1 tab c/8hrs x 7 días, continuando 1 /día	Si no hay contraindicaciones
Ácido tranexámico	10 mg/K IV (sin pasar de 600 mg) c/8 horas x 5 días	Si no hay contraindicaciones
Legrado biopsia	-	Si Hto < 30
Taponamiento de cavidad uterina	Bolón Bakri o mecha de gasa	Ocasionalmente
Ablación endometrial, Embolización arterial, Histerectomía	-----	Muy ocasionalmente

HUA, hemorragia uterina anormal; AMP, medroxiprogesterona. Autoría propia de referencias.<sup>59-62</sup>

difusa pero también focal como adenomioma. Afecta al 10 a 75% de mujeres y produce hemorragia en el 20 y 11% de perimenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente<sup>28</sup>.

**Diagnóstico:** La ECO-TV (doppler color y 2D), bien realizada, permite observar:

- Asimetría de paredes miometriales.
- Quistes miometriales.
- Islas hiperecoicas.
- Sombreados en abanico.
- Botones o líneas hiperecoicas subendometriales.
- Presencia de vasos translesionales.
- Zonas irregulares de unión endometrio-miometrio.
- Zonas interrumpidas de unión endometrio-miometrio.

No obstante, a veces hay dudas diagnósticas y se hace necesaria la RNM, como método más preciso.

Tratamiento:

- Acetato de medroxiprogesterona (AMP) 150 mg IM, cada 1 a 3 meses.

b. DIU-LNG o análogos de la GnRH (GnRHa).

c. Histerectomía, cuando la paciente está lejos de la menopausia.

### 3. Leiomiomatosis

La leiomiomatosis tiene una prevalencia entre 40 y 70% de mujeres caucásicas y hasta en el 80% de afroamericanas<sup>29</sup>. No obstante, solo causa hemorragia anormal en el 20 a 50% de perimenopáusicas y en el 10% de posmenopáusicas, respectivamente. Sucede cuando son leiomiomas tipos 0-1-2-3 e híbridos que hacen contacto con el endometrio (figura 3).

**Fisiopatología:** Los miomas se desarrollan a partir de la expansión clonal de un miocito junto con abundante matriz extracelular. Es una patología fundamentalmente estrógeno y progestágeno dependiente, dado que sus receptores son abundantes en comparación con el tejido miometrial sano, y su crecimiento decae con la menopausia.<sup>30</sup> Sin embargo, el estímulo de crecimiento miomatoso es multifactorial, semejando un tejido de cicatrización con remodelación, fibrosis e inflamación, comandado por citoquinas e integrinas que controlan factores de proliferación celular, en miocitos con

0	Pediculado intracavitario	
1	> 50 % intracavitario	
2	> 50% intramural	
3	En contacto con endometrio. 100% intramural	
4	Intramural	
5	Subseroso > 50% intramural	
6	Subseroso < 50% intramural	
7	Subseroso pediculado	
2-5	Híbridos	
8	Otros: cervical, parásito intracavitario	

**Figura 3.** Clasificación FIGO de la leiomiomatosis uterina.  
FIGO: Federación Internacional Gin/Obst. Propia autoría modificado de referencia 4.

frecuentes alteraciones genéticas (traslocaciones, inversiones). La hipoxia es significativa en el tejido miomatoso en relación con el normal, especialmente en los miomas submucosos y el endometrio subyacente, como consecuencia de la neovascularización emergente con inflamación asociada y expresión de factores de crecimiento (Ang-2, VEGF, EGF, FGF y TGF- $\beta$ ), dando como resultado angiogénesis aberrante, rupturas y hemorragias.

**Diagnóstico.** Clínico, ECO-TV, SHG e histeroscopia.

#### Tratamiento:

Opciones con medicamentos para disminuir la HUA y el tamaño de los leiomiomas. Recomendados para disminuir el tamaño de los miomas antes de procedimientos quirúrgicos o para empatar con la menopausia, dado el hipuestrogenismo resultante que los va atrofiando paulatinamente:

- a. **GnRHa:** Bloquean las gonadotropinas ocasionando amenorrea hipogonadotrópica-hipoestrogénica<sup>30</sup>. Una ampolla IM de 11,25 mg en tres meses reduce la HUA

en el 85 a 90% de las veces y el volumen uterino en el 47%. Cuando se administra por más de tres meses es necesario agregar tibolona para manejo de los síntomas vasomotores resultantes del hipuestrogenismo (*ad-back*).

- b. **Ulipristal:** Es un SPRM oral, con efectos antiproliferativos, antifibróticos y proapoptóticos sobre las células de los leiomiomas. Reduce el tamaño de miomas y HUA casi igual que los GnRHa y aparentemente con menores efectos colaterales.<sup>31</sup> Sin embargo, se reportaron casos de daños hepáticos severos que requirieron trasplante, por lo cual la FDA en 2018 rechazó su uso<sup>32</sup>. No obstante, estudios recientes lo siguen aconsejando en mujeres sin riesgo, realizando monitoreo de la función hepática antes y cada tres meses durante el tratamiento.<sup>33,34</sup> Pero, en marzo del 2020, se informó otro caso de daño hepático severo relacionado con el ulipristal que requirió trasplante, por lo que su uso actual es cuestionado.<sup>35</sup>

- c. **Vilaprisan:** Es otro SPRM oral emergiendo como un tratamiento prometedor, dado que 1 mg día por 3 meses tiene efectos parecidos a los GnRHa y al ulipristal, acorde a un estudio multicéntrico en 12 países, con 309 pacientes, y pocos efectos colaterales.<sup>36</sup>

Medicamentos para disminuir la HUA sin efecto en el volumen de los leiomiomas, para casos leves:<sup>29,30</sup>

- a. **DIU-LNG:** Libera levonorgestrel 20 mcg/día durante 5 años. Este progestágeno disminuye la HUA, pero solamente se puede aplicar en caso de leiomiomas tipos 3 o híbridos que no distorsionen la cavidad uterina.
- b. **Ácido tranexámico:** Es un antifibrinolítico inhibidor de los receptores de lisina en el plasminógeno, así previene la degradación de la fibrina y estabiliza funcionalmente la formación de coágulos. Se debe utilizar como monoterapia para no aumentar riesgos de tromboembolismo (tabla 3).
- c. **ACOS:** Seleccionar el que más se ajuste al perfil de cada paciente. Se formulan 1-2 tabletas los primeros días del sangrado, para continuar una cada día hasta terminar la caja.
- d. **AINES:** Ácido mefenámico, en casos muy leves, 500 mg cada 6 horas los días del sangrado.<sup>30</sup>

#### Procedimientos quirúrgicos:

- a. **Miomectomías por histeroscopia:** Útiles para reseca miomas submucosos tipos 0 y 1 menores de 5 cm y tipo 2 menores de 2 cm; aunque son posibles en casos tipo 2 mayores de 2 cm, realizan varios tiempos quirúrgicos, haciendo manejo previo con GnRHa y ECO-TV tras operatoria.<sup>37</sup>
- b. **Miomectomías por laparoscopia, cirugía robótica o laparotomía:** Poco recomendadas cuando, a esta edad, ya no hay deseos de embarazos. Se justificarían solo para reseca miomas híbridos productores de hemorragia, pero en estos casos es me-

jor el tratamiento médico para empatar con la menopausia, el tratamiento natural. Como las miomectomías por laparoscopia o cirugía robótica necesitan morcelación de los miomas, la Administración de Comidas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha recomendado que los tejidos resultantes sean empaquetados cuidadosamente en bolsas intraperitoneales para ser extraídos evitando diseminación de tejido miomatoso y complicaciones posteriores de miomatosis parasitaria o leiomiomatosis intraperitoneal diseminada<sup>38</sup>.

- c. **Embolización arterial uterina:** Indicada en pacientes perimenopáusicas no aptas para cirugía.<sup>39</sup> Se deben seleccionar bien las pacientes para minimizar los riesgos de dolor isquémico persistente y tromboembolismo.<sup>40</sup>
- d. **Histerectomía:** Se puede realizar por laparoscopia, laparotomía o vaginalmente, como último recurso.

#### 4. Malignas: hiperplasia y cáncer endometrial

**Hiperplasia endometrial:** Esta se sospecha en pacientes con menarquia temprana y menopausia tardía, nulíparas, expuestas crónicamente a estrógenos sin oposición con progestágenos, obesidad, diabetes, anovulación crónica (síndrome del ovario poliquístico, SOP), infertilidad, y presencia de células glandulares atípicas en la citología. Causa hemorragia anormal en la perimenopausia 10 a 24 % y en la posmenopausia 5 a 19% (tabla 1). Sin tratamiento puede progresar a cáncer endometrial, así:

- a. sin atipias y simple 1%,  
b. sin atipias y compleja 3%,  
c. con atipias y simple 8%,  
d. con atipias y compleja 29%.<sup>3</sup>

Un metaanálisis de 65 artículos mostró que el riesgo de cáncer de endometrio por hiperplasia sin atipias fue del 0,33 (IC del 95% 0,23-0,48%, n a 29 059; 97 casos); y de hiperplasia con atípicas 1,31 (95% CI 0,96-1,80, n a 15 772; 207 casos). También se notó que el riesgo de cáncer es menor si la hemorragia es abundante (0,11%, IC 95% 0,04-0,32%, n a 8352; 9 casos)

vs. (0,52%, 95% IC 0,23-1,16%, n a 3109; 14 casos).<sup>41</sup>

**Carcinoma endometrial:** Este carcinoma ocasiona  $\pm$  8% y  $\pm$  10% de hemorragias perimenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente.<sup>12</sup> Sin embargo, a lo largo de la vida, se diagnostican 10% en la premenopausia y 90% a lo largo de la posmenopausia. En EUA es el cuarto cáncer en mujeres, después del de seno, pulmón y colorrectal, en dos formas de presentación: tipo 1 (90%), relacionado con hiperplasia endometrial y exposición a estrógenos, y tipo 2 (10%) seroso o de células claras no relacionadas con la exposición a estrógenos, pero de pronóstico relativamente pobre.<sup>42</sup> Los riesgos de cáncer endometrial son los siguientes:

- a. Hiperplasia endometrial, con todos los riesgos de esta.
- b. Edad, directamente relacionado. El riesgo por 100.000 mujeres es de 2,8 entre los 30 y 34 años; 6,1 entre los 35 y 39 años; y 36,5 entre los 40 y 49 años; y 8/100.000 cada año después de los 50.<sup>43</sup>
- c. Terapia hormonal: Si es solo con estrógenos, OR de 2,42; y si es combinada cíclica, 1,63.<sup>44</sup>
- d. Tamoxifeno. Es un modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) con efectos antiestrogénicos en seno y estrogénicos en endometrio. Las usuarias en manejo por carcinoma de seno tienen 10% de riesgo, incrementado 3 a 6 veces por exposición mayor a 5 años.<sup>45</sup>
- e. Genéticos con historia familiar o personal de cáncer colorrectal no polipoide (S. de Lynch), con 42 a 60% de riesgo de sufrirlo a lo largo de la vida.

#### **Diagnóstico de malignidad:**

- a. Se sospecha en pacientes con hemorragia anormal, GE > 4 mm, y factores de riesgo.
- b. El GE > 4 mm en perimenopáusicas y posmenopáusicas es actualmente el umbral determinado. Un análisis de varios metaanálisis sobre GE realizado por Monro<sup>12</sup> muestra que el GE < 3 mm tiene

0,4% de probabilidad de cáncer endometrial; el GE < 4 mm 1,2%; y el GE < 5 mm 4,0%; sin embargo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés) definió que se debe dejar el umbral de **GE 4 mm** al tener un valor predictivo negativo superior al 99% para el cáncer de endometrio.<sup>46</sup>

- c. La biopsia endometrial se puede tomar oficalmente, aun sin estudio ecográfico en pacientes con HUA y GE > 4 mm. Pero a veces no se puede realizar por estenosis cervical y, además, como se explicó en el enfoque de manejo de las hemorragias, cuando la biopsia es tomada a ciegas con cualquier tipo de cureta, con D&C o por aspiración, falla en  $\pm$  10% de las veces.
- d. La biopsia con guía histeroscópica es el mejor método para tomar la muestra observando y tomando la porción endometrial sospechosa para hacer el diagnóstico histopatológico, con sensibilidad de 96% y especificidad de 100%.

#### **Tratamiento de la hiperplasia<sup>47,48</sup>**

- a. Hiperplasia *simple sin atipias*: AMP oral 10 mg/día (5-25 días mes) o DIU-LNG, y controles posteriores.
- b. Hiperplasia *compleja sin atipias*: AMP 20 mg/día, acetato de megestrol 40 mg/día o histerectomía, si varios riesgos.
- c. *Hiperplasia con atipias* y premenopáusicas: altas dosis de progestinas o histerectomía.
- d. *Hiperplasia con atipias* y posmenopáusica: histerectomía con oforectomía bilateral por los riesgos de metástasis ováricas y cáncer de mama futuros.

**Tratamiento del cáncer endometrial:** Se debe remitir a oncología ginecológica para manejo apropiado.

## **5. Coagulopatías**

**Enfermedad de Von Willebrand:** La hemorragia por coagulopatías es poco frecuente en perimenopausia (0,3%) y en posmenopausia (8%). El factor de Von Willebrand (vWF) favorece la agregación plaquetaria a las paredes

vasculares lesionadas a través de la glicoproteína IB y transporta el factor VIII. Hay tres tipos de alteraciones:

- a. Tipo I, disminución leve o moderada del vWF (80%).
- b. Tipo II, disminución cualitativa.
- c. Tipo III, disminución severa o total del cWF.

**Diagnóstico:** Sospecha clínica, PTTa, cofactor de ristocetina y estudio genético del vWF.

**Tratamiento:** Ácido tranexámico y desmopresina en spray nasal por 2 a 3 días durante la menstruación (tablas 5 y 6). En casos graves y en cirugía: desmopresina (0,3 pg/kg en 50 cc de SS 0,9% en infusión lenta), ácido tranexámico (10 mg/kg inicial, seguido de 1 mg/kg/hora) y a veces concentrados del FVIII/vWF.<sup>49</sup>

**Otras anomalías de coagulación y HUA:** Déficit de factores XI, IX (hemofilia B) y VII (hemofilia A) y disfunciones plaquetarias, las más comunes.

## 6. Ovulación disfuncional o anovulación

Es la más frecuente en la perimenopausia (tabla 1), y obviamente no hay en la posmenopausia. Todas las alteraciones del eje HHO, en su camino involutivo, terminan en anovulación, primero por falta de progesterona y después por falta de estrógenos, alterando los mecanismos hemostáticos endometriales y produciendo sangrados irregulares; y con el hipoestrogenismo se llega a la atrofia endometrial con leve capa funcional expuesta a vasos aberrantes que sangran. También pueden confluír causas tiroideas y suprarrenales.

**Diagnóstico:** Sospecha clínica y perfil endocrino consecuente: FSH, TSH, PRL, por lo menos.

### Tratamiento:

Existen varias posibilidades, médicas y quirúrgicas, para tomarlas progresivamente acordes a cada paciente y la severidad de la HUA (tabla 3):

- a. AINES: Recomendados en pacientes con riesgos a los ACOS y progestágenos.<sup>50</sup>

- b. Progestágenos: Los progestágenos se recomiendan ante la sospecha de hiperplasia.<sup>51</sup> Son más recomendados los orales.

- c. ACOS: Los anticonceptivos orales combinados regulan los ciclos menstruales, tratan la HUA y evitan riesgos de embarazo. Cuando no es necesaria la anticoncepción, una terapia hormonal cíclica con estradiol (1mg) más didrogesterona funciona bien y de paso trata los síntomas vasomotores si los tiene.<sup>10</sup>

- d. Ácido tranexámico: Es un antifibrinolítico igualmente efectivo a los ACOS, pero con menos contraindicaciones.<sup>50,51</sup> Se deben cuidar riesgos tromboembólicos, usándolo como monoterapia oral los primeros 3 a 5 días del sangrado (tabla 3).

- e. DIU-LNG: Libera 20 µg/día de levonorgestrel por 5 años. Reduce la HUA en el 71 a 95% de las veces. Desde los 6 meses produce atrofia endometrial y amenorrea en el 33% de las pacientes. Las contraindicaciones incluyen cáncer de mama, anomalía uterina que distorsiona la cavidad, infección pélvica o cervical aguda, y cirrosis grave o cáncer de hígado.<sup>52</sup>

- f. Ablación endometrial: Por histeroscopia (láser, roller-ball o resectoscopia) y por procedimientos no histeroscópicos (balones térmicos, crioblación, microondas o radiofrecuencia) con igual efectividad.<sup>53</sup>

- g. Histerectomía: Solo como último recurso y excepcionalmente necesaria. Se puede realizar con técnica laparoscópica, vaginal o abdominal.

## 7. Endometriales

**Posibles causas:** trastorno local de mecanismos hemostáticos, deficiencias de vasoconstrictores como la endotelina 1 y PG-F2β, producción excesiva de activador de plasminógeno, o vasodilatación por prostaglandina E2 y prostaciclina. También se puede incluir aquí la endometritis crónica.<sup>54</sup>

**Diagnóstico:** Exclusión de otras causas de sangrado. En caso de endometritis son necesarios laboratorios acordes incluyendo investigación de gonococo y clamidia.

## Tatamiento:

- a. HUA, como en las disfunciones ovulatorias.
- b. Si hay endometritis crónica: terapia antibiótica de primera línea dirigida por cultivo (cuando este estuvo disponible) o tratamiento empírico con doxiciclina 200 mg/día por dos semanas o bien, levofloxacina más metronidazol 1 gr/día por dos semanas.<sup>55</sup>

## 8. Iatrogénicas

La lista de problemas iatrogénicos causantes de HUA es larga:<sup>50</sup>

- a. Anticoagulantes: warfarina, aspirina, clopidogrel.
- b. Medicamentos que afectan el control neuro-endocrino-psico-inmunológico del ciclo menstrual: (i) fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, serotoninérgicos y fenobarbital; (ii) hormonas esteroideas: estrógenos, progestágenos, andrógenos, glucocorticoides, incluida la terapia hormonal; (iii) otras hormonas: danazol, GnRHa, tamoxifeno, tiroxina.
- c. Citostáticos y antipalúdicos.
- d. El dispositivo intrauterino (DIU) como cuerpo extraño.

**Diagnóstico:** Buena historia clínica.

**Tratamiento:** Retirar la iatrogenia si es posible y tratar la hemorragia con medicamentos.

## 9. No clasificadas

Son hemorragias por causas excepcionales y aun no clasificadas, tales como traumas, malformaciones arteriovenosas, hipertrofia miometrial e istmocele y, desde luego, podrán existir otras en el futuro, para incluirlas aquí. No son reveladas por los métodos de diagnóstico convencionales sino intraoperatoriamente o en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, entre otros.<sup>50</sup> Aquí se puede incluir la atrofia endometrial, dado que es estructural y no está en las PALM.

## 10. Atrofia endometrial

**Diagnóstico:** GE < 2-3mm y biopsia afirmativa.

**Tratamiento:** Estradiol oral o IM, adicionando progesterona oral diez días después, en forma cíclica o continua como terapia hormonal, con seguimiento cuidadoso.<sup>56</sup>

### Manejo urgente de la hemorragia abundante

La HUA aguda se refiere a un episodio de sangrado abundante que, en opinión del médico, requiere una intervención inmediata para prevenir una mayor pérdida de sangre.<sup>57,58</sup> En estos casos se debe proceder a lo siguiente:

- a. Evaluar rápidamente el cuadro clínico para determinar la urgencia del manejo. Grado de anemia e hipovolemia, inestabilidad hemodinámica.
- b. Determinar la etiología más probable del sangrado. Causas extragenitales de la hemorragia. Examen ginecológico lo más completo posible. Simultáneamente solicitar  $\beta$ -HCG en perimenopáusicas, CH, hemoclasificación, perfil de coagulación, hierro, ferritina, TSH, pruebas de función hepática y renal, clamidia y ECO-TV en paciente estable.
- c. Elegir el tratamiento más adecuado:

**Tratamiento:** Médico (tabla 4) y en última instancia quirúrgico. La necesidad de tratamiento quirúrgico se basa en la estabilidad clínica de la paciente, la gravedad del sangrado, las contraindicaciones al manejo médico, la falta de respuesta de la paciente al manejo y la condición médica- subyacente de la paciente. Previamente es necesaria la rápida estabilización hemodinámica: hemotransfusión.<sup>59-62</sup>

- a. **Estrógenos a altas dosis:** Promueven rápida proliferación endometrial para recubrir áreas desprovistas de epitelio, incrementan el fibrinógeno y favorecen la agregación plaquetaria. Recomendados cuando en la ECO-TV hay atrofia endometrial, poco material al realizar la biopsia endometrial y HUA por progestágenos. Se deben continuar con un ciclo de progestágenos orales o ACOS. Contrain-

dicados en tromboembolismo arteriovenoso, enfermedad hepática, trastornos cardiovasculares y cáncer de seno.

- b. **Progestágenos:** Recomendados si la ECO-TV muestra endometrio engrosado o se obtiene mucha materia al realizar la biopsia o el legrado. La medroxiprogesterona oral, cuando es posible, da mejores resultados que en ampollas. Contraindicada en cáncer de mama, tromboembolismo arteriovenoso y enfermedad hepática.
- c. **ACOS:** 2 a 4 tabletas al día por dos semanas, continuando con una al día hasta completar 21 días. Si no hay contraindicaciones, fumadoras, hipertensas, ECV, tromboembolismo, enfermedad hepática.
- d. **Ácido tranexámico:** 10 mg/kg IV (sin pasar de 600 mg) cada 8 horas por 5 días; se debe ser cuidadoso en pacientes con historia de enfermedad tromboembólica.<sup>63</sup>
- e. **Legrado-biopsia:** En pacientes inestables hemodinámicamente, con hematocrito menor de 30. Se quita temporalmente la hemorragia, por lo que se debe continuar con un ciclo de estrógenos-progestágenos o de solo progestágeno acorde a la cantidad de material obtenido, mientras lleguen los resultados del estudio citopatológico.
- f. **Ablación endometrial:** Los equipos de segunda generación (ablación endometrial de globo térmico, ablación endometrial de microondas, ablación hidrotermal, ablación endometrial de radiofrecuencia bipolar, crioterapia endometrial) son de eficacia equivalente para el sangrado abundante, son procedimientos cortos en tiempo y se realizan con más frecuencia bajo anestesia local.<sup>64</sup>
- g. **Taponamiento uterino, embolización arterial uterina o histerectomía:** En última instancia.

## Conclusiones

- 1. El manejo de la HUA en la perimenopausia y la posmenopausia es frecuente motivo en consulta externa y de intervención en salas de urgencias.

- 2. Afortunadamente, la mayoría casos no implican, como causa, neoplasia maligna o condiciones premalignas avanzadas.
- 3. Sus causas se pueden agrupar, aunque separadas, con el acrónimo PALM-COEIN.
- 4. Existen buenos métodos de diagnóstico y diferentes tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, para adoptarlos en forma individualizada, en estas etapas de la vida de la mujer, donde es más prudente iniciar los manejos con medicamentos y, en caso de ser necesario, los quirúrgicos, utilizando los procedimientos menos invasivos, en lo posible.

## Referencias

- 1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ, STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95.
- 2. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286-91. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
- 3. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. Review. *Climacteric J*. 2017;20(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1358921>
- 4. Pérez LE. Hemorragia uterina anormal. En: Pérez LE. *Infertilidad y endocrinología reproductiva*. Cuarta edición. Bogotá: Brand Studio Ed; 2015. p. 455-477.
- 5. Betha K, Malavatu L, Talasani S. Distribution of causes of abnormal uterine bleeding using new FIGO classification system-PALM COEIN: a rural tertiary hospital-based study. *JPMA*. 2013;63(8): 973. Available from: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog.20173476>
- 6. Bacon J. Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. Review *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44:179-93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.012>

7. Damle RP, Dravid NV, Suryawanshi KH, Gadre AA, Bagale PS, Ahire N. Clinicopathological Spectrum of Endometrial Changes in Peri-menopausal and Post-menopausal Abnormal Uterine Bleeding: A 2 Years Study. *J Clin Diagn Res.* 2013 Dec;7(12):2774-6. Published online 2013 Dec 15. Available from: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6291.3755>
8. Ayala FD y Col. Histopatología de endometrio en sangrado uterino en la postmenopausia. Instituto Nacional Materno Perinatal. *Rev Per Investig Mater Perinat.* 2015;4(1):22-5.
9. Espindola D, Kennedy K, Fischer E. Tratamiento de la hemorragia uterina anormal y patología de la hiperplasia endometrial. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica. USA, 2007.* Elsevier Saunders. Págs.717-737.
10. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
11. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Review. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician.* 2012 Jan 1;85(1):35-43.
12. Munro MG. Investigation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding: Clinical Practice Recommendations. *Perm J.* 2014 Winter;18(1):55-70. Available from: <https://doi.org/10.7812/TPP/13-072>
13. Talukdar B, Mahela S. Abnormal uterine bleeding in perimenopausal women: Correlation with sonographic findings and histopathological examination of hysterectomy specimens. *J Midlife Health.* 2016 Apr-Jun;7(2):73-7. Available from: <https://doi.org/10.4103/0976-7800.185336>
14. Renaud MC, Le T, SOGC-GOC-SCC policy and practice guidelines committee. Special contributors. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Apr;35(4):380-1.
15. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J.* 2013 Dec 6;4(1):24-32.
16. Veena P, Baskaran D, Maurya DK, Kubera NC, Dorairaj J. Addition of power Doppler to grey scale transvaginal ultrasonography for improving the prediction of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Indian J Med Res.* 2018 Sep;148(3):302-8. Available from: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_96\\_1](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_96_1)
17. Moradan S, Darzi S, Ghorbani R. Diagnostic value of saline infusion sonohysterography for detecting endometrial focal lesion. *Pan Afr Med J.* 2019;33:211. Available from: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.211.16563>
18. Moradan S, Ghorbani R, Lotfi A. Agreement of histopathological findings of uterine curettage and hysterectomy specimens in women with abnormal uterine bleeding. *Saudi Med J.* 2017 May;38(5):497-502. Available from: <https://doi.org/10.15537/smj.2017.5.19368>
19. National Institute for Health and Care Excellence Heavy menstrual bleeding: assessment and management. 04/05/2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
20. van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. Review. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2007 Jun;114(6):664-75.
21. Elfayomy AK, Habib FA, Elkablawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Mar;285(3):839-43.
22. Cochrane Database of Systematic. Reviews. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Systematic Review-Intervention Version published: 04 June 2013. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/search>.
23. Khrouf M, Terras K. Review. Diagnosis and Management of Formerly Called «Dysfunctional Uterine Bleeding» According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines. *J Obstet Gynaecol India.* 2014 Dec;64(6):388-93.

24. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Et al. Spanish Menopause Society, EMAS. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013 Mar;74(3):283-90.
25. Ayala FD, Rodríguez MA, Izaguirre H, Ayala R, Quiñones Vásquez, Ayala D, et al. Sangrado uterino anormal en la postmenopausia: diagnóstico y manejo. *Rev Peru Investig Matern Perinat*. 2016;5(1):56-64.
26. Pérez LE. Menopausia. En: Pérez LE. infertilidad y endocrinología reproductiva. Cuarta edición. Bogotá: Brand Studio Ed;2015. p. 513-537.
27. M. Wong, B. Crnobrnja, V. Liberale, K. Dharma rajah, M. Widschwendter, D. Jurkovic. The natural history of endometrial polyps. *Human Reproduction*. 2017;32:340-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew307>
28. Pontis A, D'Alterio M, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:696-700.
29. Donnez J, Dolmans M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22:665-86. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>
30. Florence A, Fatehi M. Leiomyoma. Updated: 2/13/2019. Available from: <file:///Users/luerpe/Documents/3.%20LIBRO%20de%20GINECOLOGIA/Leiomyoma%20Article%20-%20StatPearls.html>
31. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Systematic Review*. 2017;4:1-94. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010770.pub2>
32. Keown A. FDA Rejects Allergan's Uterine Fibroid Treatment Following EMA Concerns Over Liver Damage. Fecha de consulta: 03, mayo, 2020. Available from: <https://www.biospace.com/article/fda-rejects-allergan-s-uterine-fibroid-treatment-following-ema-concerns-over-liver-damage/>
33. Donnez J, Courtoy GE, Dolmans MM. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric*. 2019;22:27-33. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1549216>
34. European medicines agency. PRAC Recommends New Measures to Minimise Risk of Rare but Serious Liver Injury with Esmya for Fibroids. Fecha de consulta: 21, diciembre, 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury-esmya-fibroids>
35. Meunier L, Meszaros M, Pageaux GP, Delay JM, Herrero A, Pinzani V, et al. Acute liver failure requiring transplantation caused by ulipristal acetate. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2020; 44(3):e45-e49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.008>
36. Bradley LD, Singh SS, Simon J, Gemzell K, Petersdorf K, Groettrup E, et al. Vilaprisan in women with uterine fibroids: the randomized phase 2b asteroid 1 study. *Fertility and Sterility*. 2019;111:240-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.012>
37. Vitale S, Sapia F, Rapisarda A, Valenti G, Santangelo F, Rossetti F, et al. Hysteroscopic Morcellation of Submucous Myomas: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:1-6. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/6848250>
38. Brower V. FDA considers restricting or banning laparoscopic morcellation. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:2-4. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju339>
39. De Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkens NA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215: 745.e1-745.e12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.051>
40. Imankulova B, Terzic M, Ukybassova T, Bapayeva G, Lesbekov T, Mustafinova G, et al. Repeated pulmonary embolism with cardiac arrest after uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation: A case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57: 890-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.021>
41. Clachar Hernández G. Hemorragia postmenopáusica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2015;LXXII(615):483-486.

42. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett P, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017 Feb;124(3):404-11. Published online 2016 Oct 20. Available from: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14385>
43. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris E, Nieto JJ. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int*. 2010 Mar;16(1):5-8.
44. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Review Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD000402.
45. Raglan O, Kalliala L, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, et al. Risk Factors for Endometrial Cancer: An Umbrella Review of the Literature. *Review Int J Cancer*. 2019 Oct 1;145(7):1719-30. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.31961>
46. Duong LM, Wilson RJ, Ajani UA, Singh SD, Ehemann CR. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999-2006. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Aug;20(8):1157-63.
47. Chandra V, Kim J, Benbrook D, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27:1-25. Available from: <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>
48. Cochrane Database of Systematic. Reviews. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 04 December 2018*. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/search>.
49. Hernández E, Zavala C, Quintana S, Reyes E. von Willebrand disease, molecular biology and diagnosis. *Cirugía y Cirujanos*. 2015;83:255-64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.circen.2015.09.024>
50. Cochrane Database of Systematic. Reviews. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 10 November 2016*. Available from: [www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010338.pub3/full?highlightAbstract=abnorm%7Cabnormal%7Cbleeding%7Cuterin%7Cuterine%7Cbled](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010338.pub3/full?highlightAbstract=abnorm%7Cabnormal%7Cbleeding%7Cuterin%7Cuterine%7Cbled).
51. Pinkerton J. Sangrado uterino anormal debido a disfunción ovulatoria (SUA-O). Fecha de consulta: 25, marzo, 2020. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/profesional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/anomal%C3%ADas-menstruales/sangrado-uterino-anormal-debido-a-disfunci%C3%B3n-ovulatoria0-sua-o>.
52. Lethaby A, Hussain M, Rishworth J, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 30;(4):CD002126. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002126>. pub3
53. Kroft J, Liu G. First- versus second-generation endometrial ablation devices for treatment of menorrhagia: a systematic review, meta-analysis and appraisal of economic evaluations. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35:1010-19. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30789-1](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30789-1)
54. Nicula R, Costin N. Management of endometrial modifications in perimenopausal women. *Clujul Med*. 2015;88(2):101-10. Available from: <https://doi.org/10.15386/cjmed-421>
55. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular micro- biology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1-16.
56. Piróg M, Kacalska-Janssen O, Bereza T, Jach R. Postmenopausal abnormal uterine bleeding with endometrial thickness less than 4 mm. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2019;23(1):43-6. Published online 2019 Apr 5. Available from: <https://doi.org/10.5114/wo.2019.83816>
57. Leotoing L, Chaize G, Fernandes S, Toth D, Descamps P, Dubernard G. The surgical treatment of idiopathic abnormal uterine bleeding: An analysis of 88 000 patients from the French exhaustive national hospital discharge database from 2009 to 2015. *PloS One*. 2019;14:1-13. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217579>
58. ACOG. Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine

Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Reaffirmed 2017. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2013/04/management-of-acute-abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-aged-women>.

59. Malcolm G Munro, Perm J. Acute Uterine Bleeding Unrelated to Pregnancy: A Southern California Permanente Medical Group Practice Guideline 2013;17(3):43-56. Available from: <https://doi.org/10.7812/TPP/13-018>
60. Malcolm G Munro. Investigation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding: Clinical Practice Recommendations. Perm J. 2014 Winter;18(1):55-70. Available from: <https://doi.org/10.7812/TPP/13-072>.
61. Maybin J, Critchley H. Medical management of heavy menstrual bleeding. Womens Health. 2016;12:27-34. Available from: <https://doi.org/10.2217/whe.15.100>
62. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:1-28. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010338.pub3>
63. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:865-75.
64. Rodriguez MB, Lethaby A, Grigore M, Brown J, Hickey M, Farquhar C. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1):CD001501. Published online 2019 Jan 22. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001501.pub5>.

## Guías de vacunación contra el virus del papiloma humano 2020 Actualización: Adaptación de las pautas de la American Cancer Society

---

DEBBIE SASLOW, PHD; KIMBERLY S. ANDREWS, BA; DEANA MANASSARAM-BAPTISTE, PHD; ROBERT A. SMITH, PHD; ELIZABETH T. H. FONTHAM, MPH, DRPH; EN NOMBRE DEL GRUPO DE DESARROLLO DE DIRECTRICES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DEL CÁNCER

*CA Cancer J Clin* 2020; 0: 1-7. © 2020 Sociedad Americana del Cáncer

### Resumen

La American Cancer Society (ACS) presenta una adaptación de las actuales recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización para la vacunación el virus del papiloma humano (VPH). La ACS recomienda la vacunación de rutina contra el VPH entre edades de 9 y 12 años para lograr tasas de vacunación más altas a tiempo, lo que conducirá a un aumento de la cantidad de cánceres prevenidos. Se alienta a los proveedores de atención médica a que comiencen a ofrecer la serie de vacunas contra el VPH a los 9 o 10 años. Se recomienda ponerse al día con la vacuna contra el VPH para todas las personas hasta los 26 años que no estén vacunadas adecuadamente. Los proveedores deben informar a las personas de 22 a 26 años que no han sido vacunadas previamente o que no han completado la serie de vacunación que a edades mayores las vacunas son menos efectivas para reducir el riesgo de cáncer. Para adultos mayores de 26 años no se recomienda ponerse al día con la vacuna contra el VPH. La ACS no respalda la Recomendación del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización 2019 para la toma de decisiones compartida para algunos adultos de 27 a 45 años que no están adecuadamente vacunados, debido a la baja efectividad y el bajo potencial de prevención del cáncer de la vacunación en este grupo de edad, la carga de la toma de decisiones en pacientes y médicos, y la falta de orientación suficiente sobre la selección de individuos que podrían beneficiarse.

**Palabras clave:** prevención del cáncer, virus del papiloma humano (VPH), inmunización, vacuna.

### Abstract

The American Cancer Society (ACS) presents an adaptation of the current Advisory Committee on Immunization Practices recommendations for human papillomavirus (HPV) vaccination. The ACS recommends routine HPV vaccination between ages 9 and 12 years to achieve higher on-time vaccination rates, which will lead to increased numbers of cancers prevented. Health care providers are encouraged to start offering the HPV vaccine series at age 9 or 10 years. Catch-up HPV vaccination is recommended for all persons through age 26 years who are not adequately vaccinated.

Providers should inform individuals aged 22 to 26 years who have not been previously vaccinated or who have not completed the series that vaccination at older ages is less effective in lowering cancer risk. Catch-up HPV vaccination is not recommended for adults aged older than 26 years. The ACS does not endorse the 2019 Advisory Committee on Immunization Practices recommendation for shared clinical decision making for some adults aged 27 through 45 years who are not adequately vaccinated because of the low effectiveness and low cancer prevention potential of vaccination in this age group, the burden of decision making on patients and clinicians, and the lack of sufficient guidance on the selection of individuals who might benefit.

**Keywords:** cancer prevention, human papillomavirus (HPV), immunization, vaccine.

## Introducción

El desarrollo y la disponibilidad de una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) han presentado una oportunidad excepcional para la prevención del cáncer. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que, para el período comprendido entre 2012 y 2016, un promedio de 34.800 cánceres anuales en los Estados Unidos fueron atribuibles a la infección por VPH. Noventa y dos por ciento de estos casos (32.100), con cánceres cervical, orofaríngeo, anal, vaginal, vulvar y de pene fueron atribuibles a los tipos dirigidos por la vacuna contra el VPH de 9-valente, la única formulación de vacuna distribuida en los Estados Unidos desde 2016.<sup>1</sup> La American Cancer Society (ACS) emitió por primera vez una guía para el uso rutinario de la vacuna en 2007,<sup>2</sup> con una actualización publicada en 2016.<sup>3</sup>

La adopción de la vacuna en los Estados Unidos ha sido más lenta que en muchos otros países de altos ingresos.<sup>4,5</sup> Según la Encuesta Nacional de Inmunización de Adolescentes, en 2018, el 68,1% de los adolescentes (hombres y mujeres) de 13 a 17 años habían recibido al menos una dosis de la vacuna contra el VPH, y el 51,1% estaba actualizado con la serie de vacuna contra el VPH.<sup>6</sup> Esfuerzos nacionales mejorados para alcanzar altos niveles de cobertura de vacunación en los Estados Unidos están dirigidos a aumentar la conciencia y educación del clínico y asociarse con sistemas de salud, centros de salud calificados federalmente, departamentos estatales de salud y organizaciones profesionales para implementar procesos que mejoren la administración de la vacuna.<sup>7-10</sup>

## Prácticas previas y recomendaciones del Comité Asesor Anterior de la ACS sobre Inmunización

Las directrices de la ACS 2007 para el uso de la vacuna contra el VPH para prevenir el cáncer cervical y sus precursores se desarrollaron en paralelo, aunque de manera independiente, con respecto al Federal Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).<sup>2,11</sup> En un aspecto, la directriz de la ACS difería de las recomendaciones de ACIP, concluyendo que no había datos suficientes para recomendar a favor o en contra de la vacunación universal de mujeres de 19 a 26 años. La ACS ofreció apoyo de recomendaciones para la detección continua del cáncer cervical, la implementación y la utilización de vacunas, la educación y la investigación. En 2016, al actualizar sus recomendaciones para abordar el uso de la vacuna en varones y la nueva disponibilidad para la formulación de la vacuna 9-valente, la ACS emitió una aprobación de las recomendaciones actuales de la ACIP.<sup>3</sup> Con base en una revisión de evidencia suplementaria y una conclusión de eficacia reducida y efectividad de la vacunación en el final de la adolescencia y principios de los 20 en comparación con los preadolescentes (una pregunta no examinada en las actualizaciones de ACIP), la declaración de aprobación de la guía 2016 de la ACS adjunta una declaración de calificación a la recomendación para la vacunación de recuperación para individuos de 22 a 26 años, enfatizando el beneficio reducido de la vacunación a edades más avanzadas.<sup>3</sup>

## Actualización ACIP 2019

En 2019, el ACIP recomendó ponerse al día con la vacuna contra el VPH para todas las personas hasta los 26 años, para armonizar la recomendación de edad para hombres y mujeres y para simplificar el calendario de la vacunación y para la viabilidad de la implementación.<sup>12</sup>

También adoptaron una recomendación para una decisión clínica compartida para adultos de 27 a 45 años (siguiendo lo aprobado de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para esta población), «Reconociendo que algunas personas que no están adecuadamente vacunadas, estas podrían estar en riesgo de una nueva infección por VPH y podrían beneficiarse de la vacunación en este grupo de edad». En la publicación que presenta las recomendaciones actualizadas de ACIP, se reconoció que la mayoría de los adultos de 27 a 45 años no se beneficiarían de la vacunación; los autores enfatizaron que los adolescentes siguen siendo el foco más importante del VPH del programa de vacunación<sup>12</sup>.

El ACIP proporciona orientación adicional sobre la dosificación, los horarios, los intervalos y las definiciones de personas consideradas adecuadamente vacunadas, que no han cambiado.<sup>12</sup>

## Proceso ACS

En 2016, la ACS emitió un mensaje sobre las recomendaciones del ACIP para el uso de la vacuna contra el VPH; aplicando un proceso de aprobación de la guía basada en un modelo desarrollado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica<sup>3,13,14</sup> en 2019 y 2020, se utilizó una metodología similar, lo que resultó en una adaptación de las recomendaciones actualizadas del ACIP para la vacunación del VPH<sup>12</sup> basada en un amplio acuerdo general, pero con algunas áreas de diferencia entre las recomendaciones del ACIP y los juicios del Grupo de Desarrollo de Directrices ACS en el contexto de los objetivos de prevención del cáncer y los esfuerzos nacionales para aumentar la utilización de la vacuna<sup>3</sup>.

Una revisión metodológica de las recomendaciones actualizadas del ACIP 2019 (específi-

co para la vacunación de recuperación a los 26 años de edad y vacunación de adultos de 27 a 45 años) se realizó utilizando la evaluación de las directrices, Instrumento de Investigación y Evaluación (AGREE II)<sup>15</sup>, por dos miembros del personal de la ACS. El puntaje general de las guías ACIP 2019 sobre la vacunación contra el VPH utilizando el instrumento AGREE II fue del 75%. A la subescala de rigor del desarrollo, que tiene por objeto evaluar los procesos utilizados en el desarrollo de la guía, la síntesis de evidencia y los métodos utilizados para formular las declaraciones de recomendación, se le dio una calificación de tasación ligeramente más alta (78%). Los revisores señalaron que algunos dominios del instrumento pueden no ser adecuados para evaluar una guía de uso de vacunas. Los revisores de la ACS concluyeron que los métodos y hallazgos de revisión de evidencia del ACIP fueron presentados claramente, y la evidencia con respecto al riesgo-beneficio individual aplicado a la formulación de recomendaciones fue bien descrita. Materiales suplementarios proporcionados con la publicación de 2019 de Meites et al.<sup>12</sup> incluyeron evidencia para tablas del marco de recomendaciones, que abordan los elementos y juicios clave en la calificación de recomendaciones, desarrollo y evaluación (GRADE en inglés), marco para el desarrollo de recomendaciones adoptado por el ACIP en 2011.<sup>16</sup> La evidencia y la justificación de la edad recomendada para la vacunación de rutina no ha sido revisada desde la publicación original del ACIP en 2007, que se realizó antes de la adopción de GRADE por parte del ACIP.

Miembros del Grupo de Desarrollo de Directrices de la ACS participaron en la revisión del contenido de las dos nuevas recomendaciones del ACIP de 2019<sup>12</sup> y la modificación o adaptación propuesta de la recomendación por edad en el momento de la vacunación de rutina, deliberando sobre la adecuación e interpretación de la evidencia evaluadas por el ACIP, estudios recientes y consideraciones relacionadas a los esfuerzos de implementación para aumentar las tasas de cobertura de población y la vacunación a tiempo.

## Recomendaciones del ACIP y adaptación y justificación de la ACS

### 1. ACIP: La vacunación contra el VPH es de rutina

Recomendada a los 11 o 12 años, la vacunación puede administrarse a partir de los 9 años

**Declaración de calificación de la ACS:**  
*En cuanto a la vacunación de rutina contra el VPH, se espera que entre los 9 y los 12 años se logre una mayor tasa de vacunación a tiempo, lo que resultará en un mayor número de cánceres prevenidos. Se anima a los proveedores de atención médica a que comiencen a ofrecer la serie de vacunas contra el VPH a los 9 o 10 años.*

La recomendación original del ACIP 2007 para la edad de iniciar la vacunación de rutina en las mujeres, que fue extendido a los hombres en 2011<sup>17</sup> (una edad recomendada de 11 o 12 años, con una declaración de que la vacuna puede ser administrada desde los 9 años de edad), se basó en 1) los grupos de edad en los estudios clínicos de inmunogenicidad y seguridad (con altos títulos de anticuerpos después de la vacunación a la edad 11 o 12 años); 2) epidemiología del VPH y edad del debut sexual en los Estados Unidos, y 3) propósitos programáticos (es decir, la visita de atención médica para adolescentes jóvenes establecida en 11 o 12 años).<sup>11</sup>

Se ha demostrado que la vacunación contra el VPH es más eficaz a edades más tempranas.<sup>18-20</sup> Los datos disponibles hasta la fecha muestran que vacunar a los 12 o 13 años es significativamente más eficaz que vacunar a los 14 o 15 años y que, a su vez, es más eficaz que vacunar más tarde en la adolescencia y en la adultez temprana.<sup>19-21</sup> Por lo tanto, se espera que vacunar a las edades de 9 a 11 años será al menos tan eficaz en la prevención de infecciones con vacuna tipo VPH, precánceres y cánceres atribuidos al VPH, como vacunar a la edad de 12 o 13 años, y probablemente resultará en una respuesta inmune.<sup>22</sup> La vacunación no ha mostrado signos de disminución de la protección con el paso del tiempo y, por lo tanto, una vacunación más temprana aún conferiría protección durante la adolescencia y la adultez temprana.<sup>23-25</sup>

La recomendación del ACIP para la edad rutinaria de la vacunación del VPH no ha sido revisada desde la recomendación original de 2007. Desafortunadamente, las tasas de vacunación para el VPH se han quedado a la zaga de las de la Tdap (difteria, tétanos, pertussis) y MenACWY (grupos meningocócicos A, C, W e Y) y pueden haberse estancado, al menos para las niñas.

No está claro que el beneficio previsto de incluir la vacunación del VPH en la plataforma de inmunización de adolescentes se haya logrado; hay informes de decisiones de los padres para diferir la vacunación contra el VPH en el momento en que se recomienda que se administren las vacunas y los proveedores hacen recomendaciones más débiles para el VPH en comparación con las vacunas Tdap y MenACWY.<sup>26-29</sup> Además, existen informes anecdóticos de padres que están de acuerdo solo con vacunas que se requieren para ingresar a la escuela (es decir, generalmente las vacunas Tdap y MenACWY).

Sobre la base de estos factores de implementación y la necesidad de aumentar la aceptación de la vacuna, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomendó en 2018 comenzar con la serie de vacunación del VPH entre las edades de 9 y 12 años y, en 2019, publicó un artículo titulado «Por qué la AAP recomienda iniciar vacunación contra el VPH a partir de los 9 años de edad».<sup>30,31</sup> La AAP señaló que la vacunación más temprana ofrece a los proveedores más flexibilidad, puede ser preferible a los padres o adolescentes, y ofrece más oportunidades para completar la serie. Además, señalaron que no hay inconvenientes conocidos y que algunos proveedores han encontrado que es más fácil vacunar antes porque hay menos discusión sobre el comportamiento sexual como factor de riesgo. Los estudios AAP citados muestran tasas de finalización más altas y aceptación de la vacunación contra el VPH por parte de los padres.<sup>32,33</sup>

Están surgiendo pruebas de que las tasas de finalización de series y la aceptación de la vacuna pueden ser mayores cuando se inicia la vacunación a los 9 o 10 años en comparación con los 11 o 12 años.

Una iniciativa de mejora de la calidad demostró la viabilidad de la vacunación de rutina contra el VPH a los 9 años. En una red grande de atención primaria, el porcentaje de pacientes que inician la vacunación a la edad de 11 años aumentó de 4,6 a 60,8% dentro de los 18 meses, demostrando la aceptabilidad de iniciar vacunación a una edad más temprana por parte de padres y proveedores<sup>32</sup>.

Otro estudio de una gran cohorte poblacional mostró que el 97,5% de los niños que iniciaron la vacunación contra el VPH a la edad 9 o 10 años completaron la serie a la edad de 13,5 años en comparación con 78,0% de los niños que iniciaron la vacunación contra el VPH a la edad 11 o 12 años.<sup>33</sup> Un informe de entrevistas cualitativas a proveedores demostró una alta aceptación de los padres de la vacunación del VPH más temprano. Los padres preferían que sus hijos recibieran menos inyecciones en una sola visita y tenían menos preocupaciones relacionadas a la actividad sexual. Aunque los proveedores inicialmente se mostraron escépticos sobre el inicio de la vacunación contra el VPH antes de los 11 años, incluida la preocupación por la separación de la vacuna contra el VPH de otras vacunas para preadolescentes, ninguno de aquellos informó reacciones negativas de los padres. Encontraron que la facilidad motivadora de la iniciación temprana mostró un aumento de oportunidades para completar e iniciar la serie de dos dosis<sup>34</sup>.

El inicio temprano de la vacuna tiene muchos beneficios potenciales que se espera que conduzcan a un aumento de las tasas de vacunación.

Están surgiendo pruebas de una mayor aceptación de las vacunas, una mayor facilidad de recomendación del proveedor y mayores tasas de finalización de la serie de vacunas. Las tasas más altas de vacunación van a prevenir más cánceres, aumentando así la eficacia de la vacuna en la población general.

La ACS adaptó la recomendación del ACIP para la vacunación de rutina contra el VPH a los 11 o 12 años, con una declaración de que

la vacunación de rutina contra el VPH entre las edades de 9 y 12 años se espera que logre tasas más altas de vacunación a tiempo, lo que significa un mayor número de cánceres prevenidos. Los cuidadores de la salud se están animando a comenzar a ofrecer la serie de vacunas contra el VPH a la edad de 9 o 10 años. Esto brinda la oportunidad de aumentar la aceptación de la vacunación y la finalización de la serie de vacunación a la edad recomendada y, posteriormente, prevenir cánceres y muertes.

## **2. ACIP: La vacunación de recuperación contra el VPH es recomendada para todas las personas hasta la edad de 26 años que no están adecuadamente vacunadas.**

*Declaración de calificación de ACS: Los proveedores deben informar a las personas de 22 a 26 años que no hayan sido vacunadas previamente o que no hayan completado la serie que la vacunación a edades más avanzadas es menos eficaz para reducir el riesgo de cáncer.*

Antes de la actualización del ACIP de junio de 2019, la recomendación para los hombres de 22 a 26 años difiere de la de las mujeres en este grupo de edad. Las recomendaciones de vacunación para ponerse al día ahora están armonizadas para todas las personas hasta los 26 años.<sup>12</sup>

Tener la misma recomendación para hombres y mujeres es más simple y más factible para comunicar e implementar esfuerzos de vacunación. La Declaración de calificación de la ACS de 2016 sobre la eficacia reducida de la vacunación en personas mayores edad está basada en 1) evidencia de mayor beneficio para las mujeres vacunadas a las edades de 18 a 20 años en comparación con las edades de 21 a 26 años, 2) oportunidades para que las mujeres y los hombres jóvenes sean vacunados en la universidad, y 3) oportunidades para que mujeres y hombres jóvenes accedan a la vacunación sin el consentimiento de los padres, lo cual fue reafirmado.<sup>3</sup>

**3. ACIP: La vacunación de recuperación contra el VPH no es recomendada para todos los adultos mayores de 26 años. En cambio, la toma de decisiones clínicas compartidas con respecto a la vacunación contra el VPH se recomienda para algunos adultos de 27 a 45 años que no han sido vacunados a la edad adecuada. Las vacunas contra el VPH no tienen licencia para su uso en adultos mayores de 45 años.**

*La ACS no respalda la recomendación de compartir toma de decisiones clínicas para adultos de 27 a 45 años debido a la baja efectividad y la baja prevención del cáncer potencial de vacunación en este grupo de edad, la carga de la decisión que se está haciendo en pacientes y médicos, y la falta de una guía eficaz sobre la selección de personas que podrían beneficiarse.*

La vacunación contra el VPH es más eficaz en la adolescencia temprana, su eficacia disminuye drásticamente a los 18 años y ofrece un beneficio mínimo a la edad de 20 o 21 años.<sup>3,35</sup>

Aunque la vacuna contra el VPH es segura para adultos de 27 a 45 años, habría beneficios limitados para la salud pública al vacunar a las personas en este rango de edad.<sup>12,36,37</sup> Utilizando modelos, en comparación con la vacunación hasta los 26 años, la vacunación de adultos hasta la edad de 45 años demuestra una baja absorción de la vacuna por parte de personas de este rango de edad, pues solo prevendría un 0,5% adicional de casos de cáncer, 0,4% de casos de precáncer de cuello uterino y 0,3% de casos de verrugas genitales durante los próximos 100 años.<sup>38</sup>

Más allá del conocimiento general de la historia natural del VPH, actualmente hay poca evidencia en la cual basar la orientación sobre la vacunación contra el VPH como parte de una decisión compartida para médicos y adultos<sup>39</sup>. Además, estas discusiones entre el proveedor y el paciente pueden interferir con los esfuerzos para aumentar la vacunación a la edad recomendada. Poco después de la introducción de la vacuna contra el VPH en los Estados Unidos, expertos en salud pública comenzaron a instar a que los mensajes de la comunicación destinados a aumentar la recomendación del proveedor y la aceptación de los padres deben centrarse en la

prevención del cáncer y no en la transmisión sexual o la actividad sexual.<sup>40,41</sup> De hecho, de las consideraciones para la toma de decisiones clínicas compartidas con respecto a la vacuna contra el VPH en adultos de 27 a 45 años incluidas en las recomendaciones del ACIP, más de la mitad mencionan la transmisión y/o el comportamiento sexual.<sup>12</sup> Ahora bien, muchos, si no la mayoría, de los padres de niños de entre 9 y 12 años estarán en el grupo de edad para el que ahora se recomienda la toma de decisiones compartida, y estos mismos padres pueden escuchar de sus propios proveedores que las decisiones de la vacunación deben basarse en su pasado, presente y/o futuro comportamiento sexual anticipado mientras escuchan de los proveedores de sus hijos que las decisiones de vacunación deben basarse en la prevención del cáncer y no en el comportamiento sexual.

La nueva recomendación del ACIP puede tener la consecuencia de mover el foco de la vacunación contra el VPH de la prevención del cáncer a la conducta sexual y estancar o incluso revertir el progreso logrado con tanto esfuerzo en este país para aumentar las tasas de vacunación contra el VPH en adolescentes.

Se espera que la vacuna contra el VPH para adultos de 27 a 45 años proporcione beneficios mínimos para la salud pública. Informes anecdóticos de proveedores que recomiendan la vacunación a todos los adultos sugieren que la toma de decisiones clínicas compartidas no se está llevando a cabo y que la vacunación de adultos no está centrándose en las personas que podrían beneficiarse. Es poco probable que la vacunación de adultos prevenga una cantidad significativa de cánceres, precánceres o verrugas genitales y, dada la escasez global de la vacuna contra el VPH, que se espera que perdure por varios años,<sup>42</sup> algunos han sugerido que es aconsejable dirigir el suministro de vacunas disponibles a las personas y poblaciones para las que la carga es mayor y la eficacia es mayor.<sup>43</sup> La ACS decidió no respaldar esta recomendación del ACIP e insta a las organizaciones, los sistemas y los proveedores de atención médica a continuar enfocándose en los esfuerzos de vacunación contra el VPH en preadolescentes, dado que

continúa siendo un desafío, incluso después de más de 13 años desde la primera recomendación, aumentar las tasas de vacunación contra el VPH a nivel de otras vacunas para adolescentes.

## Discusión

Esta actualización de la directriz de la ACS aborda tres cuestiones clave basada en acciones recientes de la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., el ACIP y la AAP, así como nuevas evidencias. La ACS ha adaptado la recomendación del ACIP para la edad de rutina para la vacunación contra el VPH para enfatizar que la vacunación puede ofrecerse de forma rutinaria entre los 9 y los 12 años. La ACS respalda la armonización de la puesta al día en vacunación para todas las personas hasta los 26 años, sin dejar de incluir una declaración de calificación sobre la eficacia reducida de la vacunación en edades más avanzadas. La ACS no respalda la recomendación de compartir toma de decisiones clínicas con respecto a la vacunación para adultos de 27 a 45 años.

Como se señaló anteriormente, está surgiendo evidencia de que las tasas de finalización de la serie y la aceptación de la vacuna pueden ser mayores cuando la vacunación se inicia a los 9 o 10 años en comparación con el inicio a los 11 o 12 años. El inicio más temprano de la vacunación contra el VPH ofrece más tiempo para completar la serie, aumenta la probabilidad de vacunarse antes de la primera exposición al VPH, y reduce las preocupaciones relacionadas con la discusión de la actividad sexual.

La ACS es consciente de un número creciente de sistemas de salud que se han fijado la meta de comenzar las vacunas a los 9 años para aumentar la probabilidad de que más padres hayan completado la serie de vacunación a los 13 años. La calificación de declaración de vacunación de rutina entre las edades de 9 y 12 años es consistente con la recomendación original del ACIP<sup>11</sup> y con la recomendación de 2019 de la AAP<sup>31</sup>.

La decisión de la ACS de no respaldar la decisión clínica compartida de la preparación para la vacunación entre los 27 y los 45 años se basó principalmente sobre el beneficio mínimo de prevención del cáncer esperado de la vacunación de individuos en este rango de edad.

Además de la baja eficacia y el bajo potencial de prevención del cáncer con la vacunación en este grupo de edad, otras consideraciones incluyeron la carga de la toma de decisiones en los pacientes y los médicos y la falta de orientación suficiente sobre la selección de personas que podrían beneficiarse.

Desde su introducción en 2006, la vacunación contra el VPH ha conducido a disminuciones sustanciales de verrugas genitales de la población,<sup>44,45</sup> papilomatosis respiratoria recurrente,<sup>46</sup> precánceres cervicales<sup>20,47</sup> y, más recientemente, cánceres de cuello uterino<sup>48,49</sup>.

El director general de la Organización Mundial de la Salud ha pedido una estrategia global para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública, que se logrará mediante una combinación de vacunación del 90% de las niñas, detección del 70% de las mujeres, y tratar al 90% de las mujeres identificadas con enfermedad cervical precancerosa.<sup>50</sup> Sin embargo, las tasas de vacunación contra el VPH en los Estados Unidos siguen estando muy por detrás de las tasas en otros países de ingresos altos<sup>4</sup>, así como las tasas de otras vacunas para adolescentes en este país.<sup>12</sup>

Forjar un camino hacia la eliminación requerirá una acción sostenida por organizaciones e individuos en el control del cáncer, en la inmunización, y por comunidades de salud pública en los Estados Unidos y alrededor del mundo. Los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención han proporcionado fondos a la salud pública estatal, a departamentos y a organizaciones nacionales para priorizar la vacuna contra el VPH. Esta financiación ha apoyado dos iniciativas en la ACS. La ACS convoca y lidera la Mesa Redonda Nacional de Vacunación VPH, una coalición nacional de más de 70 organizaciones trabajando juntas para prevenir los cánceres y precánceres asociados al VPH al aumentar y mantener la vacunación del VPH en EE. UU.<sup>9</sup> A través del programa de la vacunación contra el cáncer de adolescentes (VCA), el personal de la ACS en todo el país trabaja con los sistemas de salud para aumentar la conciencia y la educación de los proveedores y para mejorar los procesos de todo el sistema que pueden aumentar la captación de la vacunación contra el VPH, con un enfoque en la integración de sistemas de partos, grandes sistemas hospitala-

rios, con centros de certificación federal de salud y coaliciones estatales de salud.<sup>7,8</sup> En 2018, la ACS lanzó *Mission: HPV Cancer Free*, una campaña pública nacional de salud para reducir los cánceres de VPH prevenibles por vacunación aumentando las tasas de vacunación contra el VPH. La campaña aprovecha asociaciones de salud pública de alto impacto con sistemas de atención médica, médicos y otras organizaciones para impulsar la vacunación, mejorar la tasa y reducir las barreras a la vacunación.<sup>51</sup>

La combinación de vacunación contra el VPH y la detección del cáncer cervical tiene el potencial de prevenir decenas de miles de cánceres causados por el VPH cada año en este país y eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública en las próximas décadas. Es importante que todas las personas con cuello uterino, independientemente de si han sido vacunadas, se hagan las pruebas de detección de acuerdo con las pautas actuales.

La vacunación de todos los niños de entre 9 y 12 años previene más del 90% de los cánceres cervical, orofaríngeo, anal, vaginal, vulvar y de pene causados por el VPH y, combinada con la detección y el tratamiento de los precánceres, puede conducir a la primera eliminación de un cáncer en la historia.

## Agradecimientos

Los miembros de la American Cancer Society Guideline Development Group sirven como voluntarios y no reciben compensación de la American Cancer Society. Son miembros actuales: Timothy R. Church; Ruth Etzioni, PhD; Christopher R. Flowers, MD; Elizabeth T. H. Fontham, DrPH (Co-chair); Carmen Guerra, MD; Abbe Herzig, PhD (Patient Representative); Kevin C. Oeffinger, MD (Chair); Ya-Chen Tina Shih, PhD; Louise C. Walter, MD, y Andrew M. Wolf, MD.

## Referencias

1. Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M. Human papillomavirus-attributable cancers—United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:724-8.

2. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:7-28.
3. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:375-85.
4. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e453-e463.
5. Brotherton JM, Winch KL, Bicknell L, Chappell G, Saville M. HPV vaccine coverage is increasing in Australia. *Med J Aust.* 2017; 206:262.
6. Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:718-23.
7. Fisher-Borne M, Preiss AJ, Black M, Roberts K, Saslow D. Early outcomes of a multilevel human papillomavirus vaccination pilot intervention in federally qualified health centers. *Acad Pediatr.* 2018;18(2 suppl):S79-S84.
8. Mitchell K, Saraiya M, Bhatt A. Increasing HPV vaccination rates through national provider partnerships. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28:747-51.
9. Saslow D, Sienko J, Nkonga JLZ, Brewer NT. Creating a national coalition to increase human papillomavirus vaccination coverage. *Acad Pediatr.* 2018;18(2 suppl):S11-S13.
10. Escoffery C, Riehman K, Watson L, et al. Facilitators and barriers to the implementation of the HPV VACs (Vaccinate Adolescents Against Cancers) Program: a consolidated framework for implementation research analysis. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E85.
11. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1-24.

12. 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;68:698-702.
13. American Society for Clinical Oncology (ASCO) Institute for Quality. ASCO Guidelines Methodology Manual. Accessed January 22, 2020. [instituteforquality.org/guideline-development-process](http://instituteforquality.org/guideline-development-process)
14. Shah MA, Oliver TK, Peterson DE, et al. ASCO clinical practice guideline endorsements and adaptations. *J Clin Oncol.* 2020;38:834-40.
15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med.* 2010;51:421-4.
16. Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D, Schunemann HJ. Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine.* 2011;29:9171-6.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1705-8.
18. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 2014;348:g1458.
19. Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnoo I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138:2867-74.
20. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:l1161.
21. Racey CS, Albert A, Donken R, et al. Cervical intraepithelial neoplasia rates in British Columbia women: a population-level data linkage evaluation of the school-based HPV immunization program. *J Infect Dis.* 2020; 221(1):81-90.
22. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA.* 2016; 316:2411-21.
23. Lazcano-Ponce E, Torres-Ibarra L, Cruz-Valdez A, et al. Persistence of immunity when using different human papillomavirus vaccination schedules and booster-dose effects 5 years after primary vaccination. *J Infect Dis.* 2019;219:41-9.
24. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis.* 2018;66:339-45.
25. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2147-62.
26. Gilkey MB, McRee AL. Provider communication about HPV vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1454-68.
27. Sturm L, Donahue K, Kasting M, Kulkarni A, Brewer NT, Zimet GD. Pediatrician parent conversations about human papillomavirus vaccination: an analysis of audio recordings. *J Adolesc Health.* 2017;61:246-51.
28. Hopfer S, Wright ME, Pellman H, Wasserman R, Fiks AG. HPV vaccine recommendation profiles among a national network of pediatric practitioners: understanding contributors to parental vaccine hesitancy and acceptance. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:1776-83.
29. Kempe A, O'Leary ST, Markowitz LE, et al. HPV vaccine delivery practices by primary care physicians. *Pediatrics.* 2019;144:e2019475.
30. O'Leary ST, Nyquist AC. Why AAP recommends initiating HPV vaccination as early as age 9. Accessed January 30, 2020.
31. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Redbook: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. American Academy of Pediatrics; 2018.

32. Goleman MJ, Dolce M, Morack J. Quality improvement initiative to improve human papillomavirus vaccine initiation at 9 years of age. *Acad Pediatr.* 2018;18:769-75.
33. St Sauver JL, Rutten LJF, Ebbert JO, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobson RM. Younger age at initiation of the human papillomavirus (HPV) vaccination series is associated with higher rates of on-time completion. *Prev Med.* 2016;89:327-33.
34. Biancarelli DL, Drainoni ML, Perkins RB. Provider experience recommending HPV vaccination before age 11 years. *J Pediatr.* 2020;217:92-7.
35. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. *Cancer.* 2020;126:1656-67.
36. Chesson H. Overview of Health Economic Models for HPV Vaccination of Mid-Adults. Advisory Committee on Immunization Practices. Published 2019. Accessed January 30, 2020. [cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2019-06/HPV-4-Chesson-508.pdf](https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2019-06/HPV-4-Chesson-508.pdf)
37. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the United States. *Ann Intern Med.* 2020;172:22-9.
38. Brisson M, Laprise JF. Cost-Effectiveness of Extending HPV Vaccination Above Age 26 Years in the U.S. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
39. Oshman LD, Davis AM. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *JAMA.* 2020;323:468-9.
40. National Vaccine Advisory Committee. Overcoming barriers to low HPV vaccine uptake in the United States: recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: approved by the National Vaccine Advisory Committee on June 9, 2015. *Public Health Rep.* 2016;131:17-25.
41. National Cancer Advisory Board. Accelerating HPV Vaccine Uptake: Urgency for Action to Prevent Cancer. A Report to the President of the United States from the President's Cancer Panel. National Cancer Institute; 2014.
42. GAVI, The Vaccine Alliance. Report to the Board. Published 2019. Accessed June 2, 2020. [gavi.org/sites/default/files/board\\_minutes/2019/2019-Mtg-1\\_03%20-%202016-2020%20Strategy\\_Progress%20challenges%20and%20risks.pdf](https://www.gavi.org/sites/default/files/board_minutes/2019/2019-Mtg-1_03%20-%202016-2020%20Strategy_Progress%20challenges%20and%20risks.pdf)
43. Kreimer AR, Cernuschi T, Rees H, Saslow D, Porras C, Schiller J. Prioritisation of the human papillomavirus vaccine in a time of constrained supply. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:349-51.
44. Ali H, Guy RJ, Wand H, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013;13:140.
45. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394:497-509.
46. Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1357-62.
47. McClung NM, Gargano JW, Park IU, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women—United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:337-43.
48. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med.* 2018;55:197-204.
49. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018;142:2186-7.
50. World Health Organization. Global Strategy Towards the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Accessed June 2, 2020. [who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer](https://www.who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer)
51. American Cancer Society. Mission HPV Cancer Free. Accessed April 6, 2020. Available from: <https://www.cancer.org/search.html?q=Mission+HPV+Cancer+Free>

## Salpingectomía para reducir el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con riesgo promedio

**Jaime Arruda, MD**

*(University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado)*

### Introducción

El cáncer de ovario es una neoplasia maligna ginecológica común con mal pronóstico y falta exámenes de detección para mujeres con riesgo promedio. Por lo tanto, el enfoque se ha desplazado hacia estrategias de cirugía de reducción de riesgos para prevenir el desarrollo del cáncer de ovario. Esta perla práctica describe la evidencia que respalda la salpingectomía oportuna en el momento de la histerectomía o esterilización de trompas como una estrategia para reducir el riesgo de cáncer de ovario, los riesgos y beneficios asociados con el procedimiento y los métodos utilizados.

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna ginecológica más común y la causa más común de muerte por cáncer ginecológico. La Sociedad Estadounidense del Cáncer estima que hay aproximadamente 22.240 nuevos cánceres de ovario diagnosticados en los Estados Unidos cada año, lo que resulta en 14.070 muertes<sup>1</sup>. Se pensó que el cáncer epitelial de ovario se originaba del mismo ovario, pero investigaciones reciente indican que la trompa de Falopio es el sitio de origen de la mayoría de estas neoplasias malignas. Los siguientes subtipos más comunes de cáncer de ovario son los tumores endometrioides y de células claras, que se cree que se desarrollan a través del paso de células tumorales a través de las trompas de Falopio y en realidad pueden ser de origen tubárico o endometrial

A pesar de mucha investigación en el campo, el cáncer de ovario sigue teniendo un pronóstico desfavorable, con la mayoría de las mujeres diagnosticadas en una etapa avanzada y la supervivencia a 5 años rondando el 47,4%. De acuerdo a lo anterior la atención se ha derivado a tamizaje

u opciones preventivas para mujeres asintomáticas de riesgo moderado o riesgo alto. Múltiples modalidades de detección que se han evaluado para el cáncer de ovario en mujeres de riesgo promedio, incluidos los marcadores tumorales séricos (como CA-125) y la ecografía, pero no han logrado proporcionar una modalidad de detección confiable, sensible y específica para las mujeres de riesgo promedio. Varios estudios han indicado que la ecografía y las pruebas de marcadores tumorales pueden conducir a resultados falsos positivos inaceptablemente altos, preocupación del paciente, cirugía innecesaria y riesgo de complicaciones quirúrgicas.

Varias mutaciones de genes de la línea germinal, incluidos BRCA<sup>1</sup>, BRCA<sup>2</sup> y el síndrome de Lynch, confieren un riesgo elevado de por vida de desarrollar cáncer de ovario. También hay una ausencia de datos aleatorizados que respalden las modalidades de vigilancia y detección para estas mujeres de alto riesgo como estrategia para prevenir el cáncer. Por lo tanto, las estrategias para reducir el riesgo de cáncer de ovario en mujeres de alto riesgo se han centrado en la cirugía para reducir el riesgo, como la ooforectomía profiláctica, la salpingectomía y la salpingooforectomía bilateral (BSO).

Los estudios en mujeres de alto riesgo, como las mujeres que portan una mutación del gen BRCA, han demostrado una reducción de la mortalidad por cáncer de ovario cuando los ovarios son removidos después de completar la vida reproductiva pero antes de la menopausia.

La evaluación patológica de las trompas de Falopio en mujeres con mutaciones BRCA que se han sometido a BSO para reducir el riesgo ha revelado una incidencia del 6% de carcinoma tubárico, así como un riesgo del 2% de carcino-

ma intraepitelial tubárico seroso (STIC).<sup>3,4</sup> Otros estudios han demostrado una reducción en el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de la mutación BRCA que se han sometido a esterilización tubárica o salpingectomía<sup>5</sup>.

**Esterilización de trompas.** La esterilización de trompas también se ha estudiado en mujeres de riesgo promedio como una estrategia potencial para reducir el riesgo de cáncer de ovario. Varios estudios han demostrado una asociación entre la esterilización de trompas (utilizando cualquier técnica, incluidos clips quirúrgicos, anillos, cauterización o salpingectomía parcial) y un riesgo de por vida reducido de cáncer de ovario. Uno de los estudios más grandes para demostrar la relación entre la esterilización de trompas y el desarrollo de cáncer de ovario fue el Estudio de salud de las enfermeras de cohorte prospectiva que encontró que la esterilización de trompas se asoció con una disminución del riesgo de por vida de desarrollar cáncer de ovario (índice de riesgo [HR], 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,64-0,90).<sup>6</sup> Varios otros estudios poblacionales confirmaron estos resultados en diversas poblaciones de pacientes. Estos estudios han llevado a los investigadores a inferir que los cánceres de ovario en realidad pueden surgir del extremo distal de la trompa de Falopio y que la extirpación o ruptura de la trompa de Falopio puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de ovario.

**Salpingectomía oportunista.** La salpingectomía oportunista se define como la extirpación de las trompas de Falopio para esterilización o en el momento de la histerectomía por enfermedad benigna. El procedimiento fue descrito por primera vez en 2010 por el equipo de investigación del cáncer de ovario de la Columbia Británica, que lanzó una campaña educativa dirigida a los ginecólogos que ejercen en la Columbia Británica para fomentar la extracción de la trompa de Falopio en el momento de la cirugía pélvica para las mujeres que habían completado la maternidad.<sup>7</sup> Los estudios iniciales demostraron que la salpingectomía oportunista en el momento de la histerectomía o la esterilización tubárica era bien aceptada y segura. No hubo diferencias significativas en el riesgo de complicaciones quirúrgicas como transfusión de sangre, reingreso hospitalario o estadía hospitalaria más prolongada, con un

tiempo quirúrgico adicional mínimo asociado con la salpingectomía oportunista.

No hay estudios prospectivos completos que demuestren si la salpingectomía oportunista es un método eficaz para reducir la incidencia de cáncer de ovario, aunque se están realizando estudios. Un gran metaanálisis poblacional que incluyó a más de 5 millones de mujeres demostró una reducción de casi el 50% en el riesgo de cáncer de ovario en mujeres que se habían sometido a salpingectomía en comparación con mujeres con trompas de Falopio intactas (razón de posibilidades, 0,51; IC del 95%, 0,35 -0,75).<sup>8</sup>

Una pregunta clínica importante que queda por responder es si la salpingectomía oportunista puede provocar una reserva ovárica disminuida o un inicio más temprano de la menopausia. Aunque algunos estudios más antiguos han indicado que la esterilización tubárica en sí misma puede disminuir la reserva ovárica, un ensayo aleatorizado y controlado de salpingectomía oportunista no encontró diferencias significativas 3 meses después de la operación en los niveles de hormona antimülleriana entre las mujeres que se sometieron a histerectomía laparoscópica y las mujeres que se sometieron a histerectomía laparoscópica con salpingectomía oportunista ( $P = 0,898$ ).<sup>9</sup> Otro estudio retrospectivo con un seguimiento de 5 años ha demostrado que las mujeres que se sometieron a histerectomía laparoscópica con salpingectomía oportunista no tuvieron efectos negativos en la función ovárica (medida por la hormona antimülleriana, la hormona estimulante del folículo, el recuento de folículos antrales y tamaño de los ovarios por ecografía) en comparación con las mujeres que se sometieron a histerectomía sola.<sup>10</sup> Este estudio tampoco demostró diferencias en el tiempo operatorio, cambios en la hemoglobina, duración de la estancia hospitalaria, complicaciones operativas o retorno a la actividad normal entre los dos grupos, lo que confirma que la adición de salpingectomía oportunista es segura.

Se han propuesto varios métodos quirúrgicos para realizar la salpingectomía oportunista. La técnica para realizar la salpingectomía oportunista debe centrarse en la extirpación de toda la trompa de Falopio si es posible. Si existen impedimentos quirúrgicos para extirpar toda la trom-

pa de Falopio, se debe centrar la atención en quitar el extremo fimbriado, porque esta es la ubicación más probable de un cáncer de trompas o STIC. La trompa de Falopio debe enviarse para evaluación patológica. Se debe asesorar a las mujeres sobre la opción de salpingectomía en el momento de la histerectomía o la esterilización tubárica. La asesoría debe centrarse en la naturaleza permanente de la salpingectomía (sin posibilidad de reanastomosis tubárica) y la posibilidad de arrepentimiento asociado con la esterilización, aunque las técnicas de reproducción asistida, como la fertilización in vitro, todavía están disponibles para estas mujeres si se retienen los ovarios. Sólo a las mujeres que planean esterilización laparoscópica o abierta se les debe ofrecer salpingectomía oportunista; la ruta de la histerectomía o esterilización no debe cambiarse para realizar una salpingectomía oportunista.

**Resumen.** Tanto el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología como la Sociedad de Oncología Ginecológica apoyan el asesoramiento de las mujeres sobre la opción de la salpingectomía oportunista. No existen estudios prospectivos a largo plazo sobre la eficacia de la salpingectomía oportunista como prevención primaria del cáncer de ovario en mujeres de riesgo promedio. Varios estudios han demostrado una asociación entre la ligadura de trompas o la salpingectomía con un menor riesgo de desarrollar cáncer de ovario. La salpingectomía oportunista en el momento de la esterilización o la histerectomía parece ser segura, con un pequeño aumento en el tiempo operatorio y puede conllevar un costo adicional para la evaluación patológica de las trompas.<sup>10</sup> No se debe alterar la ruta quirúrgica para realizar una salpingectomía oportunista. Se están realizando estudios para determinar si la salpingectomía oportunista da como resultado una disminución del riesgo de cánceres de ovario, de trompas y peritoneales primarios en mujeres de riesgo promedio, pero esta intervención quirúrgica se puede ofrecer a las mujeres que se someten a esterilización de trompas o histerectomía de manera compartida en la toma de decisiones.

## Referencias

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

*Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer.* <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Accessed January 3, 2019.

2. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:595-606.
3. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990.
4. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1603-1611.
5. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001;357:1467-1470.
6. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and the risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril* 2014;102:192.e3-198.e3.
7. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al; Ovarian Cancer Research Program of British Columbia. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:471.e1-e11.
8. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;55:38-46.
9. Song T, Kim MK, Kim ML, et al. Impact of opportunistic salpingectomy on anti-Müllerian hormone in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124:314-320.
10. Morelli M, Venturella R, Mocchiari R, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol* 2013;129:448-451.

## Conflicto de intereses

El Dr. Arruda declara no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

## Niveles séricos de estrógenos con dosis bajas vaginales

### Comentario de NAMS

#### **Taller sobre rangos de referencia normales para estradiol en mujeres posmenopáusicas: comentario de la North American Menopause Society sobre el etiquetado de la terapia de estrógenos vaginales de dosis baja**

*JoAnn V. Pinkerton, MD, FACOG, NCMP, James H. Liu, MD, NCMP, Nanette F. Santoro, MD, Rebecca C. Thurston, PhD, Hadine Joffe, MD, MSc, Stephanie S. Faubion, MD, MBA, FACP, NCMP, IF, y JoAnn E. Manson, MD, DrPH, FACP, NCMP*

Un taller de medición de niveles de estradiol en mujeres posmenopáusicas se llevó a cabo desde el 23 hasta el 24 de septiembre de 2019, en Chicago, Illinois. Dicho taller fue organizado por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS, por sus siglas en inglés) para proporcionar una hoja de ruta para el establecimiento de rangos de referencia de estradiol en mujeres posmenopáusicas. El taller fue parte de los esfuerzos continuos de la NAMS para educar mujeres, proveedores y aseguradoras sobre la seguridad de los estrógenos vaginales cuando la absorción sistémica y los niveles circulantes hacen que no excedan el rango de referencia normal posmenopáusico; además, esto es parte de los esfuerzos de la NAMS y el Grupo de Trabajo sobre Salud y Bienestar de la Mujer en la Menopausia para abordar la necesidad de un etiquetado más apropiado y basado en pruebas de estrógeno vaginal en dosis bajas.<sup>1</sup>

Una revisión detallada de la literatura por parte de los participantes del taller indicó que no existía un acuerdo universal sobre los rangos de referencia para los niveles de estradiol posmenopáusico y encontró una variación considerable en el límite superior citado, que va de 5 a 30 pg/ml en varios estudios presentados durante el taller. Además, estaba claro que los resultados informados dependieron de la sensibilidad y la especificidad de los diferentes ensayos usados. La cromatografía líquida de última generación junto con la espectrometría de masa en tándem proporciona una tecnología mejorada

para permitir la potencial determinación de rangos muy bajos de referencia de estradiol y estrona posmenopáusicos. Durante la discusión del taller, se pensó que el término rango normal era un descriptor inexacto porque algunas personas normales caerían fuera de este rango; en cambio, se prefirió el término rango de referencia.

### **Rango de referencia posmenopáusico para estradiol**

Bases de datos revisadas durante el taller, detalladas en el informe del taller y en resúmenes de los conferencistas que aparecen en este problema,<sup>2</sup> sugieren que el rango normal de estradiol posmenopáusico es mucho más bajo que el posmenopáusico normal de niveles de estradiol que se usa actualmente. Usando medidas más precisas, es probable que la concentración de estradiol posmenopáusica sea menor de 10 pg/ml, lo que lleva a un rango de referencia posmenopáusico para estradiol por debajo del límite de detección para cromatografía líquida con ensayos de espectrometría de masas en tándem de hasta 10 pg/ml. El uso de ensayos sensibles armonizados de concentraciones sistémicas de estradiol y estrona permitirá a los investigadores comprender y evaluar las asociaciones de estrógenos, exógenos y endógenos con importantes resultados de salud en las mujeres posmenopáusicas, incluidos los efectos sobre los huesos, la mama, el sistema cardiovascular, el cerebro y el sistema genitourinario.

## Seguridad de las terapias vaginales de baja dosis

El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM, por sus siglas en inglés) es crónico y progresivo. Afecta las relaciones, la calidad de vida y el disfrute de las actividades sexuales y confiere riesgos médicos, incluyendo tasas más altas de infecciones vaginales y del tracto urinario.<sup>3</sup>

La NAMS considera que el tema de la seguridad de los medicamentos vaginales en dosis bajas como terapias hormonales (TH) es de importancia crítica porque estas terapias son altamente efectivas para el GSM.<sup>4</sup> Miembros de la NAMS indican que muchas mujeres han informado estar asustadas de utilizar métodos seguros y eficaces para tratar el GSM por miedo a que el estradiol vaginal no sea seguro, basadas en la «casilla negra» de advertencia requerida por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA). Ellas están a menudo confundidas entre los riesgos de la terapia hormonal TH sistémica y los muy diferentes riesgos asociados con las bajas dosis de la terapia vaginal.

En la Declaración de posición de la NAMS 2017 sobre TH<sup>5</sup> se destacaron las diferencias en los riesgos para la salud observadas entre la TH sistémica (estrógeno solo, estrógeno con progestágenos) y dosis bajas locales de terapias vaginales. Además de los menores riesgos con este último, algunas formas de TH sistémica pueden presentar menos riesgo que otras. Por ejemplo, se han demostrado menores riesgos con la TH sistémica caracterizada por dosis más bajas, regímenes de estrógeno solo, estrógeno combinado con progesterona en comparación con progestágenos sintéticos o bazedoxifeno, y con las vías de liberación transdérmica versus oral, especialmente en relación con los riesgos de tromboembolismo venoso y ACV.<sup>5-10</sup> Se cree que la dosis baja vaginal tiene un mínimo riesgo debido a la absorción sistémica limitada.<sup>11-13</sup>

Estudios observacionales, incluida la Women's Health Initiative (WHI), estudio prospectivo de cohorte observacional con mediana de seguimiento de 7,2 años, no encontraron aumento en enfermedades cardiovasculares, embolia pulmonar, trombosis venosa o accidente cerebrovascular, o cáncer.<sup>14</sup> De manera similar, el Nurses' Health Study, con más de 18

años de seguimiento para mujeres que usan terapia de estrógenos vaginales en dosis bajas,<sup>15</sup> no encontró riesgos significativamente mayores de cáncer o neoplasia endometrial ni mayores riesgos de enfermedades cardiovasculares, cáncer total o mortalidad por todas las causas. Un metaanálisis comprensivo de estudios observacionales prospectivos no encontró asociación de estos tratamientos vaginales con el cáncer de mama<sup>16</sup>.

Estos estudios apoyan la conclusión de la NAMS de que la administración vaginal de dosis bajas de estrógenos tiene efectos vaginales principalmente locales, sin efectos sistémicos importantes, diferenciándolos de la TH sistémica<sup>1,17,18</sup>.

Se ha expresado preocupación por las mujeres posmenopáusicas en cuanto a inhibidores de la aromataasa, en los que los niveles séricos de estrógenos son marcadamente suprimidos e incluso pequeñas cantidades de absorción sistémica podrían potencialmente contrarrestar los efectos beneficiosos de dichos inhibidores para reducir el riesgo de cáncer de mama.<sup>19</sup> En 2019, sin embargo, el metaanálisis de ocho estudios no encontró un aumento en niveles de estradiol después de 8 semanas de tratamiento hormonal local en mujeres que toman inhibidores de la aromataasa, y es tranquilizador que la absorción sistémica de estradiol no ocurre.<sup>20</sup>

Se presentaron datos adicionales de ensayos clínicos durante el taller sobre concentraciones sistémicas de estradiol y estrona cuando se usó TH vaginal en dosis baja y ultrabaja. Dosificadas apropiadamente, estas terapias vaginales podrían utilizarse de forma segura en pacientes posmenopáusicas cuando el rango de las concentraciones séricas de estrógenos es mantenido dentro de la referencia posmenopáusica recién determinada.<sup>12,13</sup> Durante el taller, los datos fueron revisados sobre el efecto del primer paso del estradiol vaginal en el útero a través de la circulación local, con la sugerencia de que el estradiol presente en el tercio superior de la vagina puede pasar directamente por vía venosa y canales linfáticos al útero.<sup>21</sup> Este concepto, si es probado, puede tener implicaciones prácticas con respecto a la seguridad endometrial dependiendo de la ubicación de la administración vaginal de estradiol.

## El etiquetado de clase para estrógeno incluye estrógeno vaginal de baja dosis

El etiquetado de clases para la terapia con estrógenos se instituyó después de los resultados iniciales del ensayo WHI, brazo estrógenos más progestinas. En 2002, la FDA emitió por primera vez el recuadro de advertencia, que incluía los riesgos cardiovasculares, de cáncer de mama y demencia asociados con el uso de estrógenos equinos conjugados orales y acetato de medroxiprogesterona visto en el WHI. La advertencia ampliada se ha aplicado a todas las terapias posmenopáusicas que contienen estrógenos, independientemente de la dosis, vía de administración o si se administran solos o en combinación con progestágenos o bazedoxifeno. El recuadro de advertencia requiere una lista de los riesgos vistos con estrógenos equinos conjugados de combinación de dosis estándar más acetato de medroxiprogesterona en los ensayos WHI, incluidos los de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, trombosis venosa, accidente cerebrovascular y demencia.<sup>22-24</sup>

La NAMS cree que la advertencia de recuadro negro para dosis bajas de estrógeno vaginal, definidas como adecuadas para mantener concentraciones séricas dentro del nuevo rango de referencia posmenopáusica, puede causar un miedo innecesario y disuadir a las mujeres de usar un tratamiento que es muy necesario.<sup>1</sup>

### Avanzando

Como se propuso en el taller, si en la referencia a la posmenopausia se determina que el rango de estradiol es inferior a 10 pg/ml y si los niveles de estrógeno de dosis bajas de estrógeno vaginal no exceden este rango de referencia, los riesgos enumerados en el recuadro de advertencia de cáncer de mama, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, trombosis venosa, embolia pulmonar y probable demencia, como se ve en los ensayos WHI de hormonas sistémicas, serán «raros e improbables». Por lo tanto, sugerimos que la FDA reconsidere su denegación de la petición ciudadana de 2016 para modificar el etiquetado y elimine la advertencia del recuadro sobre dosis bajas de estrógeno vaginal.

## Recomendaciones de la NAMS tras el taller sobre rangos de referencia normales para estradiol en mujeres posmenopáusicas

La NAMS reconoce la necesidad de que la FDA proporcione a tiempo información de seguridad sobre terapias y para abordar posibles preocupaciones de seguridad para la TH vaginal. La NAMS sugiere que la FDA considere cambiar la advertencia de recuadro negro en formulaciones de dosis bajas vaginales de estrógenos. Estos tratamientos tienen bajo nivel de absorción sistémica, lo que lleva a concentraciones circulantes de estradiol en el rango de referencia posmenopáusico (<10 pg/ml). En vez de una advertencia en un recuadro, la FDA podría retener las advertencias en el texto con advertencias adicionales agregadas con respecto a la necesidad de evaluación si se produce sangrado posmenopáusico o manchado y para mujeres con cánceres sensibles al estrógeno, incluido el de mama, consultar con sus oncólogos antes de utilizar estas terapias.

### Se propone

1. Eliminar la advertencia de recuadro negro en Advertencias y Sección de precauciones del etiquetado, pero conserve el texto sobre los riesgos identificados en los ensayos WHI de administración oral de TH sistémica (dosis más alta).
2. Resaltar en la sección Advertencias y Precauciones del etiquetado en lo que se refiere al uso de productos vaginales de dosis baja de estrógeno para el tratamiento de los síntomas del GSM que:
  - a. El sangrado vaginal es una preocupación porque puede ser un signo de cáncer de endometrio. Informe cualquier sangrado o manchado sin demora.
  - b. Mujeres con cánceres sensibles al estrógeno, que incluyen cáncer de mama, deben consultar con su oncólogo antes de usar el producto.

### Discutir las terapias vaginales de baja dosis

Hasta que ocurran cambios en el recuadro de advertencia sobre dosis bajas de TH, la NAMS

recomienda que los médicos discutan con cada paciente dosis y rutas recomendadas, basados en evidencia de riesgos y beneficios para los productos. Las mujeres deben estar informadas de que, aunque la advertencia en el recuadro de todos los productos de estrógeno permanece debido al etiquetado de clase, los datos revisados en este taller indican que los riesgos de la dosis sistémica estándar del estrógeno y la progestina que se ven en el WHI son diferentes de los productos de estrógenos vaginales de dosis baja: los que se administran para mantener niveles sanguíneos dentro del rango de referencia de menos de 10 pg/ml de la posmenopáusica recién determinada.

Dosis vaginales más altas de las terapias pueden aumentar el riesgo de neoplasia uterina y provocar niveles sistémicos más altos asociados con diferentes riesgos<sup>26</sup>.

Opciones de hormonas vaginales de dosis baja que han mostrado una mínima absorción sistémica detectable y están aprobadas por la FDA y disponibles en los Estados Unidos incluyen tabletas vaginales de estradiol de 10 mg, anillo de estradiol de 7,5 mg, inserciones de gel suave vaginal de 4 y 10 mg, cremas vaginales (estrógeno conjugado y estradiol) dosificadas a 0,5 g y la dehidroepiandrosterona intravaginal en supositorios de 6,5 mg/día.<sup>12,13</sup>

## Conclusiones

La NAMS continúa solicitando a la FDA que promulgue modificaciones en la advertencia de recuadro negro de la terapia con estrógenos para formulaciones de dosis bajas vaginales de estrógeno dosificadas dentro de rangos de referencia del estradiol posmenopáusicos.

Tales modificaciones incluirían eliminación de la advertencia de caja negra y reemplazo con advertencias sobre la necesidad de una evaluación médica si es posmenopáusica, y se produce sangrado o manchado, y que las mujeres involucren a sus oncólogos en la toma de decisiones si tienen un cáncer previo sensible a los estrógenos.

## Referencias

1. Manson JE, Goldstein SR, Kagan R, et al; Working Group on Women's Health and

Well-Being in Menopause. Why the product labeling for low dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*. 2014;21:911-16.

2. Santen RJ, Pinkerton JV, Liu JH, et al. Workshop on normal reference ranges for estradiol in postmenopausal women, September 2019, Chicago, Illinois. *Menopause*. 2020;27:614-24.
3. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21:1063-8.
4. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD001500.
5. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728-53.
6. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;13:220-31.
7. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-11.
8. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E189-E198.
9. Canonico M, Scarabin PY. Oral versus transdermal estrogens and venous thromboembolism in postmenopausal women: what is new since 2003? *Menopause* 2016;23:587-8.
10. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QRResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810.
11. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Vaginal estrogen in the treatment of genitourinary syndrome of menopause and risk of endometrial cancer: an assessment of recent studies provides reassurance. *Menopause*. 2017;24:1329-32.

12. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause* 2020;27:361-70.
13. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric*. 2015;18:121-34.
14. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25:11-20.
15. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26:603-10.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394:1159-68.
17. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3647-3661.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127:e93-e96.
19. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:603-9.
20. Pavlovic' RT, Jankovic' SM, Milovanovic' JR, et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019;19:e731-e740.
21. Bulletti C, De Ziegler D, Giacomucci E, et al. Vaginal drug delivery: the first uterine pass effect. *Ann NY Acad Sci*. 1997;828:285-90.
22. Davis J. FDA approves new HRT warning label. *Medscape*, January 8, 2003. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/447629>. Accessed April 26, 2020.
23. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA*. 2003;289:537-8.
24. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Draft guidance for industry on noncontraceptive estrogen drug products for the treatment of vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommended prescribing information for health care providers and patient labeling; availability. *Federal Register* 2005; 69578-9.
25. NAMS Citizen's Petition and FDA Response June 7, 2018. NAMS e-mail communication. Available from: [www.menopause.org/docs/default-source/default-document-library/fda-responseacf7fd863a01675a99cbff00005-b8a07.pdf](http://www.menopause.org/docs/default-source/default-document-library/fda-responseacf7fd863a01675a99cbff00005-b8a07.pdf). Accessed February 3, 2020 .
26. European Medicines Agency. Four-week limit for use of high-strength estradiol creams. October 4, 2019. Available from: [www.ema.europa.eu/en/documents/referral/estradiol-containing-001-w/w-medicinal-products-topical-use-article-31-referral-four-week-limit-use-high-strength-estradiol\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/estradiol-containing-001-w/w-medicinal-products-topical-use-article-31-referral-four-week-limit-use-high-strength-estradiol_en.pdf). Accessed February 3, 2020.

## Identificación y tratamiento de la incontinencia urinaria en mujeres de mediana edad

**Linda Brubaker, MD**

*(University of California San Diego, La Jolla, California)*

La incontinencia urinaria es un problema común de salud de la vejiga que afecta de manera desproporcionada a las mujeres, especialmente a las mujeres de mediana edad. En ausencia de signos o síntomas alarmantes, es apropiada una evaluación escalonada alineada con las preferencias de tratamiento del paciente. Las intervenciones iniciales pueden incluir terapias conductuales simples, modificaciones en el estilo de vida y hábitos para ir al baño. También se pueden ofrecer medicamentos sistémicos, cirugía y tratamiento especializado.

Los problemas de salud de la vejiga afectan a muchas mujeres adultas y la incontinencia urinaria (IU) afecta a casi el 50%. Una vez que se identifica la IU, una evaluación escalonada se alinea con la preferencia de tratamiento del paciente. Las recomendaciones terapéuticas se basan generalmente en la presencia de dos subtipos comunes de IU: incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) e incontinencia urinaria de urgencia (IUU). Existe una creciente apreciación de que estos subtipos comunes de IU a menudo coexisten en mujeres afectadas con diversos grados de gravedad; la coexistencia generalmente se conoce como incontinencia urinaria mixta (IUM).<sup>1</sup>

**Prevención.** Aunque no se conoce bien la salud de la vejiga, los expertos sugieren que los hábitos saludables de la vejiga incluyen prácticas para ir al baño que permiten una evacuación completa y oportuna, estrategias para asegurar la fuerza de los músculos pélvicos de por vida, una ingesta suficiente de líquidos para una hidratación adecuada y una ingesta relativamente uniforme de líquidos durante las horas de vigilia, deteniéndose unas horas antes de dormir.<sup>2</sup>

**Inicio, remisión y recurrencia de los síntomas.** Las circunstancias de la aparición de la

IU pueden proporcionar una pista sobre la etiología de la IU y el tratamiento potencial. Los médicos deben estar especialmente atentos a los momentos de alto riesgo en la vida de una mujer cuando la aparición de la IU es más común. Muchas mujeres experimentan inicialmente IU (a menudo IUS) durante el embarazo o poco después del parto. Otros desarrollan síntomas (a menudo IUU) a medida que aumentan de peso o experimentan comorbilidades médicas o quirúrgicas. Las mujeres con síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia pueden informar síntomas del tracto urinario inferior.<sup>3</sup> En raras ocasiones, la IU (a menudo IUU) puede persistir después de la edad típica para ganar continencia en la niñez, o la IU (a menudo IUE) puede manifestarse durante las actividades deportivas de la adolescencia. Los síntomas de la incontinencia urinaria pueden aumentar y disminuir a medida que cambian las circunstancias de la vida. Desafortunadamente, la IU puede reaparecer después de un tratamiento inicialmente exitoso, lo que justifica una evaluación y consideración de una terapia adicional para la IU. En las mujeres con IUM, los síntomas de un subtipo a menudo persisten después de una terapia exitosa para otro subtipo.

**Identificación.** Con el deterioro de la salud de la vejiga, las mujeres suelen adoptar estrategias de afrontamiento para minimizar los síntomas. Por lo tanto, un médico puede estar evaluando mujeres que son asintomáticas solo porque han dejado de realizar actividades importantes que promueven la salud, como hacer ejercicio, tomar diuréticos recetados o socializar por miedo a la IU. Observar el uso de almohadillas en mujeres que no están menstruando debe crear conciencia de que los síntomas de la IU pueden estar presentes. La

naturaleza estigmatizante de la IU inhibe la divulgación y el médico desempeña un papel importante al brindar un espacio seguro para discutir los síntomas de la IU.

Por ejemplo, en lugar de hacer una pregunta directa sobre la IU, que requiere divulgación durante las visitas al consultorio, un médico puede simplemente incluir declaraciones como «Muchas mujeres experimentan problemas de control de la vejiga; si experimenta esto, hágamelos saber porque hay cosas simples que puede hacer para ayudar». Esto puede facilitar el momento y las circunstancias del tratamiento de la IU para una mujer afectada

**Evaluación.** Para la mayoría de las mujeres afectadas por la IU, la evaluación escalonada debe alinearse con las preferencias y objetivos del paciente para la identificación, evaluación, inicio del tratamiento y la terapia probable. Se puede iniciar una evaluación mínima (antecedentes de síntomas, evaluación de la ingesta de líquidos y patrones de evacuación y pruebas de infección del tracto urinario) antes de las intervenciones conductuales simples. El historial de síntomas puede orientar el diagnóstico probable y la terapia recomendada.

Por ejemplo, los síntomas de la IUE generalmente ocurren con el esfuerzo físico o con aumentos momentáneos de la presión intraabdominal (tos, estornudo); La UIE rara vez es un problema durante el sueño. Las mujeres que informan que «el día y la noche son igualmente malos» o «la noche es peor» tienen menos probabilidades de requerir cirugía de IUE como intervención inicial. En contraste, las mujeres que apoyan incondicionalmente los síntomas de IUE que ocurren solo durante el día pueden beneficiarse de una intervención quirúrgica de IUE más temprano en el algoritmo de tratamiento. Un diario que muestre el momento y la cantidad de ingesta de líquidos, los orificios y los episodios de fugas a menudo es útil tanto para la paciente como para su médico. Esto puede facilitar la selección de estrategias de comportamiento, como cambios en la elección o el volumen de líquidos y/o el momento de la ingesta de líquidos para reducir los síntomas de la IU.

La evaluación adicional (el examen físico debe incluir examen pélvico con espéculo y

bimanual, evaluación del residuo posmiccional en pacientes seleccionados, pruebas de orina de esfuerzo y otras pruebas seleccionadas debe preceder a las terapias que requieren compromiso con medicación oral para la IU de por vida, inyecciones intravesicales, implantes o cirugía de IUE. La evaluación formal del residuo posmiccional (mediante sonda o gammagrafía de la vejiga) debe realizarse en pacientes seleccionados que pueden tener un vaciado incompleto de la vejiga (debido a medicamentos, prolapso o edad avanzada).

En ausencia de antecedentes preocupantes, el médico debe comprender las preferencias, los temores y los objetivos de la mujer antes de hacer una recomendación terapéutica. La mayoría de las mujeres afectadas por IU no tienen características clínicas preocupantes que justifiquen una acción, como hallazgos físicos inesperados que alteran la planificación clínica, hematuria o nuevos signos o síntomas de enfermedad neurológica relevante

**Prolapso coexistente de órganos pélvicos.** El prolapso de órganos pélvicos (POP) y la IU comúnmente coexisten y pueden tratarse simultáneamente, ya sea quirúrgicamente o no quirúrgicamente.<sup>xxx</sup> Las mujeres pueden beneficiarse de la educación para abordar la creencia común de que toda IU está relacionada con una «vejiga caída». Tanto POP como IU pueden ocurrir de forma aislada. El tratamiento de POP puede revelar síntomas de IU, especialmente IUE; por lo tanto, el asesoramiento prequirúrgico con respecto a la IUE posoperatoria está justificado en mujeres sometidas a cirugía de POP.

**Tratamiento.** El deseo y la voluntad de participar en el tratamiento deben determinarse antes de las recomendaciones terapéuticas<sup>1</sup>. Se pueden implementar terapias conductuales simples para la IU antes del examen pélvico. Las modificaciones en el estilo de vida incluyen optimizar la ingesta de líquidos sobre la base del informe de síntomas o la revisión del diario (p. ej., tomar líquidos más temprano en el día y evitar la ingesta de líquidos en forma de bolo), asegurar intervalos de evacuación apropiados (p. ej., esperar demasiado o tratar de superar los impulsos), y normalización del peso. Se pueden recomendar ejercicios de los músculos del suelo pélvico sin supervisión; sin embargo, los médicos deben

completar un examen pélvico antes de derivar a fisioterapia del piso pélvico para el entrenamiento supervisado de los músculos pélvicos.

El uso de estrógenos sistémicos no mejora la IU y no debe prescribirse para este propósito. Sin embargo, existe evidencia de que el estrógeno vaginal es beneficioso para las mujeres posmenopáusicas con atrofia urogenital e IUU. Es probable que el mecanismo de acción específico sea multifactorial y no se comprenda bien; sin embargo, estudios recientes del microbioma del tracto genitourinario que sugieren que el estrógeno vaginal restaura una comunidad microbiana más favorable en el tracto genitourinario inferior proporcionan algunas hipótesis comprobables.<sup>7</sup>

Cuando las intervenciones iniciales no proporcionan un control adecuado de los síntomas o la mujer no las acepta, se pueden ofrecer intervenciones posteriores. Las mujeres afectadas por IUU experimentan niveles variables de control de los síntomas con uno de los seis medicamentos orales disponibles (oxibutinina, solifenacina, trospio, fesoterodina, darifenacina y mirabegrón); las restricciones del formulario pueden dirigir las prácticas de prescripción. Existen alternativas a los medicamentos orales, especialmente para las mujeres mayores que tienen problemas cognitivos y/o polifarmacia. Hay varias formas de modulación nerviosa disponibles: percutánea (nervio tibial) o implantada (neuromodulación sacra). La onabotulinumtoxinA intravesical es muy eficaz para el tratamiento de la IUU, aunque las infecciones del tracto urinario postratamiento son comunes y existe el riesgo de retención urinaria transitoria que requiera cateterismo<sup>8</sup>.

Para las mujeres cuyos síntomas de IUE son más problemáticos, se debe implementar fisioterapia supervisada del piso pélvico; una variedad de dispositivos intravaginales, incluidos los pesarios de incontinencia, también alivian los síntomas durante su uso. La cirugía, típicamente cabestrillos mediouretrales, es muy eficaz para las mujeres con IUE molesta. Para las mujeres con IUM, los cabestrillos mediouretrales siguen siendo una terapia de primera línea que se puede ofrecer porque mejoran los síntomas de ambos subcomponentes de la IU.<sup>9</sup> Estudios de cohortes grandes demuestran la

efectividad y seguridad, con bajas tasas de reoperación.<sup>10</sup>

En resumen, la IU es común, estigmatizante, tratable y rara vez se asocia con etiologías subyacentes graves no detectadas previamente. Los médicos pueden ayudar a las mujeres afectadas mejorando las habilidades de detección, iniciando una evaluación escalonada e implementando estrategias de tratamiento que estén alineadas con las preferencias y objetivos de la mujer.

## Referencias

1. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Clinical updates on urinary incontinence in women: a review. *JAMA* 2017;318:1592-1604.
2. Brady SS, Bavendam TG, Berry A, et al; Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms (PLUS) Research Consortium. The Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms (PLUS) in girls and women: developing a conceptual framework for a prevention research agenda. *Neurourol Urodyn* 2018;37:2951-2964.
3. Alperin M, Burnett L, Lukacz E, Brubaker L. The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps. *Menopause* 2019;12:103-111.
4. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al; Pelvic Floor Disorders Network. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008;300:1311-1316.
5. Wu JM, Dieter AA, Pate V, Jonsson Funk M. Cumulative incidence of a subsequent surgery after stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse procedure. *Obstet Gynecol* 2017;129:1124-1130.
6. Wilkins MF, Wu JM. Lifetime risk of surgery for stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Minerva Ginecol* 2017;69:171-177.
7. Brubaker L, Wolfe A. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med* 2017;5:34.
8. Visco A, Brubaker L, Richter H, et al; Pelvic Floor Disorders Network. Anticholinergics therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *New Engl J Med* 2012;367:1803-1813.

9. Sung V, Borello-France D, Dunivan G, et al; Pelvic Floor Disorders Network. Methods for a multicenter randomized trial for mixed urinary incontinence: rationale and patient-centeredness of the ESTEEM trial. *Int Urogynecol J* 2016;27:1479-1490.
10. Gurol-Urganci I, Geary RS, Mamza JB, et al. Long-term rate of mesh sling removal following midurethral mesh sling insertion among women with stress urinary incontinence. *JAMA* 2018;320:1659-1669.

### **Conflicto de intereses**

El Dr. Brubaker declara no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.