



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 27 núm. 1

ENERO-JUNIO DE 2021

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 27 - Núm. 1- Año 2021

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares (Cali)

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

Comité Financiero

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

Comité Científico

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

Comité Editorial

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

Comité WEB

Dirección, Junta Directiva Nacional

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

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina 103

Teléfonos: 3164633026 - 2853173

Correo electrónico: asomenopausianacional@gmail.com

Página web: www.asomenopausia.com

Bogotá, Colombia

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

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

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

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta
Norella Ortega, MD - Secretaria
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Fiscal
Sonia Oliva Martínez, MD - Vocal

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

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo Bogotá (2019-2021)

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

Capítulo de Antioquia (2019-2021)

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

Periodo 2019 - 2021

Capítulo de Bolívar

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

Capítulo Eje Cafetero

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

Capítulo del Atlántico

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

Capítulo de Nariño

Sonia Oliva Martínez, MD - Presidenta
Dolly Pantoja, MD - Vicepresidenta
Mauricio Caicedo, MD - Secretario
Luis Fernando de los Ríos, MD - Tesorero
Jaime Vallejo, MD - Vocal
Filipo Morán - Vocal

Capítulo de Santander

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente
Sergio Augusto Alvernia González MD - Vicepresidente
Irma Moreno Hernández, MD - Secretaria
Luisa de la Concepción Salamanca Garzón, MD - Tesorera
Oscar Gómez León, MD - Fiscal
Martin Bernardo Mejía Carreño - Vocal
Rocío Guarín Serrano, MD - Vocal

Capítulo Valle del Cauca

María Cecilia Arturo Rojas, MD - Presidenta
Hoover Orlando Canaval Erazo, MD - Vicepresidente
Ana María Arias Galeano, MD - Secretaria
José Ignacio Zúñiga Gamba, MD - Tesorero
Farid Amastha Hissami, MD - Fiscal
Fernando Ávila Sánchez, MD - Vocal

Armada digital

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

Revista Colombiana de Menopausia

Indicaciones a los autores

1. La **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
 2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
 3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827, Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.
Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
 4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
 5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
 6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
 7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
 8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index Medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Jones HR, Siekert RG, Geraci JE.** Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Fenichel O.** Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3ª. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Drayer**
- BP, Poser CM.** Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. *Infecciones del sistema nervioso central*. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S. A.; 172-175.
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se numeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, estas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
 10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
 11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
 12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
 13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
 16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
 17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
 18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
 19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
 20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: **Rev Col de Menop**.
 21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo «Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas».

CONTENIDO

EDITORIAL

- Vitamina D y calcio para todos, ¿desde la vida intrauterina hasta la muerte?**
Gustavo Gómez Tabares 6
-

ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

- Hiperprolactinemia e infertilidad**
María Alejandra Yépez Galindo, Gustavo Gómez Tabares 8
-

ASOMENOPAUSIA

- Terapia hormonal de la menopausia en el año 2021**
Fabio Sánchez Escobar, Camilo Rueda Beltz, David Vásquez Awad,
Bernardo Moreno, Germán Barón Castañeda, Gustavo Gómez Tabares 24
-

ACTUALIDAD INMEDIATA

- Disparidad global por sexo de COVID-19: una revisión descriptiva de las hormonas sexuales y consideración del uso terapéutico potencial de la terapia de reemplazo hormonal en adultos mayores**
Samuel C. Okpechi, Jordyn T. Fong, Shawn S. Gill, et al.
Comentarios FLASCYM. Adriana Camero L. 47
-

MENOPAUSIA AL DÍA

- Terapia de estatinas en mujeres de mediana edad** 49
-

PERLAS

- Diabetes tipo 2 y fragilidad ósea: una asociación poco reconocida**
Khalid J. Farooqui, Ambrish Mithal, Ann Kwee Kerwen, Manju Chandran 53

- Comparación de métodos para mejorar la evaluación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas diabéticas chinas: un estudio del caso-control**
Zhangxin Wen, Na Ding, Rong Chen, Shuyin Liu, Qinyi Wang, Zhifeng Sheng, Hong Liu 54

- Uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo potencial para el cáncer de mama: una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de casos y controles hasta 2010**
Wieslaw Kanadys, Agnieszka Baranska, Maria Malm, Agata Blaszcuk,
Malgorzata Polz-Dacewicz, y otros. 55

- El índice inflamatorio dietético se asocia a la masa baja del músculo y a la función baja del mismo en australianos más viejos**
Marlene Gojanovic, Kara L. Holloway-Kew, Natalie K. Hyde,
Mohammadreza Mohebbi, y otros 56

- Efecto protector de la metformina contra la depresión y la ansiedad como comportamientos inducidos por ovariectomía en ratas: papel de la tensión oxidativa**
Inci Turan, Hale Sayan Özaçmak, Salih Erdem, Meryem Ergenc, Veysel Haktan Ozacmak 57

Un conjunto de resultados básicos para los síntomas vasomotores asociados con la menopausia: la iniciativa global COMMA (Core Outcomes in Menopause)

Sarah Lensen, David Archer, Robin J. Bell, Janet S. Carpenter, Monica Christmas, Susan R. Davis, Karen Giblin, Steven R. Goldstein, Tim Hillard, Myra S. Hunter, Stamatina Iliodromiti, Unnop Jaisamrarn, Hadine Joffe, Sunila Khandelwal, Ludwig Kiesel, Bobae V. Kim, Cornelis B. Lambalk, Mary Ann Lumsden, Pauline M. Maki, Rossella E. Nappi, Nick Panay, Helen Roberts, Jan Shifren, James A. Simon, Amanda Vincent, Wendy Wolfman, Martha Hickey

58

Estrógenos tópicos y preparaciones no hormonales para la atrofia vulvovaginal posmenopáusicas: Una guía clínica EMAS

Angélica Lindén Hirschberg, Johannes Bitzer, Antonio Cano, Iuliana Ceausu, Peter Chedraui, y otros

59

Foto de portada:

La duración de esta pandemia y la cada vez mas lejana recuperación de la normalidad, parece que el uso del tapabocas ha sido desde siempre. GGT

Vitamina D y calcio para todos, ¿desde la vida intrauterina hasta la muerte?

Hay conductas controversiales en una mayoría de decisiones de tratamiento y conductas médicas que están influidas —por no decir manipuladas— por el ego de los médicos, los investigadores y la gran influencia de la industria. Pero, a mi entender, la administración de calcio y la de vitamina D son los principales asuntos al respecto en nuestro medio, y posiblemente a nivel mundial.

Sin entrar en disquisiciones científicas, ni en temas de biología molecular, sabemos que se está enseñando a los médicos nuevos y viejos que el calcio hay que darlo a las mujeres embarazadas para, entre otras cosas, prevenir la preeclamsia; al recién nacido; al infante; al adolescente; a la mujer en edad reproductiva para prepararla para el embarazo; a la mujer en transición menopáusica y a la menopáusica. Es decir, no hay descanso en la toma de calcio desde antes del nacimiento hasta la muerte.

La vitamina D, por otra parte, que algunos discuten si es vitamina u hormona, es una sustancia pleiotrópica. En efecto, la expresión ubicua del receptor de vitamina D (VDR) puede ser la base de los diversos efectos de la vitamina D y proporciona una explicación mecanicista para el vínculo entre la deficiencia de vitamina D y una serie de trastornos, como diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedad hepática no alcohólica, enfermedad cardiovascular y cáncer.

La 1,25-dihidroxitamina D interactúa con el receptor nuclear de vitamina D (VDR) que a su vez se une al receptor de ácido retinoico, formando un complejo que es reconocido por secuencias genéticas específicas conocidas como elementos de respuesta a vitamina D (VDRE), para abrir la información genética responsable de sus acciones biológicas.

Hay evidencia que respalda la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la diabetes tipo 2. Este vínculo está mediado por los efectos directos e indirectos de la vitamina D sobre la secreción de insulina, la sensibilidad a la insulina y la inflamación sistémica.

También se afirma que la vitamina D mejora la inmunidad de las células a través de la inducción de péptidos antimicrobianos, incluida la catelicidina humana, la cual exhibe actividades antimicrobianas directas contra un gran espectro de microbios, que incluyen bacterias grampositivas y gramnegativas, virus con o sin envoltura y los hongos.

Además la vitamina D —se dice— mejora la inmunidad celular en parte al reducir las citoquinas inducidas por el sistema inmune innato. Estas citocinas pueden ser proinflamatorias o antiinflamatorias en respuesta a infecciones virales y bacterianas, como se observó en pacientes con COVID-19.

La vitamina D puede reducir la producción de citocinas proinflamatorias, y aumentar la expresión de citocinas antiinflamatorias por los macrófagos o células del sistema inmune. La suplementación con vitamina D también mejora nuestra capacidad de producir antioxidantes, lo cual es un efecto beneficioso del ácido ascórbico o vitamina C.

Por lo anterior, el Dr. Tom Frieden, un exdirector de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), proponía la vitamina D para combatir la pandemia de COVID-19 el 23 de marzo de 2020.

De la literatura reciente, se sabe que la infección por COVID-19 se asocia con una mayor producción de citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva, mayor riesgo de neumonía, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia cardíaca. La tasa de fatalidad en China fue del 6 al 10% para las personas con enfermedad cardiovascular, enfermedad crónica del tracto respiratorio, diabetes e hipertensión. Varios estudios informan que las personas con enfermedades crónicas tienen concentraciones más bajas de vitamina D que las personas sanas. Un estudio en Italia informó que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes tenían concentraciones medias de vitamina D —25 (OH) D— de 16 nanogramos por mililitro (ng/ml), mientras que las pacientes femeninas tenían concentraciones de 13 ng/ml, cuando se considera un valor normal de 25 (OH) D mayor de 30 ng/ml y óptimo para infecciones mayor de 40 ng/ml.

Tampoco los diferentes grupos de interés de vitamina D están totalmente de acuerdo sobre los valores de deficiencia, insuficiencia y suficiencia.

En definitiva, creo que debemos ser cautos y críticos en estos temas de administración masiva de fármacos, así estén presentes en la naturaleza — sol y alimentos—, por razones médicas, éticas y de autoestima.

Bibliografía

Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(14):e14970. doi: 10.1097/MD.00000000000014970.

Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Med Virol*. 2020;92(5):479-90. doi: 10.1002/jmv.25707.

Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.

Gustavo Gómez Tabares
Editor en jefe

Hiperprolactinemia e infertilidad

MARÍA ALEJANDRA YÉPEZ GALINDO,* GUSTAVO GÓMEZ TABARES**

Introducción

La prolactina (PRL) es una hormona secretada por la hipófisis anterior, y las variaciones en su secreción siguen el ritmo circadiano, caracterizado por niveles superiores durante la fase MOR (movimientos oculares rápidos) del sueño, con concentraciones pico entre las 2 a. m. y las 5 a. m., y durante la ovulación; niveles inferiores de PRL se evidencian durante la vigilia.^{1,2} La producción extra hipofisiaria se llevará a cabo en los ovarios, las glándulas mamarias y el endometrio; adicionalmente, existen otros sitios de origen como próstata, linfocitos, células hematopoyéticas, piel, tejido adiposo, timo, sistema linfático, endotelio y cerebro.²

Esta hormona, en términos generales, ejerce funciones sobre la reproducción, la lactancia y el metabolismo.³ En las mujeres, la PRL está involucrada en el desarrollo folicular y el mantenimiento del cuerpo lúteo y también actúa sobre la glándula mamaria para inducir y mantener la lactancia.²

La hiperprolactinemia (HPRL) se define como cualquier situación en la que los niveles circulantes de prolactina son más altos que los de la población de referencia.⁴ En la práctica clínica, el término se utiliza generalmente cuando el nivel de PRL se encuentra crónicamente elevado. Valores mayores de 20-25 ng/ml (420-500 mUI/l) son considerados patológicos, pero el valor de referencia depende del tipo de ensayo utilizado para su determinación.⁴

Es un motivo de consulta frecuente tanto para ginecólogos como para endocrinólogos y

médicos generales. La HPRL se encuentra en el 15 al 20% de las mujeres que se someten a estudios para infertilidad.⁵ Las manifestaciones clínicas incluyen galactorrea, alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad y osteoporosis; de acuerdo con los síntomas más comunes, las anormalidades menstruales pueden incluir ciclos irregulares desde 6 semanas hasta 6 meses de periodos caracterizados por amenorrea, oligomenorrea, hipomenorrea, ciclos menstruales cortos, regresión prematura del cuerpo lúteo, síndrome disfórico premenstrual, disminución de la libido, dispareunia, hirsutismo, acné, cefalea, y en presencia tumoral, puede ocasionar síntomas visuales cuando el prolactinoma alcanza un diámetro superior a 1 cm. Todas las alteraciones descritas anteriormente se encuentran en estrecha relación con el sistema reproductivo y en consecuencia repercuten en la fertilidad.⁶

Se calcula que la alteración de esta hormona afecta principalmente a mujeres entre los 25 y los 34 años, con una prevalencia de 10 a 90 de cada 100.000 personas; también ocurre en hombres, pero es cuatro veces menos frecuente.¹

Entre las diversas causas de la HPRL se pueden encontrar embarazo, consumo de ciertos fármacos, trastornos tiroideos, y enfermedad renal y hepática; pero la causa más frecuente son los adenomas hipofisarios productores de prolactina (prolactinomas).^{2,7,8} Estos se clasifican en microadenomas (menores de 10 mm), que constituyen el 90% de los casos y se manifiestan con disfunción menstrual e infertilidad. Los tumores con más de 10 mm se llaman

* Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Universidad Libre, Seccional Cali.

** Ginecólogo endocrinólogo, Infertilidad, Laparoscopia; profesor titular de la Universidad del Valle y la Universidad Libre; Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Imbanaco, Quirón Salud.

macroadenomas, son menos frecuentes y se asocian con niveles más altos de PRL, usualmente en presencia de disfunción neurológica e hipogonadismo.⁵

Además de los factores fisiológicos que podrían causar su alteración, también hay condiciones patológicas que llevan a HPRL. Estas incluyen enfermedades que ocasionan lesión de las células hipofisarias o de otras estructuras del sistema nervioso central (SNC).¹ Algunas

de las causas tanto fisiológicas como patológicas se presentan en la tabla 1.

No es usual hablar de hiperprolactinemia como una enfermedad en sí misma, sino como un hallazgo o síntoma, el cual nos lleva a sospechar alteraciones patológicas en los órganos donde ejerce su función fisiológica. Por esta razón el manejo de la alteración de los niveles de la prolactina, e indirectamente de la infertilidad por esta causa, debe iniciar con la búsqueda

Tabla 1. Causas de hiperprolactinemia.

Enfermedad hipofisaria	Fármacos
Prolactinoma	Neurolépticos (fenotiazinas)
Acromegalia	Antipsicóticos
Síndrome de Cushing	Antieméticos
Enfermedad infiltrativa de hipófisis: granulomas, sarcoidosis	Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)
Hipofisitis linfocítica	Antidepresivos tricíclicos
Síndrome de silla turca vacía	Cimetidina
	Estrógenos
	Opiáceos
Sección del tallo hipofisario/Efecto de tallo («stalk-effect»)	Antihipertensivos (alfametildopa, verapamilo)

Enfermedad hipotalámica	Otros
Tumores: craneofaringiomas, adenomas no funcionales, disgerminomas, meningioma	Síndrome de ovario androgénico (SOA)
Sarcoidosis	Embarazo/lactancia
Tuberculosis (TB extrapulmonar)	Hipotiroidismo
Histiocitosis X	Falla renal crónica
Radioterapia craneana	Insuficiencia hepática
	Estrés físico/psicológico
	Idiopático
	Dolor torácico crónico
	Estimulación repetida de pezones
	Sepsis
	Cirugías/cirugía de tórax

da activa de un diagnóstico integral, que corresponde a la causa de la elevación de la concentración de prolactina.¹

Prolactinomas

La HPRL es causada por adenomas hipofisarios productores de prolactina (denominados *prolactinomas*) en alrededor de un 50% de los casos.⁴

Se clasifican, según su tamaño, en microprolactinomas (menores de 1 cm) y macroprolactinomas (mayores de 1 cm). Rara vez se presentan los prolactinomas gigantes (mayores de 4 cm), que son más frecuentes en hombres.⁹ Su incidencia es de 27 casos por millón por año.⁹

El 70% de los prolactinomas se presenta en mujeres⁹ y el 64% al 90% son microprolactinomas intraselares que no crecerán durante el seguimiento.^{9,10}

En mujeres, dado que la mayoría de los prolactinomas son microprolactinomas, suelen producirse alteraciones endocrinológicas (trastornos del ciclo menstrual e infertilidad). En mujeres posmenopáusicas prevalece la clínica de efecto de masa sobre otras alteraciones.¹⁰

Por su parte, en los hombres, el 80% de estos tumores son macroprolactinomas, por lo que

presentan síntomas de efecto de masa como alteraciones visuales (incluyendo pérdida visual) y cefalea.¹⁰ Así mismo, pueden presentarse otras manifestaciones secundarias a la afectación de otros ejes hipofisarios. En ellos, la HPRL produce disminución de la libido, disfunción eréctil, oligospermia e infertilidad y, con menos frecuencia, ginecomastia y galactorrea.¹⁰ Figura 1.

Fisiopatología

La prolactina es una hormona polipeptídica de cadena sencilla y existen diferentes isoformas de esta, cada una con funciones biológicas distintas. La isoforma principal tiene una masa molecular de 23,4 kDa, está formada por 199 aminoácidos y contiene tres enlaces bisulfuro.^{1,6} Es producida y secretada mayoritariamente por células acidófilas lactotróficas del lóbulo anterior de la adenohipofisis.^{1,7} Esta hormona pertenece a la familia de la hormona de crecimiento (GH) y del lactógeno placentario, cuyos miembros comparten propiedades estructurales, funcionales y de unión, así como el mismo ancestro genético.²

Además de esta prolactina monomérica de 23 kDa, se encuentran en la circulación otras dos formas principales de la proteína, conocidas como «PRL grande» y «PRL muy grande» (también conocida como macroprolactina).¹¹ Estas son complejos de masa molecular grande

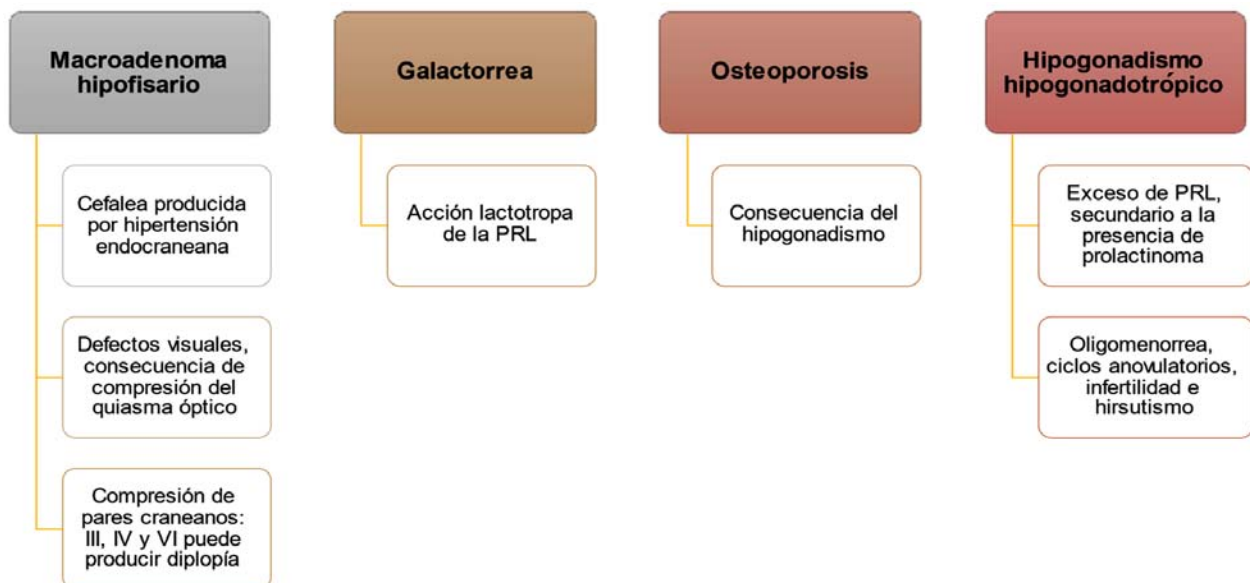


Figura 1. Manifestaciones clínicas frecuentes de HPRL.

(mayor de 100 kDa) compuestos por la PRL de 23 kDa y autoanticuerpos IgG o IgA (o por agregados poliméricos conformados por monómeros de PRL altamente glicosilados)⁽²⁾, que pueden ser detectados por inmunoensayos de PRL.¹¹ Sin embargo, estas formas de PRL tienen una actividad biológica mínima *in vivo* y no se conocen efectos patológicos asociados.¹¹

Regulación de PRL

En ausencia de hormonas de una glándula blanco para hacer un control por retroalimentación con los lactotrofos, la PRL regula su propia liberación actuando en los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos. Este tipo de interacción se ha llamado «retroalimentación de asa corta» y es el principal responsable de mantener la homeostasis de la PRL. Muchos estudios muestran que un aumento en PRL endógena o exógena resulta en una mayor actividad de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA), mientras una disminución de PRL circulante resultante de una hipofisectomía, la inmunoneutralización o el uso de agonistas dopaminérgicos bajan su actividad. Las neuronas TIDA responden a los cambios agudos y crónicos de PRL con pocas excepciones como el embarazo, la lactancia y los prolactinomas, cuando las neuronas dopaminérgicas se vuelven refractarias a los niveles de PRL, permaneciendo, por lo tanto, hiperprolactinemia fisiológica o patológica.²³

Los estrógenos son responsables por mayores niveles de PRL en el suero, la respuesta aumentada de la PRL a los secretagogos, y la mayor incidencia de prolactinomas en mujeres que en hombres. Los niveles circulantes de PRL no se aumentan (en humanos contrario a las ratas) durante el pico de LH, están básicamente estables durante el ciclo menstrual.²⁴

La regulación es compleja e involucra factores inhibidores, así como estimuladores; están involucrados el sistema endocrino clásico y los sistemas paracrino (liberado localmente desde una célula para actuar sobre otra) y autocrino (que actúa sobre la célula de la cual proviene). En esta compleja interacción participan diversos neurotransmisores, hormonas peptídicas y hormonas esteroideas. El sistema de control endocrino es el que se comprende mejor.²⁾

A. Inhibidores de la PRL

1. *Dopamina*: Tiene receptores de alta afinidad en los lactotrofos. Aquí la dopamina inhibe la transcripción del gen de la PRL al disminuir la actividad de la adenilciclasa.
2. *GABA*: Tiene actividad de factor inhibidor de PRL (PIF). Hay neuronas GABAérgicas en la eminencia media y receptores del GABA en el lóbulo anterior de la hipófisis.
3. *GAP*: Péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotropinas; es un polipéptido de 56 aminoácidos, el cual es la porción carboxilo-terminal de la proteína precursora de la GnRH. El GAP tiene actividad inhibidora de la PRL, así como estimuladora de las gonadotropinas, y se halla en el hipotálamo y en la placenta humana. Figura 2.

B. Liberadores de la PRL

Hay situaciones que pueden actuar directamente sobre la pituitaria, y bloquean la inhibición dopaminérgica, o indirectamente, por depleción de niveles hipotalámicos.

Estos incluyen la succión, el estrés, el sueño, la alimentación, el dolor y la hipoglicemia. Todos están mediados por centros cerebrales superiores. La succión es un estímulo potente que da como resultado un marcado aumento de la PRL sérica en 5 minutos. Los cambios de la secreción hipotalámica de la dopamina no son suficientes para mediar esta respuesta. Esto sugiere la presencia de uno o varios factores liberadores (PRF) que puede incluir varios péptidos:

- TRH: Hormona liberadora de la tirotrina responsable del aumento de la PRL en el hipotiroidismo primario. La proTRH, de 256 aminoácidos, tiene 2 péptidos que estimulan la producción de PRL (pFE22 y pSE14).
- VIP: Péptido intestinal vasoactivo.
- Oxitocina.
- Angiotensina II.

Se ha identificado, además, mediación de neurotransmisores en la liberación de la PRL:

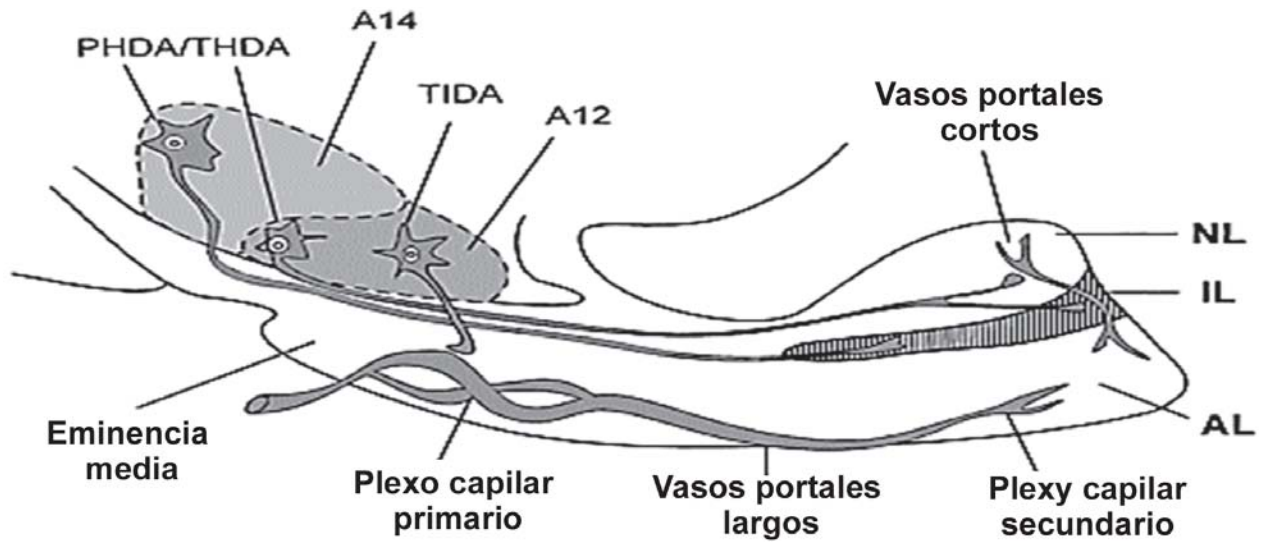


Figura 2. Diagrama de los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos que regulan PRL.
 THDA: tubero hipofisiario dopaminérgico; PHDA: periventricular-hipofisiario-dopaminérgico; AL: lóbulo anterior; IL: lóbulo intermedio; NL, lóbulo posterior; TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico.

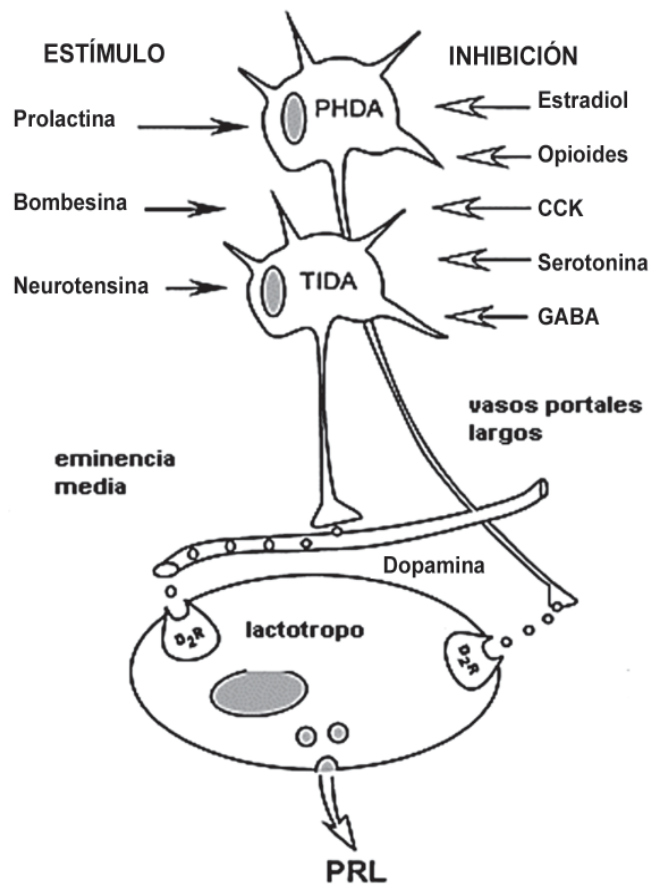
serotonina, opioides endógenos, histamina, neurotensina y sustancia P.

Algunas sustancias actúan en el control autocrino y paracrino de la liberación de la PRL, entre las cuales figuran glucocorticoides, vitamina D, progesterona y estrógenos. Este último es el principal regulador periférico de la secreción de PRL que estimula directamente su producción.

La acción de la histamina a través de los receptores H_1 puede estimular la secreción de PRL, mientras que su acción a través de los receptores H_2 puede inhibir la secreción de PRL, lo cual puede explicar la mayor secreción de PRL observada con el uso de fármacos antagonistas H_2 (antagonista de los receptores H_2 de la histamina).²⁴ Figura 3.

Relación PRL-gonadotropinas

La relación de hiperprolactinemia e hipogonadotropinemia es manifiesta en los síndromes de amenorrea-galactorrea. El descubrimiento de una prohormona precursora de GnRH llamada GAP (GnRH Adjunct Polipeptide) con importante actividad inhibitoria de prolactina ha generado la explicación para esa relación inversa entre las dos hormonas. Figura 4.



TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico; PHDA: periventricular-hipofisiario-dopaminérgico.

Figura 3. Principales sustancias estimuladoras e inhibitoras de la producción de PRL.

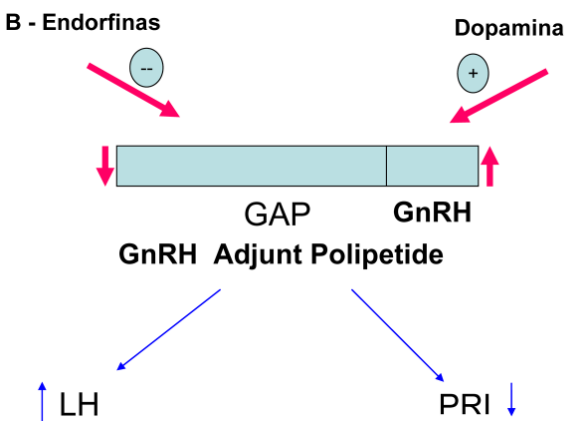


Figura 4. Relación PRL-gonadotropinas a través del GAP

Macroprolactina

En la mayoría de los individuos, alrededor del 85% de la prolactina sérica es monomérica, pero en otros predomina la macroprolactina, lo cual se conoce como macroprolactinemia. Esta también es conocida como hiperprolactinemia analítica y se ha reportado con una frecuencia del 4 al 40% entre los casos de HPRL, siendo en estos casos generalmente asintomática y no asociada con patología hipofisaria habitualmente.^{2,3,11} Su presencia a nivel sérico puede generar dificultades en la clínica debido a una interpretación errónea de la prueba bioquímica, por lo que hoy en día se recomienda fraccionar el suero mediante precipitación con polietilenglicol (PEG) para aumentar la calidad de la medición de la proteína monomérica biológicamente activa (la de 23 kDa).¹¹ Tras el proceso de centrifugación y precipitación con PEG, la obtención de PRL libre superior al 60% del total es sugestivo de hiperprolactinemia monomérica, mientras que una obtención menor del 40% es compatible con macroprolactinemia.² La macroprolactinemia se asocia por lo general con actividad de gonadotropinas y función gonadal normal.³

Funciones de la prolactina

Filogenéticamente, la prolactina ha sido llamada la hormona más antigua de la glándula hipófisis durante décadas, debido a la estimulación y el efecto que ejerce sobre las células de múltiples órganos,¹ pero exhibe principalmente acción mamotrófica, lactogénica y lacto-

poyética.^{1,3} Es decir, su órgano diana son las glándulas mamarias, pues participa en la hipertrofia de estas y en el estímulo y mantenimiento de la lactancia en el puerperio.^{1,3}

No se puede dejar de lado el papel que juega en el desarrollo del apego y el instinto materno (es la hormona responsable de estos) y la tolerancia inmunológica durante el embarazo.^{1,2} En niveles bajos o incluso fisiológicos, la PRL puede presentar un comportamiento «luteotrópico», ejerciendo un papel similar a las gonadotropinas, y en altas concentraciones, inhibiendo la secreción de gonadotropinas hipofisarias.^{1,2}

Sin embargo, existen condiciones diferentes al embarazo, el parto y la lactancia que pueden influir en su secreción en otras circunstancias fisiológicas y patológicas, como una dieta de alto contenido proteico, estrés, fase MOR del sueño, ejercicio físico, hipoglicemia, relaciones sexuales, enfermedades inflamatorias, enfermedades sistémicas crónicas, cambios en hormonas tiroideas (en hipotiroidismo, las concentraciones de TSH y de PRL están elevadas) e ingesta de fármacos.¹

La síntesis y la secreción de la PRL son mediadas por factores inhibitorios y de liberación. La dopamina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la somatostatina ejercen el efecto inhibitorio, siendo la dopamina la protagonista en este último caso. Se ha sugerido el papel de varias hormonas y neuropéptidos como promotores de la liberación de PRL, incluyendo la hormona liberadora de tirotrina (TRH), opioides endógenos, oxitocina, serotonina, vasopresina, péptido intestinal vasoactivo (VIP por sus siglas en inglés), neurotensina, galanina y salsolinol.² Sin embargo, la PRL se diferencia de otras hormonas hipofisarias en que no se ha identificado un factor fisiológico liberador de la misma.²

Como se había mencionado antes, la PRL también puede ser secretada por los ovarios, las glándulas mamarias, el endometrio, la placenta, las células del sistema reticuloendotelial y en ocasiones por células neoplásicas.^{1,4} Esta PRL es estructuralmente idéntica a la PRL hipofisaria y se une al mismo receptor.² Su regulación es sitio-específica y es diferente de la de la PRL hipofisaria.²

El receptor de PRL es estructural y funcionalmente similar al receptor de la GH y es expresado en la hipófisis y en muchos otros tejidos como la glándula mamaria, endometrio, ovarios, corazón, pulmón, timo, bazo, hígado, páncreas, riñón, glándula suprarrenal, músculo esquelético, cerebro, piel y osteoblastos.²

Las acciones lactotróficas y reproductivas de la PRL han sido bien establecidas, y en los últimos años se ha logrado una mejor comprensión de los efectos de la PRL extrahipofisiaria en humanos.² En las mujeres, como se mencionó inicialmente, juega un papel en el desarrollo folicular y en el mantenimiento del cuerpo lúteo. A nivel suprarrenal, estimula la secreción de andrógenos (incluyendo dehidroepiandrosterona (DHEA), cortisol y aldosterona. La PRL también ha sido implicada en la activación inducida por estrés del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS).² Aumenta la secreción de corticotropina (ACTH), induce hipertrofia suprarrenal y el almacenamiento de ésteres de colesterol, así como estimula la producción de cortisol.²

Por otro lado, ejerce un efecto variable sobre el hueso durante el desarrollo y la reproducción: en el feto, promueve el crecimiento óseo y la mineralización, mientras que durante la gestación, contribuye a la resorción ósea acelerada en la materna para proporcionar micronutrientes al feto.^{2,12} Adicionalmente, tiene acción vasoconstrictora y se ha postulado su posible papel en la hipertensión y la preeclampsia.^{2,12}

La hipersecreción de PRL suprime directamente la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual lleva a una disminución en la amplitud y la frecuencia de los pulsos de la hormona luteinizante (LH).^{1,2,13} Sin embargo, la PRL también ejerce un efecto inhibitorio directamente sobre el ovario, de manera que disminuye la producción de estrógenos.^{1,3} La síntesis de estrógenos y progesterona disminuye en células ováricas humanas cuando estas se exponen a concentraciones suprafisiológicas de PRL, resultando en anovulación e hipoestrogenismo.^{1,3,13} Estos cambios generan irregularidad menstrual (amenorrea u oligomenorrea, a veces flujos abundantes, y ciclos menstruales cortos, entre otras alteraciones), hirsutismo, acné, infertilidad, disminución del deseo sexual,

resequedad vaginal y dispareunia poscoital, así como alteraciones en la fase de excitación y de orgasmo.^{1,2,13} La galactorrea, espontánea o provocada, es una manifestación común en mujeres en edad fértil con HPRL, hasta en el 90% de casos, y puede ocurrir en presencia o ausencia de disfunción menstrual.^{1,2,13} Ante la presencia de un prolactinoma como causa de la HPRL, puede haber además cefalea y alteraciones visuales (diplopía y amaurosis, entre otras), sobre todo en el contexto de macroprolactinomas (diámetro mayor de 1 cm) por su efecto compresivo.^{1,2,13}

En ratas con hipogonadismo, se ha evidenciado que la secreción de GnRH a nivel del hipotálamo aumenta el número de receptores de GnRH a nivel de la hipófisis. Por el contrario, las ratas con hipogonadismo e hiperprolactinemia tienen menos receptores hipofisarios para GnRH, una respuesta disminuida del receptor de GnRH a la GnRH y una caída de la frecuencia y amplitud de los pulsos de la hormona luteinizante, factores que revierten tras la corrección de la HPRL.¹³

El hipoestrogenismo provoca indirectamente una alteración en la regulación del metabolismo de los lípidos, osteoporosis (varios estudios han demostrado que mujeres y hombres con HPRL e hipogonadismo tienen una densidad mineral ósea disminuida y un riesgo aumentado de fracturas vertebrales),⁴ cambios atróficos en el sistema genitourinario, aumento de la secreción de ACTH y andrógenos suprarrenales. Así mismo, pueden alterarse funciones pancreáticas como la secreción de insulina, y disminuye la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales a nivel hepático.^{1,2}

En resumen, se ha considerado que existe una asociación importante entre HPRL y mortalidad por cualquier causa así como mortalidad por enfermedad cardiovascular.¹⁴ Sin embargo, la literatura resulta contradictoria respecto a la afirmación anterior, pues hay autores que, por el contrario, reportan que la HPRL relacionada con tumores hipofisarios no se asocia con morbilidad aumentada ni mortalidad por cualquier causa.⁴ Particularmente, reportan que no hubo riesgo aumentado de diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer en general ni cáncer de mama, resultados que coincidieron con aquellos obtenidos por el estudio del corazón Framingham.⁴

Hiperprolactinemia e infertilidad femenina

La HPRL, de manera conjunta, conduce a alteraciones a nivel de las neuronas hipotálamo-hipofisarias; por lo tanto, es común encontrar descenso de la secreción de gonadotropinas (FSH y LH), lo cual inhibe la producción de estradiol.¹ El aumento del nivel de andrógenos secundario también perjudica el desarrollo del ovocito.¹

Por otro lado, los receptores de PRL están presentes en los ovarios humanos y de animales, y la síntesis de estrógeno y progesterona cae cuando las células ováricas humanas son expuestas a concentraciones suprafisiológicas de PRL.⁵

La disminución de FSH en sangre repercute sobre la maduración del folículo de Graaf, por lo que se presentan ciclos anovulatorios. A su vez, la alteración de la secreción de LH será la causante de insuficiencia de la fase lútea, a partir de cambios selectivos en la función enzimática durante la esteroidogénesis.¹

Las concentraciones elevadas de PRL, incluso los aumentos durante la noche, conllevan inhibición de la esteroidogénesis de las células de la granulosa y, por ende, se observan altas concentraciones de andrógenos durante el desarrollo de los ovocitos.¹ Se ha reportado, tanto en estudios funcionales como en cultivos *in vitro*, que las mujeres con HPRL nocturna se ven más frecuentemente afectadas por insuficiencia lútea y producen bajos niveles de estradiol en sus células de la granulosa (tanto en ciclos estimulados con gonadotropinas como en ciclos naturales).¹ Los altos niveles de PRL sérica (mayores de 100 ng/ml) ocasionan la destrucción de casi la totalidad de los folículos ováricos y, en consecuencia, generan pérdida prematura de la función ovárica.¹

La insuficiencia de la fase lútea constituye el 3 al 10% de casos de infertilidad y la HPRL se ha reportado hasta en dos tercios de las pacientes con defectos de la fase lútea. Un defecto de la fase lútea genera un endometrio pobremente desarrollado y falla en la implantación embrionaria, siendo frecuentemente la causa de infertilidad en las mujeres con HPRL que tienen ciclos menstruales normales.⁵

Se ha sugerido que los niveles elevados de PRL también pueden comprometer el desarrollo folicular y disminuir la sensibilidad a la LH con una reducción secundaria en la secreción de progesterona. Sin embargo, la sensibilidad ovárica a la prolactina es muy variable y niveles moderadamente elevados pueden no tener ningún efecto en algunos casos, mientras que ocasionan anovulación y amenorrea en otras pacientes.³

En otras ocasiones, la HPRL puede tener una influencia más sutil sobre la función folicular y el ambiente hormonal intraovárico sin necesariamente suprimir la ovulación.³ En las pacientes afectadas por esta patología, también se ha hallado una alteración a nivel del microambiente endocrino y el estado de desarrollo de los folículos antrales. Se ha reportado que las mujeres con niveles séricos elevados de PRL tienen concentraciones mucho más altas de PRL en el líquido antral folicular y se asociaron con una reducción importante de FSH y estradiol en dicho líquido.³ Además, estos folículos tenían una deficiencia severa de células de la granulosa. Cabe anotar que esta reducción importante de la actividad intrafolicular no se asoció con cambios significativos en los niveles periféricos plasmáticos de FSH o estradiol. Se ha concluido que la HPRL se asocia con una reducción importante en la actividad intraovárica, cuya severidad puede no verse reflejada en los niveles de hormonas circulantes.³

La HPRL y la amenorrea finalmente se presentarán de manera secundaria a la anovulación hipogonadotrópica; por consiguiente, son una causa endocrina importante y prevalente de infertilidad en pacientes premenopáusicas. La deficiencia de gonadotropina es indirecta y resulta de la supresión de liberación hipotalámica de GnRH por prolactina.⁴

Como se mencionaba anteriormente, los niveles elevados de PRL pueden suprimir la secreción de LH e inhibir la ovulación, asociándose así con infertilidad. Esto usualmente se manifiesta con oligomenorrea o amenorrea, y el diagnóstico en estos casos es bastante sencillo.³

La secreción pulsátil de la LH se reduce tanto en frecuencia como en amplitud, posiblemente a través de un efecto inhibitorio directo de la PRL sobre el hipotálamo.³

Un porcentaje pequeño de pacientes con hirsutismo tiene HPRL, pero no es claro cómo el aumento de PRL puede contribuir al hirsutismo; se especula si la causa podría estar asociada con niveles elevados de DHEA-sulfato por aumento de LH.⁴ El hiperandrogenismo podría deberse a una estimulación de la glándula suprarrenal con producción secundaria de andrógenos.² Es posible que el problema subyacente en muchas de estas mujeres probablemente sea el síndrome de ovario androgénico (SOA),⁵ que actuaría como factor predisponente para una exacerbación desencadenada por la PRL.² Sin embargo, contrario a los otros casos, se ha reportado una mayor prevalencia, de hasta el 30%, en las mujeres con SOA, aunado esto a niveles típicamente *elevados* de hormona luteinizante.⁴

No se ha logrado dilucidar con claridad la causa de lo anterior; una hipótesis sugiere que la exposición crónica de estrógenos sin oposición resulta en un aumento en la secreción de LH, además de estimular los lactotropos para que secreten más PRL. Por otro lado, se ha sugerido que las mujeres con SOA pueden cursar con una producción reducida de dopamina a nivel del hipotálamo y, como consecuencia, tener niveles elevados de PRL.⁴

Se ha reportado una restauración de la ovulación con el uso de agonistas de dopamina en alrededor del 90% de los casos de HPRL que cursan con anovulación secundaria. El 80 al 85% de estos casos logran el embarazo.⁴

Evaluación de la mujer con subfertilidad con evidencia clínica o bioquímica de HPRL

Se requiere una evaluación clínica, incluyendo antecedentes, para excluir las causas fisiológicas y secundarias de la HPRL.⁴ Es imprescindible la anamnesis y un examen físico minucioso, puesto que la historia clínica debe dilucidar si se trata de una paciente con amenorrea primaria o secundaria.¹ Es importante ahondar en las características de los ciclos menstruales (duración, regularidad e intensidad); averiguar si existen ciclos anovulatorios; indagar por los antecedentes farmacológicos; investigar si se automedica en la actualidad; conocer la percepción sobre su deseo sexual, y si existe galactorrea, cuestionar si esta ocurre de manera simétrica

(en ambas mamas), espontánea o al estimular el pezón.¹ El examen físico no debe ser únicamente enfocado en la parte ginecológica; se debe realizar de forma integral, buscando otras causas subyacentes. De igual manera, evaluar glándulas mamarias, estado de la piel (presencia de acné, crecimiento excesivo del vello); ante concentraciones altas de PRL, las glándulas suprarrenales pueden producir cantidades excesivas de andrógenos que pueden producir manifestaciones cutáneas.¹

El estudio base de estas alteraciones, en especial en el enfoque de una pareja infértil, debe ser una prueba de prolactina en suero, dado que la hiperprolactinemia funcional, responsable del 25% de los casos de amenorrea secundaria, se encuentra en el VI grupo de clasificación en infertilidad y alteraciones menstruales según la OMS. La HPRL como enfermedad es la causa del 3% de amenorrea primaria y el 18% de amenorrea secundaria. En esta última, el nivel elevado de PRL es la segunda causa más común, después de las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisiario (61%); de hecho, en ocasiones se agrupa en esta misma causa.¹

Es necesaria una adecuada indicación para la toma del estudio de prolactina, ya que este debe ser realizado en la mañana, 2 a 3 horas luego de despertarse (no excesivamente temprano por el riesgo de concentraciones elevadas después del descanso nocturno), teniendo en cuenta, adicionalmente, que la concentración de PRL durante el ciclo menstrual oscila en un rango similar, pero puede elevarse ligeramente durante la ovulación.^{1,3}

El hallazgo de hiperprolactinemia se realiza ante una prueba de prolactina en sangre que supera los 25 ng/ml o 450 mUI/l, con al menos dos resultados anormales o una sola medición incidental de hasta 5 veces, por encima del límite superior del valor normal. En mujeres en edad reproductiva los valores normales varían desde 3 a 25 ng/ml; sin embargo, en mujeres embarazadas aumenta aproximadamente 10 veces, e incluso puede llegar a 300 ng/ml, y en lactancia aproximadamente a 50 ng/ml.^{1,2}

Existen posibilidades de evaluar otro origen de hiperprolactinemia por causas exógenas, que

no se realiza de forma rutinaria; podemos utilizar fármacos como metoclopramida (antagonista del receptor de dopamina) administrando una ampolla de 10 miligramos y posteriormente evaluando el resultado de PRL en 2 tiempos, después de 60 y 120 minutos desde la administración del fármaco¹. El resultado normal es la elevación de la concentración de PRL de 4 a 6 veces después de 60 minutos; si sobrepasa este valor, se debe tomar como hiperprolactinemia funcional; de otra forma, si el aumento de PRL es menor de dos veces su valor normal, requiere más estudios en busca de otros diagnósticos, por lo cual sería pertinente realizar perfil hormonal completo de la hipófisis y campo visual, pensando en la posibilidad de resonancia magnética de silla turca; si la PRL evidencia niveles por encima de 100 ng/ml, se debe sospechar adenoma hipofisario.^{1,4}

Se debe confirmar los niveles elevados de PRL con una segunda prueba antes de solicitar imágenes cerebrales. Cuando se detectan bajos niveles de PRL en presencia de macroadenomas, estos deben interpretarse con cautela, pues este fenómeno puede deberse a que cuando hay niveles muy elevados de PRL, se saturan los anticuerpos en el ensayo y previenen la formación de un complejo prolactina-anticuerpo, lo cual resulta en lecturas falsamente bajas (efecto «hook»)⁴. En estos casos, se deben medir los niveles de PRL tanto en suero diluido como en suero no diluido.

También se debe evaluar la función tiroidea con TSH, dado que el hipotiroidismo puede ser una causa de HPRL a través de la estimulación de los lactotrofos por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral es la imagen de elección ante la sospecha de adenomas hipofisarios. Muchas autoridades sugieren que no es necesario realizar RMN si los niveles de PRL se encuentran por debajo de 1.000 mUI/l (100 ng/ml).^{1,2,4}

Es importante diferenciar la HPRL por desconexión hipotálamo-hipofisaria (H-H) de la ocasionada por un adenoma secretor de prolactina. Los niveles elevados de PRL en la HPRL por desconexión H-H se deben a una alteración de la inhibición dopaminérgica de los lactotrofos hipofisarios, ocasionada por adenomas no funcionales.⁴ Los niveles de PRL en estos casos generalmente se encuentran por debajo de 2.000 mUI/L (200 ng/ml), mientras que niveles mayores orientan hacia un tumor secretor de PRL.⁴ La importancia de su diferenciación recae en que la terapia dependerá del tipo de HPRL, dado que es poco probable que la HPRL por desconexión H-H se beneficie de manejo médico.^{1,2,4} Tabla 2.

Tratamiento

El manejo de las alteraciones de la secreción de prolactina presenta factores claves para de-

Tabla 2. Secuencia diagnóstica HPRL.



PRL sérica basal en 2 ocasiones

Excluya otras causas: fármacos, embarazo, estrés, epilepsia, síndrome de ovario androgénico, entre otras.

Resonancia magnética nuclear con gadolinio de hipófisis.

Evalúe función hipofisaria: hipopituitarismo y/o secreción hormonal.

finir la conducta más acertada; se debe tener presente cuáles son los síntomas clínicos que presenta la paciente, el deseo reproductivo, y descartar la presencia de tumor hipofisario concomitante con el aumento de la concentración de prolactina.

Es importante resaltar que la HPRL funcional se maneja solo en el caso de que la paciente planea embarazo o padezca síntomas molestos. Si las concentraciones de PRL elevadas tienen origen exógeno, es decir, son causadas por fármacos, en lo posible hay que suspenderlos para observar respuesta; y finalmente, si la causa es difícil de esclarecer, idealmente se debe acudir a imágenes diagnósticas como la resonancia magnética cerebral para excluir un tumor hipofisario.^{1,3}

Adicionalmente, es importante aclarar que el tratamiento de HPRL en el contexto de una paciente con insuficiencia renal crónica no va a constar únicamente de instaurar diálisis para normalizar los niveles de prolactina, ya que el trastorno principal ocurre por alteración en su eliminación y cambios en la regulación central de la secreción, lo cual ocurre por disminución en la tasa de aclaramiento renal y un aumento en su producción. En casos severos se plantea la alternativa del trasplante renal.^{1,2}

Para lograr restaurar ciclos menstruales en este grupo de mujeres, se usan por lo general agonistas de la dopamina en la terapia como primera línea.

Ante la presencia de un prolactinoma, los objetivos de la terapia son los siguientes⁵:

1. Normalizar los niveles de PRL.
2. Reducir el tamaño tumoral.
3. Restaurar la función gonadal y la fertilidad.

La primera línea de tratamiento es un agonista de dopamina. Antes del descubrimiento del papel de la dopamina en la regulación de la secreción de prolactina, la cirugía transesfenoidal era la base de la terapia para estos tumores. El éxito del procedimiento es altamente dependiente de la experiencia del neurocirujano, y las tasas de éxito varían entre el 73 y el 90% para los microadenomas y entre el 30

y el 50% para los macroadenomas.⁵ La recurrencia de la HPRL después de cirugía es común, pero no se asocia comúnmente a una evidencia radiológica de recurrencia tumoral. La radiación no juega un papel terapéutico primario, pero puede ser necesaria en pacientes con tumores grandes que no responden al manejo médico o quirúrgico.

El descubrimiento de la dopamina como factor inhibidor de prolactina y el desarrollo de agonistas de dopamina ha revolucionado el manejo de los prolactinomas, convirtiéndose ahora en la terapia de elección.

Los agonistas de dopamina se unen a los receptores D₂ en la adenohipófisis y disminuyen la síntesis de PRL, limitan la proliferación celular y disminuyen el tamaño tumoral. El descenso de los niveles de PRL ocurre en cuestión de días, y la disminución del tamaño tumoral habitualmente se vuelve evidente entre los 3 y 6 meses después de iniciar la terapia. La interrupción o suspensión del fármaco lleva a una recurrencia rápida de la HPRL y nuevamente a un crecimiento tumoral.^{2,5}

En Estados Unidos y en Colombia, están aprobados los agonistas de dopamina bromocriptina (BC) y cabergolina (CB). En la tabla 3 se describen sus características principales.⁵

La bromocriptina es un derivado sintético de la ergotamina que normaliza la PRL, restaura los ciclos menstruales regulares y reduce el tamaño tumoral en un 80 a 90% de pacientes con microadenomas.^{2,6}

Por su parte, la cabergolina es un agonista selectivo de D₂ con una alta afinidad por los receptores dopaminérgicos lactotrofos y normaliza la PRL en alrededor del 95% de mujeres con HPRL.²

Cuando se comparan los dos medicamentos directamente, la cabergolina es más efectiva en la normalización de la PRL (83% vs. 59%), la restauración de los ciclos ovulatorios, la inducción del embarazo y la reducción del tamaño tumoral.^{2,6} Las pacientes son menos propensas a ser resistentes a los efectos de la cabergolina, y esta es efectiva en el 70% de las pacientes que no responden a la bromocriptina.

Tabla 3. Comparación de agonistas de dopamina.

	Bromocriptina	Cabergolina
Tiempo de vida media (horas)	6-20	63-69
Duración de acción	24 horas	7-14 días
Dosis	2 veces al día	Una o 2 veces a la semana
Dosis recomendada	5-7,5 mg diarios	1-2 mg a la semana
Normalización de PRL (%)	48-59	83 - 93
Restauración de fertilidad (%)	48-52	72
Costo (\$USD)	1,156 ^a	3,600 ^b

^a 5 mg/día genérico

^b 1 mg/semanal genérico

Efectos secundarios de los fármacos

La bromocriptina puede causar congestión nasal, náuseas, cefalea, hipotensión ortostática y letargo. La cabergolina se asocia con los mismos efectos secundarios, aunque en este caso suelen ser menos severos y de menor duración.²

Resistencia a los agonistas dopaminérgicos

Clínicamente la definición de resistencia a los agonistas dopaminérgicos, como en el caso de los adenomas secretores de GH, puede ser bimodal: resistencia «bioquímica», la cual puede ser absoluta o parcial en la falla del control de PRL, y resistencia de «masa», que se traduce en ausencia de disminución del tumor.^{15,16}

La falla de disminuir niveles de PRL en microprolactinomas se ha descrito en el 20% de pacientes tratadas con BC y el 10% de tratadas con CB. En macroprolactinomas el porcentaje de resistencia aumenta hasta 30 y 20% con BC y CB, respectivamente.¹⁶

La resistencia de «masa» con BC es aproximadamente el 50% versus el 10% y el 15% con CB y pergolida, respectivamente.¹⁷ La causa de la resistencia parece ser la pérdida del receptor D2 en los lactotropos.¹⁸ La resistencia parcial es común, y el cambio a otro dopaminérgico es útil para disminuir los niveles de PRL y reducir el tamaño del tumor.

La cabergolina es el más efectivo agonista dopaminérgico; incluso tumores resistentes a BC responden a este tratamiento. En algunos

casos hay disminución de niveles de PRL sin cambios en el tamaño del tumor, y viceversa.

La cirugía transesfenoidal debe ser reservada para pacientes en las que el tratamiento farmacológico ha fallado y en caso de no respuesta a la terapia médica sumada a la intervención quirúrgica; las alternativas son radiación fraccionada o radiocirugía.^{15,19}

Nuevas drogas potenciales

Se han encontrado 5 receptores de somatostatina (SSTR) en el prolactinoma humano, de los cuales el subtipo SSTR5 es el de más alto nivel de expresión. De hecho, se ha evidenciado que análogos del SSRE5, recientemente desarrollados, suprimen la secreción de PRL en el 30 a 40% en 4 de 6 prolactinomas, incluyendo 2 que mostraban resistencia a los agonistas de dopamina.²⁰

Han sido producidos compuestos quiméricos que contienen elementos estructurales de somatostatina y dopamina en una misma molécula que ha mostrado *in vitro* tener una supresión de PRL de 46 a 74%.²¹

También, se han desarrollado varios antagonistas al receptor de PRL al introducir varias mutaciones en sus ligandos naturales. Para todos ellos, el mecanismo de acción incluye la competencia con la PRL endógena, para la unión al receptor. Tales compuestos son candidatos para contrarrestar la acción indeseable de la PRL a niveles periféricos.²²

Manejo de hiperprolactinemia en la mujer infértil

En el manejo de la infertilidad inducida por prolactina, es importante tomar en cuenta los potenciales efectos del agonista de dopamina sobre el desarrollo fetal, el efecto del embarazo sobre el tamaño tumoral y las opciones terapéuticas en el caso de presentarse un crecimiento tumoral sintomático durante la gestación.⁵

Ambos fármacos cruzan la placenta y ninguno está aprobado para su uso durante el embarazo, por lo que el objetivo es limitar la exposición fetal al periodo más corto posible. Los estudios revelan que el uso de bromocriptina durante las primeras semanas de gestación no se ha asociado con un aumento en la tasa de aborto espontáneo, embarazo ectópico o múltiple ni desarrollo posnatal anormal. Tampoco se han encontrado diferencias en la incidencia de malformaciones congénitas, peso al nacer o alteraciones perinatales en comparación con la población general.^{1,2,6}

Sin embargo, el caso para la cabergolina es diferente, pues se han encontrado más tasas de aborto, parto pretérmino, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas vs. la población general.^{2, 6}

En el curso de la hiperprolactinemia resultante del hipotiroidismo en una paciente con deseo reproductivo o candidata a tratamiento de reproducción asistida, es importante el ajuste de la dosis de hormona tiroidea; las dosis muy bajas por tiempo prolongado pueden ocasionar hipertrofia hipofisaria y crear confusión ante la sospecha de un tumor.^{1,2}

Si la paciente presenta tumor hipofisario, administrar agonistas dopaminérgicos (cabergolina, bromocriptina, quinagolida,) probablemente normalizará la prolactina y, en consecuencia, disminuirá el tamaño tumoral y se restaurarán funciones claves del sistema reproductivo.^{1,6} En general, el resultado de inhibir la secreción de PRL tendrá un beneficio importante en el deseo reproductivo, debido a que restaura la ovulación.

La bromocriptina tiene origen en la α -ergocriptina presente en el cornezuelo del centeno (una endospora del parásito *Claviceps purpurea*, hongo de la familia de los tubérculos que ataca

cultivos, como, por ejemplo, centeno, cebada, trigo y arroz). Este fármaco tiene un amplio espectro de uso y entre sus indicaciones más frecuentes está la inhibición de la galactorrea patológica o la detención de la lactancia fisiológica; adicionalmente, se utiliza en HPRL sin galactorrea e incluso en el tratamiento de la infertilidad^{4,6}. Se puede administrar en casos de insuficiencia del cuerpo lúteo, pero en este caso se debe tener presente continuar el medicamento hasta el momento de la concepción.

Se han documentado ventajas para la paciente con el uso de bromocriptina en HPRL, porque permite controlar la secreción y reserva de PRL hipofisaria, y mejora los resultados de los tratamientos de reproducción asistida, al aumentar la concentración de estradiol preovulatorio en sangre¹. Su uso en dosis pulsátiles es también eficaz para estos casos, usando el medicamento oral entre el 5.º y el 13.º día del ciclo menstrual. Se formula además en la segunda fase del ciclo, con el objetivo de disminuir el síndrome premenstrual (1,25-2,5 mg VO/24horas).

Medicamentos como la bromocriptina pueden ocasionar pobre adherencia por los efectos secundarios, principalmente derivados de la disminución aguda de la presión arterial que ocasiona hipotensión ortostática, trastornos digestivos o somnolencia^{1,2}. Para ser tolerado de manera adecuada, es importante administrar el fármaco durante las comidas y procurar paciencia puesto que los síntomas desaparecen en las primeras semanas.

Se pueden encontrar casos de intolerancia o resistencia a la bromocriptina; por lo tanto, se puede considerar cambio de vía de administración o introducir una terapia diferente, tipo quinagolida o cabergolina. La dosis terapéutica de cabergolina es de 0,125 a 2 mg una vez a la semana, dando la posibilidad de ajustar desde 3 mg hasta 11 mg por semana. La cabergolina es de mejor adherencia por la menor prevalencia de efectos secundarios cuando se compara con la bromocriptina; sin embargo, es de difícil acceso por los costos^{1,4}.

En cuanto a la quinagolida, puede usarse incluso más de 12 meses si es necesario, y los pacientes refieren más del 95% de tolerabilidad y adherencia; además, este agonista selectivo

de los receptores D2 disminuye concentraciones de PRL en aproximadamente el 50% de las pacientes resistentes a la bromocriptina; se inicia con 25 µg durante los primeros tres días, después se aumenta a 50 µg y durante los siguientes tres días de administración se aumenta a 75 µg o más, tomándolo una vez al día en la noche, con un máximo de 300 µg diarios^{1,2}.

La función gonadal se restaura en el 90% de los casos tratados de HPRL funcional; en el caso de HPRL idiopática funcional los síntomas pueden reaparecer luego de suspender medicamentos, y aumentará la concentración de PRL de nuevo. En los casos donde existe resistencia o falta de respuesta eficaz al manejo con agonistas de los receptores dopaminérgicos en el tratamiento de la infertilidad causada por HPRL, es recomendada la introducción del citrato de clomifeno o gonadotropinas en la terapia; combinar bromocriptina y clomifeno tendrá ventajas en infertilidad por factor ovulatorio, hiperprolactinemia funcional y alteraciones del ciclo.^{1,2}

Cuando se presentan diagnósticos concomitantes (por ejemplo, HPRL, síndrome de ovario

androgénico e infertilidad), se recomienda la administración de agonistas del receptor de dopamina como terapia adyuvante. Los medicamentos descritos no son indicados en pacientes que ovulan sin alteración y cuya concentración de PRL está en niveles normales o ligeramente elevados.^{1,6}

Para finalizar, durante los estudios de infertilidad podría evidenciarse niveles de PRL normales o ligeramente elevados de forma incidental, u oscilando dentro de rangos permitidos, lo cual haría pensar en infertilidad idiopática; sin embargo, determinaciones frecuentes de PRL en suero podían evidenciar elevación en los niveles durante días consecutivos al inicio del ciclo menstrual (primer a tercer día)^{4,6,7}. La explicación puede estar en la elevación del estradiol al comienzo. Administrar bromocriptina durante ciclos consecutivos puede ayudar a conseguir la concepción natural; por lo tanto, es probable que la HPRL, incluso de manera transitoria, impacte sobre algunos factores de la concepción y el desarrollo de la gestación como fecundación, implantación, embriogénesis y función del cuerpo lúteo gestacional^{1,4}. Figura 5.

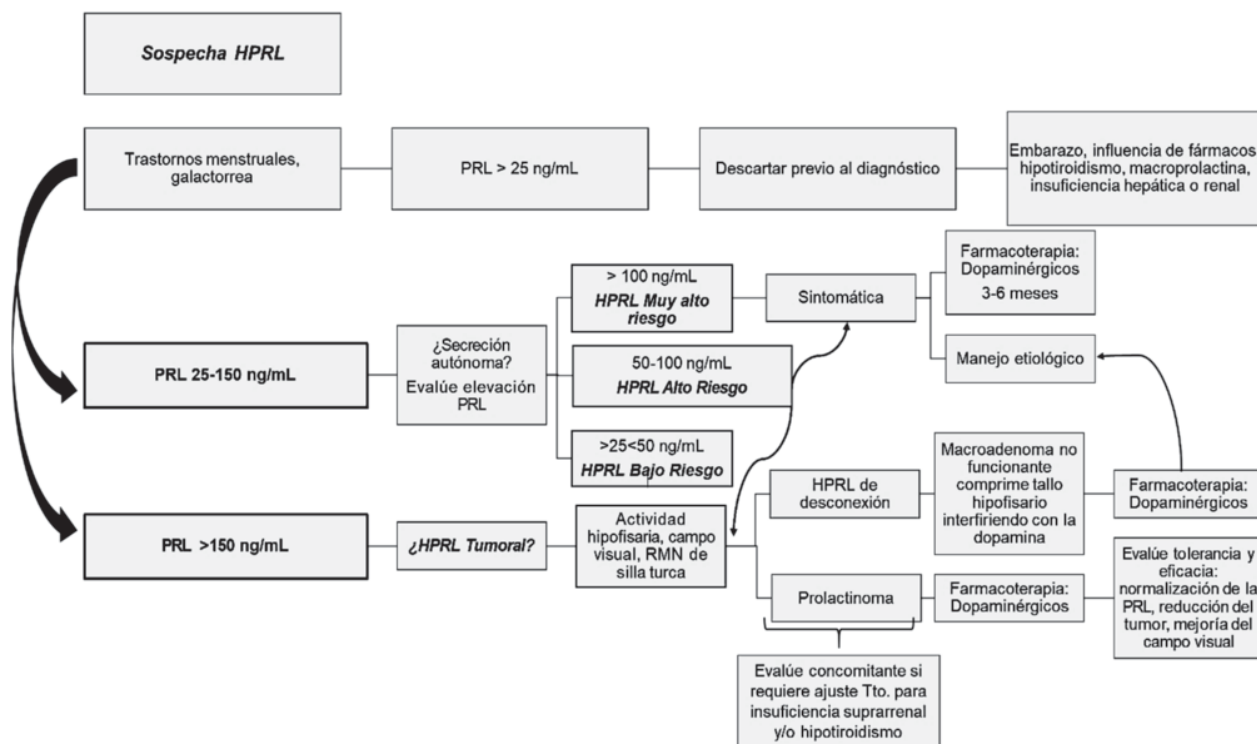


Figura 5. Algoritmo-sospecha HPRL

Conclusiones

El diagnóstico de la HPRL es bioquímico, con abanico de etiologías. Una historia clínica y en examen físico detallados son los pasos principales para el diagnóstico diferencial y para la verificación de las causas patológicas. En el abordaje diagnóstico, es importante, así mismo, descartar la presencia de macroprolactina y el efecto «hook». Los fármacos y las masas de silla turca (prolactinomas) o la desconexión del tallo hipofisario son las causas más comunes de la HPRL patológica.

El manejo está principalmente orientado a la restauración y el mantenimiento normal de la función gonadal y la fertilidad, así como la prevención de la osteoporosis. Las estrategias de manejo específicas dependen de la causa subyacente. Un reto en particular es la HPRL inducida por fármacos, especialmente cuando ocurre en asociación con antipsicóticos u otros psicofármacos, dado que el grado de elevación de la PRL puede ser variable y la suspensión o el cambio de la medicación puede ser inseguro para el paciente. Los agonistas de dopamina constituyen la terapia de elección para los prolactinomas y existen guías de manejo específicas para la práctica clínica.^{1, 6}

Datos recientes han revelado efectos biológicos de la PRL más amplios, particularmente relacionados con el metabolismo, el cáncer, y el sistema inmune y cardiovascular, abriendo así más posibilidades a las implicaciones clínicas de la PRL y las consecuencias de la HPRL.² Por otra parte, el control de sus niveles es fundamental para mantener la fertilidad.

Referencias

1. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia - a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Przegląd menopauzalny = Menopause Review*. 2017;16(1):1-7.
2. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019;8:1-24.
3. Hamoda H, Khalaf Y, Carroll P. Hyperprolactinaemia and female reproductive function: what does the evidence say? *Obstet Gynaecol*. 2012;14:81-6.
4. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(6):356-65.
5. Rahhal AS, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;837-46.
6. Li M, Chan L. Hyperprolactinemia. In: Kellerman RD, Rakel DP. *Conn's Current Therapy*. Philadelphia: Elsevier; 2019.
7. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*. 2013;6(3):168-75.
8. Aguirre M, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER). Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2013;11(1).
9. Sánchez F. Hiperprolactinemia, amenorrea secundaria y trastornos del ciclo menstrual. *Rev Col Menopaus*. 2019;25(1):7-21.
10. Halperin I, Cámara R, García M, Ollero D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(6):308-19.
11. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(5):265-75.
12. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut R, Rajda K, Guzik T. Prolactin—not only lactotrophin. A «new» view of the «old» hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5).
13. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40:837-46.
14. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z, et al. The association between prolactin and metabolic parameters in PCOS women: a retrospective analysis. *Front Endocrinol*. 2020;11:1-9.
15. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):265-73.
16. Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(10):552-61.
17. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8(1):43-52.

18. Caccavelli L, Feron F, Morange I, et al. Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 1994;60(3):314-22.
19. Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest*. 2006;29(1):86-93.
20. Shimon I, Yan X, Taylor JE, et al. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and PRL in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest*. 1997;100(9):2386-92.
21. Jaquet P, Gunz G, Saveanu A, et al. Efficacy of chimeric molecules directed towards multiple somatostatin and dopamine receptors on inhibition of GH and PRL secretion from GH-secreting pituitary adenomas classified as partially responsive to somatostatin analog therapy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):135-41.
22. Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, et al. Development and potential clinical uses of human PRL receptor antagonists. *Endocr Rev*. 2005;26(3):400-22.
23. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80:1523-1631.
24. Gómez GT, Posada GE, Martine CM. Prolactina y prolactinomas. Una visión global. *Rev Col Menop*. 2000;6:244-269.

Terapia hormonal de la menopausia en el año 2021

FABIO SÁNCHEZ ESCOBAR, CAMILO RUEDA BELTZ, DAVID VÁSQUEZ AWAD, BERNARDO MORENO, GERMÁN BARÓN CASTAÑEDA, GUSTAVO GÓMEZ TABARES

Antecedentes

El pasado 23 de enero de 2021, la Asociación Colombiana de Menopausia realizó el simposio «Terapia hormonal de la menopausia». Para este evento se contó con la participación de respetados profesores de nuestra especialidad, cada uno de ellos con un reconocimiento a nivel nacional e internacional; a cada cual se le asignó un tema para ser revisado y presentado de acuerdo con lo que dice la evidencia actual. Este simposio puede ser consultado en nuestro canal de Youtube, mediante el link: <https://asomenopausia.com/index.php/noticias/667-sabado-23-de-enero-2021>.

El 30 de noviembre de 2020, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) publica el informe de seguridad nro. 215-2020¹, cuyo asunto es «Riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres postmenopáusicas en manejo con terapia de reemplazo hormonal (TRH)». De hecho, apoyado en la decisión tomada por la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido², el 30 de agosto de 2019, al emitir un comunicado para profesionales de la salud, pacientes y cuidadores alertando acerca del riesgo de desarrollar cáncer de seno con el uso prolongado de las terapias de reemplazo hormonal (TRH) en todas sus presentaciones, exceptuando la presentación para vía vaginal en mujeres posmenopáusicas, el INVIMA concluye: «Se evidencia que el riesgo de aparición de cáncer de seno en mujeres con menopausia en manejo con reemplazo de terapia hormonal que ha sido documentado en diversos estudios, aumenta con el uso prolongado de la terapia por más de un año y no en mujeres con suspensión de esta terapia antes de cumplir un año de tratamiento». No obstante, el ente regulatorio colombiano no es claro en cuanto a qué soporte

tiene para afirmar que hay incremento del riesgo en tan corto tiempo.

Es importante aclarar que el pronunciamiento de la MHRA del Reino Unido del 30 de agosto de 2019 surge como respuesta al estudio «Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: Meta-análisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial», del Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama, publicado en la revista médica «The Lancet» el 29 de agosto de 2019³.

El 30 de agosto de 2019 la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS, por sus siglas en inglés) se pronunció al respecto⁴ y su recomendación fue esta: «*La Sociedad Internacional de Menopausia aboga por la evaluación integral de las mujeres, incluida la atención a la modificación de los factores de riesgo de enfermedades crónicas como el sobrepeso o la obesidad, cuya importancia se ha destacado en este artículo de Lancet. Los beneficios y riesgos de la THM difieren según el momento de la menopausia, de modo que la individualización de la terapia es esencial. Como las prácticas de prescripción han cambiado significativamente en la última década, se necesita más investigación para determinar el impacto de los regímenes actualmente recomendados.*».

En ese momento se generan comunicados de diferentes sociedades científicas como el Royal College of Obstetrician & Gynaecologists⁵, la North American Menopause Society⁶, la Asociación Colombiana de Menopausia⁷, la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM): Terapia hormonal de la menopausia y riesgo relativo de cáncer de mama, una polémica reactualizada⁸ y la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG)⁹, entre otras.

El 17 de septiembre de 2020, aparece publicado, en *The British Medical Journal*, «Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the Q research and CPRD databases»¹⁰, del grupo de la doctora Vinogradova, que concluye: «Este estudio ha producido nuevas estimaciones generalizables de los mayores riesgos de cáncer de mama asociados con el uso de diferentes preparaciones de reemplazo hormonal en el Reino Unido. El nivel de riesgo varió entre los tipos de THS, con mayor riesgo para los tratamientos combinados y uso prolongado».

Todo esto ha llevado a generar inquietud e incertidumbre entre los profesionales que acompañan a las mujeres en esta etapa de sus vidas y aún más en ellas. Por todo lo anterior, la Asociación Colombiana de Menopausia decide efectuar este simposio para que a la luz de la evidencia se demuestre la importancia de la Terapia Hormonal de la Menopausia en la salud de la mujer mayor, se analicen a profundidad sus beneficios en todos los sistemas a corto y largo plazo, sus riesgos, la ventana de oportunidad, el tiempo de su uso, los diferentes tipos de terapia, y dejar esta información plasmada en un documento oficial, el cual será publicado en la *Revista Colombiana de Menopausia*, enviado a las Sociedades Científicas, a las Universidades con programas de Medicina y posgrados de Ginecología y Obstetricia, al Ministerio de Salud, al INVIMA, a la Academia Nacional de Medicina, a los miembros de nuestra Asociación y a la industria farmacéutica para su conocimiento y divulgación.

Los temas desarrollados fueron:

- Papel de los estrógenos en las diferentes etapas de la vida de la mujer. *Dr. Fabio Sánchez Escobar.*
- Justificación del inicio de la terapia hormonal de la menopausia (THM). *Dr. Camilo Rueda Beltz.*
- Terapia hormonal de la menopausia, efecto protector en el corazón. *Dr. David Vásquez Avad.*
- Cáncer de mama y THM: un mito desvirtuado. *Dr. Bernardo Moreno Escallón.*
- Tipos de terapia hormonal de la menopausia. ¿Todas son iguales? *Dr. Germán Barón Castañeda.*

- Beneficios para la salud de la mujer a largo plazo con la THM. *Dr. Gustavo Gómez Tabares.*

Al finalizar las tres primeras conferencias y al término del evento se realizó una sesión de preguntas. Dichas sesiones se anexan al final del documento, para ilustración y resolución de las dudas que pudieran quedar después de la lectura del documento.

Papel de los estrógenos en las diferentes etapas de la vida de la mujer.

Dr. Fabio Sánchez Escobar

El estradiol (E2) es la hormona femenina por excelencia, y la testosterona su fiel compañera. Se produce la testosterona en las células de la teca y se transforma a estradiol en las células de la granulosa, por acción de las aromatasas producidas por la FSH.

Durante el embarazo, el estradiol es producido por los primeros folículos primordiales alrededor de la sexta semana de la vida fetal; y a las 15 semanas, ya se encuentran conexiones vasculares entre el eje hipotálamo-hipófisis (H-H).

El eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG) es activo en el feto desde la mitad de la gestación hasta 3 a 6 meses después del parto; se ha denominado como periodo de la primera mini-pubertad en el feto. Los estrógenos de la placenta se elevan al final en la circulación materna y fetal, por lo que el eje H-H fetal es silenciado hacia al final de la gestación¹¹.

Durante el nacimiento: Las gonadotropinas del recién nacido son bajas en ambos sexos, debido a la acción de freno del estradiol placentario, hormona que está elevada tanto en el feto como en la madre. El eje H-H de la recién nacida se reactiva a la semana, con un pico entre el primer y el tercer mes; en esta forma, induce maduración de folículos ováricos con discreto aumento de los niveles de estradiol (se denomina la segunda mini-pubertad). Durante los primeros 6 meses, el estradiol fluctúa y permanece elevado durante más tiempo como reflejo de la maduración cíclica de los folículos ováricos¹¹.

En la infancia: Las gonadotropinas, sobre todo la FSH, permanecen elevadas desde el



Asociación Colombiana de Menopausia
Simposio Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)
Sábado 23 de enero de 2021



- 08:00 – 08:15 **Inauguración.**
- 08:15 – 08:45 **Papel de los estrógenos en las diferentes etapas de la vida de la mujer.**
Dr. Fabio Sánchez Escobar.
- 08:45 - 09:05 **Justificación del inicio de la THM.**
Dr. Camilo Rueda Beltz.
- 09:05 – 09:25 **THM, efecto protector en el corazón.**
Dr. David Vásquez Awad.
- 09:25 - 09:40 **Sesión de preguntas.**
- 09:40 – 10:00 **Receso**
- 10:00 - 10:20 **Cáncer de mama y THM: un mito desvirtuado.**
Dr. Bernardo Moreno Escallón.
- 10:20 – 10:40 **Tipos de THM ¿Todas son iguales?**
Dr. Germán Barón Castañeda.
- 10:40 - 11:00 **Beneficios para la salud de la mujer a largo plazo con la THM.**
Dr. Gustavo Gómez Tabares.
- 11:00 - 11:20 **Sesión de preguntas.**
- 11:20 – 11:40 **Conclusiones.**

Ingreso:

<https://asomenopausia.com/index.php/noticias/667-sabado-23-de-enero-2021>

Programa del Simposio

primer año; los niveles de estradiol se disminuyen a un estado basal durante los años de la niñez; desde el segundo año, hasta el comienzo de la pubertad, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (H-H-O) es silenciado por mecanismos aún desconocidos¹¹.

En la pubertad: Ocurre la reactivación del eje H-H-O y el aumento del estradiol, el cual se inicia alrededor de los 8,5 a 13 años, con un promedio aproximado de unos 5 a 6 años. Las primeras manifestaciones entre los 9 y los 11 años son estas: aceleración del crecimiento, que suele ocurrir entre 6 y 12 meses antes de la menarca; luego de esta se continúa con un periodo muy corto y lento, de crecimiento, de 3 a 4 cm, por un periodo de un año, cuando ocurre la fusión de los núcleos de crecimiento; luego la telarquia y el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. La mayoría de los ciclos son anovulatorios. La menarquia no significa maduración del eje H-H-O. La completa maduración del eje H-H-O se obtiene cuando se logra el pico de la LH por acción de la retroalimentación positiva del pico del estradiol en la mitad del ciclo, desencadenando la ovulación. Las menstruaciones ovulatorias, alrededor del 80%, suelen aparecer en la pubertad tardía, y un 20% de los ciclos son anovulatorios hasta los 5 años después de la menarquia.

En la vida reproductiva: El ciclo menstrual se puede dividir en cuatro fases: folicular, periovulatoria, lútea y premenstrual, cada una de ellas con características específicas^{12,13}:

- **Folicular:** En este proceso participan dos tipos de células: las de la teca y las granulosa. Las células de la teca, por acción de la LH, secretan los andrógenos: testosterona y androstenediona; estos atraviesan la membrana basal y llegan a las células granulosa, donde por acción de las aromatasas sintetizadas por la FSH se transforman en estradiol y estrona respectivamente.
- **Peri-ovulatoria:** El pico de estradiol desencadena un efecto de retroalimentación negativa sobre la síntesis de FSH, lo que frena el estímulo en los folículos preantrales en el ovario; a la vez el estradiol al superar el umbral mínimo de secreción por encima de unos 3 días dispara el pico de LH, y se desencadena la ovulación en

unas 10 a 12 horas; luego caen los niveles basales de estradiol, lo cual se asocia a pintas intermenstruales.

- **Lútea:** Una vez ocurre la ovulación, se inicia la formación del cuerpo lúteo, donde se secretan grandes cantidades de progesterona (P) y estrógenos. Al no ocurrir un embarazo, se inicia su involución desde el día más 8 hasta el día 26 del ciclo.
- **Premenstrual:** Luego de la involución del cuerpo lúteo, y la reducción de estrógenos y progesterona, se desencadena la menstruación como consecuencia del desprendimiento en bloque del endometrio. Con la baja de E2 y P, desaparece el *feedback* negativo de la FSH y se inicia el reclutamiento de pequeñas cantidades de folículos, nueva cohorte previa regulación de la hormona antimulleriana y niveles constantes de estradiol.

Transición menopáusica: Desde el nacimiento, ocurre un proceso acelerado de apoptosis de los folículos hasta llegar al máximo de seguridad para la fertilidad, alrededor de los 37,5 años (aproximadamente 25.000 folículos), 13 años antes de la menopausia; al mismo tiempo ocurre disminución de la hormona antimulleriana (HAM) y de la inhibina B sérica (INH-B), y aumento insensible de los niveles de FSH en la fase folicular temprana (FFT), hasta lograr el agotamiento de los folículos ováricos en la menopausia que se asocia con disminución del recuento de folículos antrales a la ecografía. En la premenopausia el estradiol (E2) permanece relativamente estable, aproximadamente por 7 años y hasta 2 años antes del final del período menstrual¹⁴.

En esta transición se aprecia disminución del control de la hormona antimulleriana (HAM) en la maduración de los folículos e hiperestimulación de la FSH que desencadena olas de reclutamiento y crecimiento de folículos en forma irregular y asincrónica; también excreción aumentada y errática de estradiol. En ocasiones la fase lútea del ciclo anterior coincide con el ciclo preovulatorio del siguiente, o cuerpo lúteo fuera de fase (LOOP), con ovulación temprana, menor excreción de progesterona y agotamiento folicular del ovario^{15,16}.

El proceso de envejecimiento ovárico se puede resumir en varias etapas: primero la disminución de la hormona antimülleriana, después se desencadena maduración folicular errática de los folículos, cae luego la inhibina B y la inhibina A, y por último ocurre la elevación progresiva de la FSH, asociada a disminución de la producción de estradiol. Finalmente, la FSH se eleva definitivamente ante la incapacidad de respuesta del ovario, el estradiol cae a niveles tan bajos como menos de 30 pg/ml, y la testosterona pasa a niveles tan variados como 3,48 ng/ml^{17,18}.

El proceso que ocurre durante el envejecimiento hormonal se ha estratificado en varias etapas (STRAW)¹⁹:

1. **Reproductiva:** temprana, media y tardía.
2. **Transición menopáusica:** inicial y avanzada.
3. **Menopausia:** temprana y tardía con sus cambios hormonales y sus manifestaciones clínicas.

Con la menopausia y el descenso del estradiol ocurren las manifestaciones típicas, en donde la manifestación orgánica más precoz es la pérdida de masa ósea como consecuencia de la mayor resorción alrededor de 2 a 3% por año y en las perdedoras rápidas de 2 a 5% por año, proceso que ocurre durante los 3 a 5 primeros años. Es la llamada «ventana de oportunidad», en donde la THM desempeña un gran papel protector óseo, además de otros componentes de la fisiología de la mujer: endotelial, cardiovascular, SNC, etc. En años posteriores la pérdida ósea se calcula en un 0,5 a 1%, pérdida que se ha valorado por los N-telopéptidos en suero o en orina²⁰⁻²².

En la senectud: Los niveles de estradiol se han agotado (niveles tan bajos como menos de 10 pg/ml) concomitantemente con la disminución de su proveedor natural, los andrógenos. Es en este momento cuando ocurre un mayor número de fracturas, pues desaparece, tanto en mujeres como en hombres, el estrógeno, la hormona protectora, que es el esteroide sexual dominante que regula el metabolismo óseo.

En un estudio en mujeres mexicanas con un promedio de 65,7 años de edad se evaluó la relación existente entre envejecimiento, seden-

tarismo y densidad ósea con relación a fracturas y se observó cómo las pacientes fracturadas tenían niveles de estradiol más bajos ($8,14 \pm 17,0$ pg/ml) que las no fracturadas ($13,88 \pm 28,61$ pg/ml)²³.

En conclusión

El papel protector que ejerce el estradiol en la mujer, desaparece con su caída en la menopausia. Es nuestra responsabilidad protegerla al menos durante una década, correspondiente a la tercera parte de su vida útil.

Los efectos de los estrógenos en la mujer son muy importantes:

- Participan en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en la pubertad: aparición de la telarquia y maduración de vagina, útero, endometrio y trompas de Falopio; además, intervienen en la regulación del ciclo reproductor, desencadenando la ovulación.
- Participan activamente en el metabolismo de las grasas, induciendo la producción de HDL (colesterol-HDL) y otorgando una protección natural de las enfermedades cardiovasculares, al prevenir la formación de placas de ateroma en las paredes arteriales, hasta la llegada de la menopausia, cuando se inicia la alteración del endotelio vascular.
- Actúan en el metabolismo óseo impidiendo la pérdida de calcio y manteniendo la mineralización de los huesos, de manera que previenen la fragilidad de estos y evitan que se vuelvan porosos. La disminución de estrógenos se manifiesta en pérdida de la masa ósea, osteoporosis y aumento de las fracturas por fragilidad.
- Favorecen el flujo sanguíneo y el aporte de glucosa a nivel cerebral, y el crecimiento de las neuronas y la secreción de ciertos neurotransmisores. De ahí que los bajos niveles de estrógenos a nivel cerebral se traduzcan en trastornos de la memoria, el humor, el sueño y la calidad de vida de la mujer mayor y se conviertan en un riesgo para la enfermedad de Alzheimer.
- Contribuyen a mantener la calidad del sistema genitourinario, pues evitan las

infecciones y protegen su vida sexual; además evitan la aparición del síndrome genitourinario en las mujeres mayores.

- Desempeñan un papel importante en la formación del colágeno y el mantenimiento de la calidad de la piel, las uñas y el cabello.
- Estimulan la pigmentación de la piel en zonas como areolas, pezones y vulva.

Justificación para el uso de la terapia hormonal de la menopausia

Dr. Camilo Rueda Beltz

Por más que la menopausia sea un acontecimiento fisiológico normal, hay que ver que durante esta etapa de la vida los niveles de los andrógenos (ovarios y suprarrenales), los precursores de los estrógenos y los estrógenos presentan una disminución significativa, lo cual genera no solo un cambio a corto plazo con síntomas que afectan la calidad de vida, a nivel somático, vasomotor, genitourinario y anímico, sino que también esa insuficiencia ovárica se vuelve una transformación endocrinológica abrupta, que genera cambios metabólicos, cardiovasculares, cognitivos, y osteomusculares que a lo largo del tiempo van a generar morbimortalidad. Pero frente a esta sintomatología se proponen los beneficios de la terapia hormonal de la menopausia (THM).

Indicaciones²⁴

1. Síntomas vasomotores (síntomas climatéricos).
2. Manejo del síndrome genitourinario de la menopausia o prevención de la atrofia vulvo-vaginal.
3. Prevención de la osteoporosis y tratamiento inicial de esta en la menopausia.
4. Insuficiencia ovárica prematura (IOP), para evitar la morbimortalidad a largo plazo que tienen las pacientes con menopausia precoz (antes de los 40 años) que no reciben THM.

Beneficios

Es importante conocer que existen beneficios extra con la THM:

• Enfermedad cardiovascular:

Según la Biblioteca de Cochrane, después de analizar todos los estudios clínicos, la THM disminuye la mortalidad global y la mortalidad por enfermedad cardiovascular cuando se inicia dentro de los primeros 10 años de la menopausia²⁵.

• Osteoporosis:

En la Guía de práctica clínica para el manejo de la Osteoporosis de la Asociación Americana de Endocrinología, la THM se encuentra contemplada como de primera línea en las pacientes con osteoporosis que se encuentren dentro de los primeros 10 años de la menopausia, tengan o no síntomas climatéricos, y como segunda línea en pacientes que no toleren las terapias convencionales, no presenten efectos positivos, o tengan contraindicaciones y sean mayores de 60 años²⁶.

• Enfermedad de Alzheimer (trastornos cognitivos):

Los estrógenos estimulan el flujo sanguíneo cerebral y la captación de glucosa, las ramificaciones y la interconexión dendrítica; protegen contra el estrés oxidativo, mejorando la plasticidad neuronal a través de los receptores de estradiol^{27,28}.

Así, las mujeres que inician la THM en la transición a la menopausia (45 años) y la mantienen por más de 15 años, disminuyen significativamente el riesgo de demencia cognitiva cuando se comparan con los hombres²⁹.

• Trastornos afectivos:

El paso de la premenopausia a la posmenopausia incrementa en un 20 a 30 % los trastornos de ansiedad y depresión³⁰.

Utilizando la THM en los primeros años de la menopausia, va a mejorar la función cognitiva y la memoria verbal, y disminuyen los trastornos de ansiedad y el riesgo de depresión³⁰⁻³⁴.

Factores de riesgo para THM:

Los factores de riesgo no dependen tanto de la terapia, sino de la paciente³⁵:

- **Edad:** Las mujeres mayores de 60 años o con más de 10 años de menopausia tienen mayor riesgo con el uso de la THM, no por la terapia *per se*, sino por las condiciones propias de la paciente.
- **Inicio de la THM:** Las mujeres que inician la THM con más de 10 años de menopausia, pasando la ventana de oportunidad, tienen más riesgo al usar la THM.
- **Riesgo de trombosis venosa profunda:** Se debe estar atento a las pacientes que puedan ser protrombóticas como las poliglobúlicas, las obesas, las fumadoras, las que presenten várices, las que tengan antecedente de pérdidas recurrentes del embarazo (en las que habría que estudiar trombofilias) y las que hayan tenido complicaciones trombóticas durante la vida reproductiva, etc.
- **Enfermedad coronaria:** En las pacientes en las que se sospeche enfermedad coronaria (diabéticas, con herencia familiar y con enfermedad autoinmune) hay que realizar una evaluación minuciosa y, de acuerdo con los resultados obtenidos, se tendrá un factor de riesgo o, más bien, una contraindicación.
- **Cáncer de mama:** En aquellas pacientes con herencia de primera línea de cáncer de mama, este se constituye un factor de riesgo, mas no en una contraindicación, y en ellas habría que seleccionar muy bien el tipo de terapia.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el inicio de la THM son^{24,36,37} las siguientes:

- Cáncer de mama en la paciente.
- Tromboembolismo venoso o trombofilia documentada en la paciente.
- Sangrado vaginal inexplicado que puede ser transitorio, ya que hay que estudiarlo y descartar una hiperplasia o cáncer endometrial. Descartadas estas alteraciones, se podría habilitar para dar THM.
- Enfermedad coronaria.
- Enfermedad hepática activa.

Terapia hormonal de la menopausia, efecto protector en el corazón

Dr. David Alfonso Vásquez Awad.

La terapia hormonal reduce el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en un 28% y el riesgo de mortalidad en un 38%³⁸.

El inicio de la terapia hormonal dentro de los primeros 10 años de la menopausia se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad total en un 30% y del riesgo de mortalidad cardiovascular en un 48%²⁵.

Es fuerte la evidencia que muestra que la tasa de mortalidad y la incidencia de enfermedad de las arterias coronarias se reducen si se inicia la terapia hormonal cerca de la menopausia o antes de los 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia. La terapia de combinación de progestina también muestra una tendencia similar. En consecuencia, la terapia hormonal no aumenta el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en mujeres menopáusicas jóvenes y sanas, pero no es eficaz en caso de que ya tengan la enfermedad³³.

La terapia hormonal oral a dosis bajas y la terapia transdérmica a dosis bajas tienen menos efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular³⁹.

El riesgo de tromboembolismo venoso depende del tipo de estrógeno, de progestágeno, de manera que es menor con el uso de estradiol y de progesterona micronizada^{24,25}, las cuales resultan ser más seguras.

Cáncer de mama y THM: un mito desvirtuado

Dr. Bernardo Moreno Escallón.

Interrogo en el título el *desvirtuado*, ya que es un tema que siempre va a estar presente, que lo vamos a seguir lidiando con las pacientes, los colegas y los medios de comunicación, ya que hay estudios que quieren demostrar la relación de causalidad.

Nos hemos preguntado por mucho tiempo si la terapia hormonal de la menopausia causa o produce cáncer de seno. Es importante diferenciar entre causalidad y asociación. Asociación

es la relación estadística que existe entre dos o más factores, donde la ocurrencia de un factor aumenta o disminuye a medida que varía el otro. Por ejemplo, la relación existente entre hipertensión arterial y la edad. Así, la presencia de asociación no implica necesariamente causalidad.

Existen varios tipos de relación o asociación causa-efecto:

- Necesaria y no suficiente: cada factor es necesario, pero no es suficiente para producir la enfermedad; por ejemplo, el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix, el bacilo de Koch y la tuberculosis.
- No necesaria y no suficiente: ningún factor por sí solo es necesario, ni suficiente; es el caso de las enfermedades crónicas como la diabetes y la hipertensión.

En cuanto al cáncer de mama, podemos observar que hay mujeres con cáncer de mama sin haber recibido THM. Entonces no es necesario que recibieran la THM para adquirir la enfermedad; y a unas de las que reciben THM les da cáncer de mama y a otras no.

Los factores causales de enfermedades en términos generales son muchos; podríamos nombrar algunos como los biológicos, los psicológicos, los económicos, los políticos, el medio ambiente, el ámbito laboral, el ambiente físico e incluso los servicios de salud.

Sabemos que existe un riesgo absoluto y uno relativo para que se den las enfermedades. Conocemos que el riesgo absoluto de cáncer de mama en la población de mujeres en general, observadas por 10 años a partir de los 50 años, es de 2,8 por 100 mujeres, y dentro de los resultados del WHI⁴⁰, indican que el riesgo relativo de cáncer de mama después de 5 años de THM es de 1,26; este 26% del riesgo absoluto de la población general es 0,7, que sumado a este riesgo daría como resultado un riesgo absoluto de 3,5 por 100 mujeres para la THM, siendo este riesgo menor a una persona de más en la línea de base de la población estudiada. En esta forma, existe una leve, pero poco robusta, asociación, la cual no debería generar mayor preocupación. Mientras que en el brazo de solo estrógenos en el mismo WHI⁴¹, con un seguimiento a 7 años, el riesgo

relativo fue de 0,77, con un efecto protector, al cual no se le hizo mayor difusión.

Ahora bien, el TVDT (*Tumor Volumen Doubling Time*)⁴² se define como el tiempo requerido para que el volumen de un tumor o un grupo celular se duplique una vez; en general se acepta que se requiere de 30 a 35 duplicaciones de la población celular tumoral para alcanzar un tamaño tumoral de 5 a 10 mm de diámetro. Esto corresponde a 10^9 células, mientras que una simple célula tumoral tiene un volumen aproximado de 10^{-6} mm³. Y 5 mm es más o menos la lesión más pequeña que se puede diagnosticar en la clínica⁴³. Así, asumiendo un TVDT de solo 100 días, una simple célula tumoral requiere aproximadamente de 1750 a 3500 días de crecimiento para alcanzar el tamaño de una masa que sea detectable clínicamente en una mamografía⁴⁴. Esto significa que desde la iniciación del tumor en una simple célula hasta alcanzar el diagnóstico de cáncer han pasado, en promedio, de 5 a 10 años.

Tanto el estudio WHI (*Women's Health Initiative*)⁴⁰ como el estudio MWS (*Million Women Study*)⁴⁵ informan que el aumento de los casos de cáncer de seno comienza inmediatamente después del inicio de la THM. Si la THM realmente instigara los cánceres de seno de novo, se esperaría que el aumento de la incidencia ocurriera mucho más tarde. Lo que quiere decir que una paciente que inicia terapia hormonal, cuando lo hace, podría tener un cáncer de mama indetectable⁴⁶. Por lo tanto, el período de 5 años mencionado en ambos estudios^{40,45} podría ser demasiado corto para permitir la detección de tumores primariamente inducidos por la THM.

En algunos estudios, a pacientes diagnosticadas con cáncer metastásico de mama se les suministraba dosis alta de estrógenos, porque estos en vez de ser promotores se vuelven más bien reguladores de la apoptosis y así regulan el cáncer de mama^{47,48}.

En el año 2019, el estudio publicado por el Reino Unido, del Grupo colaborativo sobre factores hormonales en el cáncer de mama³, lo que hizo fue tomar todos los estudios anteriores y realizar un análisis de estos. Es un diseño analítico de Casos y Controles, anidado en una Cohorte de pacientes con cáncer invasivo de seno, que no está exento de los riesgos de este

tipo diseño, como son los sesgos de información, de recuerdo, de medición, y de selección de los controles, y por eso es un estudio con menor fortaleza epidemiológica que los experimentos clínicos, así se haya presentado como un meta-análisis. Aunque, indudablemente, sus cifras deben ser tenidas en cuenta a la hora de entender y transmitir sus resultados.

Si observamos, hay otros factores que tienen más riesgo para cáncer de mama, como la edad (mayor a 50 años), y la presencia de BRCA1 y 2, entre otros.

Con todo esto podemos concluir lo siguiente:

1. La asociación entre terapia hormonal de la menopausia y el cáncer invasivo de mama existe, pero no es una relación de causalidad.
2. La asociación es débil y poco robusta a través de los estudios.
3. Esa asociación es solo un punto a tener en cuenta para la toma de decisiones en la terapia hormonal de la menopausia.
4. La terapia hormonal de la menopausia es el manejo del climaterio. Los beneficios superan ampliamente los bajos riesgos de la terapia y por eso es el tratamiento de primera línea en los casos indicados.

Finalmente, lo que queremos con nuestras pacientes es hacer un buen manejo y prevención durante esta etapa de la vida, y la terapia hormonal de la menopausia es una buena herramienta para lograr una excelente calidad de vida en la mujer.

Tipos de terapia hormonal de la menopausia. ¿Son todas iguales?

Dr. Germán Barón Castañeda.

Aspectos históricos

Hace más de un siglo se comenzó a hablar de terapia hormonal (TH) con los estudios del Dr. Brown-Sequars, quien trabajó con extractos de testículo y de ovario, este último para manejo de la amenorrea y la dismenorrea. Y hace cerca de un siglo, en 1923, los doctores Allen y Doisy publicaron en JAMA que en el ovario están

presentes los esteroides, el estradiol y la progesterona; entonces se inició la síntesis de los mismos, hasta que en la década de los 40 fueron aprobados por las agencias reguladoras de Canadá y Estados Unidos para el alivio de los síntomas asociados a la menopausia⁴⁹. Todo venía muy bien, y se empezó a masificar su uso, hasta que en el 2002 aparece el estudio WHI (*Women's Health Initiative*)⁴⁰, donde se documentan no solo los beneficios, sino los riesgos, y se empieza a hablar de un efecto de clase; es decir, si todos los estrógenos y los progestágenos son iguales. Y el reciente comunicado de finales del 2020, por parte del INVIMA, lo que trata de hacer es lo mismo: hace ver a la comunidad científica y al público en general que todas estas sustancias son iguales, y que en todas debemos esperar los mismos beneficios y riesgos; pero eso es un tabú del que debemos salir.

Fundamento de la THM hoy

El uso o no de una terapia es una decisión individual, que pretende mejorar la calidad de vida, al tratar la sintomatología relacionada con la menopausia, considerando las prioridades para cada paciente y los riesgos individuales.

No existe un límite para la duración de la terapia; ello debe ser evaluado en cada consulta, considerando la dosis más efectiva, la mejor vía de administración y la mejor combinación para cada paciente.

Tipos de THM

En las pacientes sin útero utilizamos solo estrógenos y en las que lo tienen se requiere asociar un progestágeno para la protección endometrial.

A nivel mundial se cuenta con una gran variedad de estrógenos disponibles: orales, como el estradiol micronizado, el valerato de estradiol y los estrógenos conjugados; transdérmicos o percutáneos en forma de parches; geles o incluso el anillo vaginal; implantes subcutáneos, y terapia local con estrógenos conjugados, estriol y promestrieno. Estos últimos no son tema de hoy, y en relación con los otros, se sabe que algunos no se encuentran disponibles en el país.

En relación con la dosis es importante tener claras las diferencias entre baja, estándar y alta, las cuales podemos apreciar en el siguiente cuadro:

Principio/dosis	Baja	Estándar	Alta
EEC	0.3 mg	0.625 mg	1.25 mg
Estradiol oral	1 mg	2 mg	
Estradiol transdérmico	25 ug	50 ug	

Diferencias entre las dosis de tipos de estrógenos.

Respecto de los progestágenos, todos tienen un efecto antiestrogénico en el endometrio, lo cual los define como progestágenos, pero con diferente acción biológica según su interacción con otros receptores, donde tendrán un efecto o no, logrando de esa manera resultados estrogénicos, antiestrogénicos, androgénicos o antiandrogénicos, glucocorticoides o mineralocorticoides, pudiendo ser estimuladores o inhibidores. Algunos de los progestágenos se han utilizado en terapia hormonal para la menopausia; por ejemplo, el acetato de medroxiprogesterona, con efecto androgénico, pero que también estimula el receptor de glucocorticoides, lo que le confiere algunas de las propiedades que tiene; pero otros, como el dienogest y la drospirenona, tienen lo contrario: un efecto antiandrogénico. De las interacciones de estos progestágenos con los receptores, se tendrá efecto en el sistema cardiovascular, en hueso y mama, por lo que en su selección se puede jugar un papel desde el punto de vista clínico⁵⁰.

Contamos también con la tibolona, que es un STEAR con metabolitos que permiten efectos estrogénicos, androgénicos y progestacionales; igualmente se cuenta con SERMS como el basedoxifeno, que se combina con estrógenos conjugados que aún no tenemos en el país.

THM y síntomas vasomotores

Una de las indicaciones más importantes es el alivio de los síntomas vasomotores. Existen múltiples estudios que son clásicos; como el estudio HOPE, que demuestra que la dosis estándar o la dosis baja con estrógenos solos o combinados dan un alivio significativo a los síntomas vasomotores⁵¹; y como lo resumió Ettinger, la dosis estándar logra una disminución de la sintomatología en un 85 a 90% de las

pacientes, mientras que en dosis bajas el alivio es en 80 a 85% de las pacientes, en comparación con el efecto placebo que es de un 40 a 45%⁵².

El alivio de los síntomas se logra rápidamente desde el primer ciclo y es muy similar al combinar el estrógeno con cualquier tipo de progestágeno⁵³. En esta forma se logra mejoría no solo de los sofocos, sino de otros síntomas como los trastornos del sueño; y las alteraciones de la esfera psicoafectiva⁵³.

Efecto de la THM sobre la osteoporosis

El tema de la osteoporosis también se correlaciona con la deficiencia de estrógenos y el incremento del riesgo de fracturas a medida que pasa el tiempo desde la menopausia^{40,54}, pero uno de los aspectos interesantes del WHI fue la demostración de la disminución del riesgo de fracturas tanto de cadera y/o vertebrales en las usuarias de la THM en un 40%, y aplica tanto para estrógenos solos como combinados con medroxiprogesterona^{40, 54}.

También hay estudios con otras terapias como el LIFT, desarrollado con tibolona en mujeres mayores, que también disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales⁵⁵.

Se ha demostrado que el estradiol con otros progestágenos también mejora la densidad mineral ósea (DMO), lo mismo que las combinaciones con dosis ultrabajas de estrógenos⁵⁶⁻⁵⁹.

THM y protección cardiovascular

Conocemos el impacto de los diferentes compuestos sobre el perfil lipídico. Cuando usamos estradiol transdérmico y didrogesterona se produce una reducción tanto del colesterol total como del colesterol LDL⁶⁰ y un incremento en el colesterol HDL, lo cual fue demostrado por Godsland en un estudio con diferentes estrógenos combinados con diversas progestinas, así como

estradiol oral y transdérmico sobre el perfil lipídico, solo que los orales dan un incremento en los triglicéridos, por lo que se debe ser cautos en pacientes con hipertrigliceridemia⁶¹.

THM y síntesis de eNOS

Se ha demostrado una reducción de la presión arterial con el uso de la drospirenona⁶². Adicionalmente, los diferentes progestágenos pueden tener efecto sobre la actividad y la expresión de la óxido nítrico sintetasa constitutiva del endotelio (eNOS); por ejemplo, la progesterona tiene un efecto similar al estrógeno sobre la eNOS, en comparación con el acetato de medroxiprogesterona, que contrarresta el beneficio de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, logrando efecto neutro, mientras otros como la drospirenona hacen lo mismo que la progesterona. La combinación de estradiol y progesterona micronizada mantiene el efecto benéfico, el cual se frena con la combinación del estradiol con acetato de medroxiprogesterona⁶³.

Ventana de oportunidad

Las últimas revisiones del WHI han demostrado el impacto negativo de la medroxiprogesterona (AMP) sobre el sistema cardiovascular⁶⁴. El estudio ELITE demostró que el inicio temprano de la THM generaba una disminución del grosor de la íntima media carotídea⁶⁵, y el estudio KEEPS demostró mejor beneficio del estradiol transdérmico que el oral en el grosor de la íntima media y en la presencia de calcificaciones arteriales⁶⁴.

THM y trombosis

Se ha demostrado que no se incrementa el riesgo de infarto agudo de miocardio²⁵, aunque sí se da un ligero incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular^{40,54}, principalmente con la vía oral y más si se combina con la medroxiprogesterona o la noretisterona⁶⁶. Sin embargo, desde hace mucho tiempo, Canónico et al. nos demostraron que si utilizamos estrógenos transdérmicos con progesterona micronizada o didrogesterona, tenemos un impacto mucho menor que si utilizamos otras progestinas⁶⁶. Esto se ha corroborado con un metaanálisis que ha demostrado un incremento con la vía oral, y más alto si se combina con medroxiprogesterona y con norgestrel⁶⁷.

THM y cáncer de mama

Nunca se le dio importancia al brazo de estrógenos solos en el WHI, que demostró que esta terapia no incrementa el riesgo⁶⁸; y eso no lo mencionó el INVIMA en su declaración del año 2020¹. Igualmente, reciente y última extensión del WHI del 2020 nos muestra que del seguimiento de las pacientes con terapia de estrógenos solos, resulta que estas no tienen incremento en los casos de cáncer de mama, y que la terapia con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (EEC + AMP) tiene solo un pequeño incremento⁶⁸, con la ventaja de que al poco tiempo de haber terminado la terapia combinada se disminuye el riesgo⁶⁹. Otra cosa muy importante es que la obesidad no se suma como factor de riesgo, y tampoco la edad y la raza, cuando se utiliza solo estrógenos⁶⁹.

Otros estudios nos muestran también que el riesgo del cáncer de mama depende del tipo de progestina que se utilice⁷⁰; por ejemplo, al utilizar estradiol con progesterona micronizada o didrogesterona, no hay efecto importante sobre el desarrollo de cáncer de seno, diferente a progestágenos como la medroxiprogesterona⁷⁰.

El estudio colaborativo sobre factores hormonales en cáncer de seno publicado en LANCET en 2019 mostró que la duración puede tener impacto, al igual que el tipo de progestágeno, y mientras mayor sea la mujer, menor es el impacto de la terapia hormonal de suplencia; además reveló que el riesgo es menor cuando se suministra solo estrógenos, que cuando se da una terapia combinada. El riesgo es equiparable al que da la obesidad como tal³.

Conclusiones

No se puede hablar de un efecto de clase en la THM; todos los estrógenos y los progestágenos ofrecen resultados similares en cuanto a los beneficios, como reducción de síntomas y protección de la osteoporosis. En relación con el riesgo cardiovascular y de cáncer de mama, varían, y varían mucho; y de allí depende la elección, y podríamos decir que el estradiol percutáneo es más seguro que el estradiol oral, y este más seguro que los estrógenos conjugados, y que la progesterona micronizada y la didrogesterona

son más seguras que otras progestinas, y estas más que la medroxiprogesterona, que es la menos indicada para la THM.

Beneficios para la salud de la mujer a largo plazo con la THM

Dr. Gustavo Gómez Tabares.

Dentro de los eventos claves relacionados con la THM a largo plazo, se encuentran tres patologías importantes:

- Osteoporosis: Aumenta con la edad y contribuye con la mortalidad de las pacientes cuando tienen fracturas.
- Enfermedad cardiovascular: Es la principal causa de mortalidad, no solamente en Colombia sino en el mundo.
- Cáncer de mama: Ocupa el séptimo u octavo lugar de mortalidad y es el más temido por pacientes y médicos.

¿Qué ha pasado con la osteoporosis?

- El estudio Women's HOPE demostró que los estrógenos equinos conjugados (EEC), tanto solos como combinados con el acetato de medroxiprogesterona a diferentes dosis, disminuyen los síntomas vasomotores y la severidad de los fogajes, y son la principal medicación prescrita al paciente cuando no existen contraindicaciones; además se demostró que aumentan la masa ósea de la columna vertebral y de la cadera total⁵⁷.
- En el Women's Health Initiative Study, se demostró que los EEC disminuyen significativamente el riesgo de fracturas de cadera, fracturas vertebrales y otras fracturas⁴⁰.
- Gallagher *et al.*, durante el 2002, cuando se discontinuó el uso de los estrógenos, investigaron qué pasaba con la densidad ósea tras no usar la THM, y mostraron que las pacientes que estaban en tratamiento con EEC, manejaban porcentaje por encima de la línea de base 5,5% masa ósea y cuando se suspendió la medicación, la masa ósea disminuyó no solo en la columna, sino también en el cuello femoral⁷¹.

- Lindsay *et al.*, en 1976, en la publicación «Efectos de la iniciación tardía de TH sobre la pérdida ósea», ya habían descrito esa baja de la masa ósea durante la menopausia. No obstante, a los 3 años después de iniciada la menopausia, los EEC recuperan a un nivel inicial la masa ósea; sin embargo, algo diferente pasa al iniciarse la terapia a los 6 años, pues no la recuperan totalmente, aunque por lo menos la sostienen y evitan que la paciente la siga perdiendo⁷².

Estudios observacionales de TE/THM y enfermedad cardiovascular

Todos los estudios realizados demostraron que cuando se daba THM había protección cardiovascular.

- En el estudio «Riesgo para eventos coronarios mayores» usuarias corrientes vs. nunca usuarias, *Estudio de las enfermeras de Boston*, se evidenció que al administrarse EEC, se preservaba la salud cardiovascular hasta en el 50%; esto originó los estudios prospectivos randomizados⁷³.
- El primer gran estudio randomizado fue el HERS I, el cual se hizo en pacientes con una edad promedio de 68 años, con enfermedad cardiovascular previa; a los 4,1 años este estudio se suspendió porque no se consideraban idóneas las medidas de seguridad, ya que inicialmente las pacientes que tomaban EEC, al año presentaban mayores eventos cardiovasculares comparadas con las que no lo tomaban; sin embargo, cuando se publicó, se evidenció que al pasar el tiempo, el riesgo cardiovascular disminuía más en las pacientes medicadas con EEC, que en las tratadas con placebo. Cuando se suspendió esta investigación, apareció HERS II, un estudio abierto en el que el 68% de las pacientes siguieron tomando estrógenos; entonces se concluyó que los EEC eran inductores de la ECV; sin embargo, posteriormente se pensó que, por el hecho de ser personas de más de 60 años, ya padecían la ECV, y no eran los EEC los que la inducían⁷⁴.

- Pero después apareció el Women's Health Initiative Study WHI-TEP, con pacientes de un promedio de 62 años sin ECV previa, el cual también fue suspendido a los 5,6 años por evidenciarse un alza estadísticamente significativa de ECV⁴⁰.
- El estudio WHI-ET, «Resultados del brazo de estrógenos solos», se realizó hasta los 7,1 años, porque no había superado el límite de seguridad; sin embargo, también fue suspendido por tener las mismas conclusiones que los estudios anteriores⁵⁴.
- Diez años posteriores a la intervención en WHI, se mostró que las pacientes que habían tomado EEC, no presentaban un riesgo cardiovascular ni mayor ni menor a las pacientes que tomaron placebo⁷⁵.

La conclusión exacta fue que entre mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa, seguidas por 10 años, el uso de estrógenos equinos conjugados por 5 a 9 años no fue asociado con aumento ni disminución de ECV, trombosis venosa profunda, ACV, fractura, cáncer colorrectal o mortalidad total⁷⁵.

- En el año 2017, el estudio «Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-cause and cause-specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials (18 años)» mostró los mismos resultados, concluyéndose que los EEC no se asocian con el riesgo de mortalidad por todas las causas cardiovasculares o por cáncer durante un periodo acumulativo; el seguimiento fue de 18 años⁷⁶.

Hubo una disminución en pacientes que habían tomado estrógenos solos y un aumento en las que habían tomado EEC más medroxi-progesterona respecto al cáncer de mama. Además, se demostró la disminución de mortalidad por demencia y/o enfermedad de Alzheimer⁷⁶.

Cáncer de mama

- Durante el 2002, en el estudio «Riesgo de cáncer de mama en usuarias de THM en HERS y HERS II» no se evidenciaron aumentos significativos del cáncer de mama con EEC respecto al uso de placebo⁷⁷.

- En el estudio de un millón de mujeres (One Million Women Study), respecto al riesgo relativo de la incidencia de cáncer de mama en relación con el tiempo de suspensión de la THM, se evidenciaron los siguientes resultados⁴⁵:

No usuarias: 1,00 (0,96-1,04)

Usuarias anteriores: 1,01 (0,95-1,08)

Usuarias actuales: 1,04 (1,00-1,72)

Uso de menos de 5 años antes: 1,04 (0,95-1,12)

Uso de 5 a 10 años antes: 1,01 (0,81-1,16)

Uso de 10 o más años antes: 0,90 (0,72-1,12)

De esto se concluye que, con el pasar del tiempo, en las usuarias que han tomado los EEC, disminuye significativamente la incidencia del cáncer de mama.

- Luego aparece un artículo de Chlewski⁶⁹, titulado «Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality during Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials», en el cual se evidencia que el uso aleatorio de EEC solo, en comparación con placebo entre mujeres que habían tenido una histerectomía, se asoció significativamente con una menor incidencia y mortalidad por cáncer de mama.

Mientras que el uso aleatorio previo de EEC con medroxi-progesterona, en comparación con placebo entre mujeres que tenían un útero intacto, se asoció significativamente con una mayor incidencia de cáncer de mama, pero sin diferencias significativas en la mortalidad⁶⁹.

Conclusiones

- La THM, en relación con la osteoporosis, previene la pérdida de masa ósea y las fracturas.
- La THM no tiene incidencia ni a favor ni en contra en cuanto a enfermedades cardiovasculares.
- En el cáncer de mama, los estrógenos solos disminuyen significativamente la in-

cidencia de cáncer de mama y, combinados con *medroxiprogesterona*, aumentan la incidencia de cáncer de mama, pero no aumentan la mortalidad por esa causa.

SESIÓN 1 DE PREGUNTAS

La primera sesión de preguntas fue presidida por la doctora Martha Marrugo Flórez y moderada por la doctora María Fernanda Martínez Flórez.

Las principales preguntas, con sus respuestas, fueron las siguientes:

1. *¿El T Score de menopausia es la herramienta más adecuada para la optimización de la elección en el tratamiento en las mujeres menopáusicas?*

Respuesta: Existen muchas escalas para evaluar el impacto de la menopausia en la calidad de vida y otras que pueden evaluar de una forma más objetiva la pertinencia de la terapia con respecto a la puntuación obtenida. Pero independientemente de la escala utilizada, lo más importante es tener presente las indicaciones de la THM: síntomas vasomotores (síntomas climatéricos), manejo del síndrome genitourinario de la menopausia o la prevención de este, prevención de la osteoporosis y tratamiento inicial de esta en la menopausia, e hipoestrogenismo prematuro.

2. *¿Cuál es la importancia de la ventana de oportunidad en la THM?*

Respuesta: Es fundamental el concepto de ventana de oportunidad: inicio temprano de la THM; lo ideal en la transición menopáusica o hasta los primeros 10 años posteriores a la última menstruación, como un criterio de prevención primaria de salud cardiovascular y de protección neuronal y cognoscitiva.

El inicio posterior incrementa el riesgo cardiovascular por el daño existente debido al envejecimiento del endotelio.

3. *¿Lo síntomas psicoafectivos hacen parte del síndrome climatérico y serían una indicación para THM?*

Respuesta: Sí, el climaterio es un síndrome y los síntomas psicoafectivos están documentados por la insuficiencia hormonal:

- La ansiedad está relacionada con la pérdida de la alopregnenolona, derivada de la progesterona.
- La labilidad emocional y la depresión tienen que ver con una menor recaptura de la serotonina, que depende directamente en el Sistema Nervioso Central de la función estrogénica.

4. *¿Cuánto tiempo debe recibir una mujer la THM?*

Respuesta: Para contestar esta pregunta es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- El tiempo debe utilizarse en función de la indicación de la terapia; mientras esta persista, debe tomarla; como, por ejemplo, en las pacientes con la insuficiencia ovárica prematura: deben tomarla como mínimo hasta la edad promedio de la menopausia.
- Es importante comprometer a la paciente a que informe al médico tratante en los controles, si se está tomando o aplicando en forma adecuada la terapia y si existe alguna novedad de su salud que sea un factor de riesgo para el uso de la THM.
- La THM es la herramienta terapéutica más importante en la menopausia; hay que generarle a la paciente la confianza en ella.
- El tiempo no es un obstáculo para continuar la THM, si se ha empezado en la «ventana de oportunidad».
- Coloquialmente se le puede responder a la paciente que asiste puntualmente a sus controles, mínimo una vez al año, «hasta la próxima consulta», en la cual nuevamente se revalorarán los factores de riesgo y se le solicitarán los paraclínicos que sean pertinentes.

5. *¿Cómo sería la forma de la transición de la anticoncepción hormonal a la THM en la mujer perimenopáusica?*

Respuesta: Es importante resaltar que se ha demostrado el alivio de los síntomas vasomotores con los anticonceptivos hormonales. Pero debe existir la transición a la THM.

Una forma sería suspender el anticonceptivo; pasarla a un método de barrera (preservativo) por un mes; solicitar FSH, y si el FSH es mayor a 40 mUI/ml se inicia la THM.

6. *¿Cuáles son las progestinas más seguras en THM?*

Respuesta: En términos generales, se recomiendan las más selectivas; se busca que tengan una acción preferencial sobre el receptor de progesterona, menos acción sobre el receptor de andrógenos, y neutra sobre el receptor de glucocorticoides.

En su orden serían la progesterona natural micronizada y las derivadas de la 19 Norprogesterona: retroprogesterona o didrogesterona y el acetato de nomegestrol.

Existen beneficios adicionales de otros progestágenos como la acción antiandrogénica o antimineralocorticoide.

7. *¿Cuál es el papel de los endoceptivos de Levonorgestrel en THM?*

Respuesta: Hoy en día hay evidencia de que la mujer que utiliza endoceptivo logra la protección endometrial que se requiere. Es una buena opción cuando no se desea usar progestágenos sistémicos.

8. En pacientes con riesgo cardiovascular (síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus), muy sintomáticas, ¿cuál es la conducta a seguir?

Respuesta:

- Hay que evaluar si presentan enfermedad coronaria y el riesgo protrombótico.
- Si no la presentan, no tienen contraindicación para el inicio de la THM.

- Para las obesas, sería importante realizar una proteína C reactiva ultrasensible para descubrir si hay reactante agudo de inflamación de placa; si es positivo, se debe elegir la vía transdérmica.
- Estas pacientes se benefician de la ventana de oportunidad.
- Se debe preferir la vía transdérmica a la dosis más baja posible.
- En pacientes diabéticas con la THM, se reducen los requerimientos de hipoglicemiantes.
- Las pacientes hipertensas controladas se benefician con los progestágenos con acción antimineralocorticoide como la drospirenona.
- En las pacientes con útero el progestágeno de elección sería la progesterona natural micronizada.
- Como todas las pacientes necesitan de una visión holística en su manejo, no podemos dejar de evaluar además el riesgo oncológico, cognoscitivo, afectivo y óseo en ellas; hay que recomendar, por lo tanto, un régimen nutricional saludable, de ejercicio, de utilización del tiempo libre, y efectuar las remisiones que sean pertinentes.

9. *¿Qué exámenes se deben solicitar en cada control en pacientes con riesgo cardiovascular?*

Respuesta:

Al inicio:

- Historia clínica con evaluación de factores de riesgo.
- Perfil lipídico.
- TSH.
- Glicemia.
- Insulina.
- Realizar las remisiones que sean pertinentes.

Control cada 4 meses:

- Evaluación de los factores de riesgo.

- Cada año, la repetición de los paraclínicos.

10. *¿En Colombia existen preparados que contengan drospirenona?*

Respuesta: Sí, existen preparados para un esquema combinado continuo, que contienen estradiol 1 mg y drospirenona 2 mg.

11. *¿Cuál es el papel de los fitoestrógenos en pacientes que no quieren o pueden recibir THM?*

Respuesta: Pacientes con contraindicaciones absolutas:

- Las pacientes con contraindicaciones absolutas para estrógenos, también las tienen para fitoestrógenos, porque son estrógenos, pero más débiles.

Pacientes que no desean usar THM:

- Los fitoestrógenos, por su acción débil, tienen impregnación menos potente sobre el receptor hormonal y son menos efectivos en el control de los síntomas; tampoco tienen efecto significativo en el metabolismo óseo, ni en la prevención de osteoporosis, y menos en la prevención de fracturas y el síndrome genitourinario, por lo que se requerirían otras opciones terapéuticas para cubrir estas necesidades.
- Existen otras opciones terapéuticas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) —citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina—, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) —duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina—, las sustancias gabaérgicas (gabapentina y pregabalina), la clonidina y la medicina biorreguladora (medicamentos naturales derivados de plantas y minerales).

12. *¿Cuándo se considera uso prolongado de estrógenos?*

Respuesta: No hay criterios unificados, pero se podría considerar por encima de 10 años.

SESIÓN 2 DE PREGUNTAS

Esta segunda sesión de preguntas estuvo presidida por el doctor Frank José Ospina Morales y fue moderada por el doctor Franklin José Espitia De la Hoz.

Las preguntas más relevantes (con sus respuestas) fueron las siguientes:

1. *¿Qué beneficios ofrece el 17 β -estradiol sobre los EEC?*

Respuesta: El uso del 17 β -estradiol por vía transdérmica permite al estrógeno alcanzar la circulación sanguínea, evitando así el primer paso hepático, por lo que se obtienen los mismos niveles plasmáticos que con la administración oral, y empleando menores dosis diarias.

La terapia hormonal transdérmica es la vía actualmente considerada ideal por no implicar cambios protrombóticos y/o metabólicos.

2. *¿Cuál es la elección del progestágeno según la paciente?*

Respuesta: La elección del progestágeno es fundamental, ya que los efectos colaterales y la intolerancia a ellos son una de las principales causas de la interrupción de la THM. La progesterona micronizada y la didrogesterona han mostrado mejor seguridad.

3. *¿Si una paciente tiene lesión de mama benigna, se contraindica la THM?*

Respuesta: La terapia hormonal no se contraindica en pacientes con patología mamaria benigna. Se destacan como contraindicaciones absolutas: sangrado transvaginal de origen no determinado, neoplasias hormonodependientes, enfermedad tromboembólica aguda o crónica, enfermedad hepática aguda o crónica, y enfermedad renal aguda o crónica.

4. *¿Qué influencia tiene la terapia hormonal en la densidad mamaria?*

Respuesta: El uso de la THM se vincula con un aumento en la densidad mamaria, y este hecho está ligado a la disminución de la sensibilidad de la mamografía para la

detección de alguna patología, lo cual es asociado con un aumento del riesgo para cáncer de mama.

La tibolona (la que menos la incrementa) y la progesterona micronizada tienen menos impacto sobre la densidad mamaria, mientras que la medroxiprogesterona ha demostrado un mayor impacto negativo.

5. *¿En la menopausia precoz, qué terapia hormonal es preferible (continua, cíclica, secuencial, etc.)?*

Respuesta: La TH combinada cíclica (estrógeno-progestágeno) está indicada en mujeres con útero cuando desean continuar con ciclos menstruales.

6. *¿Cuál es el significado del brazo de solo estrógenos en el estudio WHI y el riesgo de cáncer de mama?*

Respuesta: El estudio WHI concluyó que el brazo de estudio de estrógeno solo no incrementó los casos de cáncer de mama.

7. *¿La terapia hormonal en qué casos no se recomienda?*

Respuesta: En sangrado inexplicado, cáncer de endometrio activo o en etapa avanzada extrauterina, cáncer de mama presente o pasado, trombo-embolismo pulmonar, hepatopatía aguda (enfermedad hepática activa severa o función hepática comprometida).

8. *¿El antecedente de cáncer de mama de primer grado contraindica la THM?*

Respuesta: No. La THM no agrava el riesgo; el RR en mujeres de alto riesgo, mayores de 50 años es de 1,88 (1,64-2,049) sin THM vs. 1,5 (1,1-2,09) con THM de 5 años de duración.

9. *¿En pacientes con síndrome de Turner la suplen- cia hormonal basta con ACOs o se debería usar mejor otra opción?*

Respuesta: La TH con estrógenos, del tipo 17 β -estradiol oral o transdérmica más progestágenos es superior al uso de anticonceptivos, tanto para mantener estrogenizado el aparato reproductivo,

como para prevenir la osteoporosis; aunque existen ACOs con estrógenos y progestágenos similares a las moléculas usadas en TH, que se constituyen en una excelente herramienta y, a su vez, son de fácil administración y permiten la ciclicidad menstrual, con un positivo impacto psicológico.

10. *¿Existe alguna combinación segura de terapia hormonal en mujeres con HTA controlada?*

Respuesta: La combinación de drospirenona/17 β -estradiol representa una buena alternativa como terapia hormonal, en la mujer con hipertensión arterial en estadio I o II, porque ha demostrado ser eficaz, segura y bien tolerada, sin los efectos adversos de otras progestinas.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Informe de seguridad Nro. 215-2020 «Riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres postmenopáusicas en manejo con terapia de reemplazo hormonal (TRH)», noviembre 30 de 2020.
2. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Hormone replacement therapy (HRT): further information on the known increased risk of breast cancer with HRT and its persistence after stopping. 30 August 2019.
3. 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. *The Lancet*. 2019 Aug; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
4. The International Menopause Society comment on: 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. 30 august 2019.
5. Royal College of Obstetrician & Gynaecologists. RCOG/BMS response The Lancet study on HRT use and breast cancer risk. 30 august 2019.

6. NAMS responds: Lancet article on timing of HT and breast cancer risk. 30 august 2019.
7. Asociación Colombiana de Menopausia. Comunicado oficial. 1 de septiembre de 2019.
8. Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Terapia hormonal de la menopausia y riesgo relativo de cáncer de mama; una polémica reactualizada. Septiembre de 2019.
9. Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG). 9 de septiembre de 2019.
10. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the Q research and CPRD databases. *BMJ*. 2020; 371:m3873. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3873>.
11. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in childhood: minipuberty: *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):73-80. <https://doi.org/10.1159/000362414>
12. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med*. 2001; 10(9):843-8.
13. Draper CF, Duisters K, Weger B, Chakrabarti A, Daños AC, et al. Rhythmicity of the menstrual cycle: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep*. 2018;8:1-15. doi:10.1038/s41598-018-32647-0.
14. Shaw ND, Srouji SS, Welt CK, Cox KH, Fox JH, Adams JA, Sluss PM, Salón JE. Compensatory increase in ovarian aromatase in older women who cycle regularly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:3539-47.
15. Randolph Jr JF, Zheng H, Sowers M, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:746-54. doi: 10.1210 / jc.2010-1746.
16. De Santoro N, Isaac B, Neal-Perry G, et al. Impaired Folliculogenesis and Ovulation in Older Reproductive Aged Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5502-9.
17. Burger HG, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48(6):809-13.
18. Morato Hernández ML, Porias Cuéllar HL, Lamm Wiechers L. Deficiencia de andrógenos en el adulto de edad avanzada. *Rev Endocrinol Nutr*. 2007;15:37-48.
19. 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 stating reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
20. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359:1841-50.
21. Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2001;345:34-40.
22. Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids *Lancet* 2002; 359:1841-50.
23. Díez García MP, Ortiz Rosillo AC, Chávez Arias DD, León SR. Correlación de estradiol, IGF-1, sedentarismo y densitometría ósea en pacientes mexicanas. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2012;24(3):68-74.
24. 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.
25. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roquéi Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3): CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229. pub4.PMID: 25754617 Review.
26. Eastell R, Rosen C, Black D, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1; 104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
27. Barha CK, Galea LAM. Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010;1800(10):1056-1067.

28. Diaz R. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci.* 2008 Oct;31(10):529-37. doi: 10.1016/j.tins.2008.07.003.
29. Zandi P, Carlson M, Plassman B. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA.* 2002 Nov 6;288(17):2123-9. doi: 10.1001/jama.288.17.2123.
30. Worsley R, Bell R, Gartoulla P, Robinson P, Davis S. Moderate–Severe vasomotor symptoms are associated with moderate–severe depressive symptoms. *J Womens Health.* 2017;26(7):712-18. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6142>.
31. International Menopause Society Professional Activity for Refresher Training (IMPART) 2019.
32. Weber M, Maki P, McDermott M. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jul;142:90-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.06.001.
33. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19:109-50.
34. Bromberger J, Kravitz H, Chang Y, Randolph J, Avis N, Gold E, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of women’s health across the nation. *Menopause.* 2013 May;20(5):488-95. doi: 10.1097/GME.0b013e3182730599.
35. T’J de Villiers, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2016 Aug;19(4):313-5. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047. Epub 2016 Jun 20.
36. Rozenberg S, et al. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(4):216-27.
37. Stuenkel C, et al. An introduction to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on treatment of symptoms of the menopause. *Post Reprod Health.* 2016;22(1):6-8.
38. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2002;137:273-84.
39. Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:c2519.
40. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;288: 321-33.
41. Stefanick M, Anderson G, Margolis K, Hendrix S, Rodabough R, Paskett E, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA.* 2006;295(14):1647-57. doi:10.1001/jama.295.14.1647.
42. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human solid neoplasms. Part I. *J Surg Oncol.* 1995; 60:137-46.
43. Spratt JS, Spratt JA. What is breast cancer doing before we can detect it? *J Surg Oncol.* 1985;30:156-60.
44. Haskell CM. Thorax and unknown primary—breast cancer in cancer treatment. 2nd ed. WB Saunders Company; 1985. 138 p.
45. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362: 419-27.
46. Dietel M. Hormone replacement therapy (HRT), breast cancer and tumor pathology. *Maturitas.* 2010; 65: 183-9.
47. Craig Jordan V. The new biology of estrogen - induced apoptosis applied to treat and prevent breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2015 February;22(1):R1-31.
48. Lewis – Wambi JS, Craig Jordan V. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):206. doi: 10.1186/bcr2255.
49. Allen E, Doisy E. An ovarian hormone preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA.* 1923;81(10):819-21. doi:10.1001/jama.1923.02650100027012.
50. Wiegratz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health.* 2006;11(3):153-61.
51. Uthian WH, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and

- medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001; 75(6):1065-79.
52. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med*. 2005 19; 118(12 Suppl 2):74-8.
 53. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3): CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229. pub4.PMID: 25754617 Review
 54. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-12.
 55. Cummings S, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *New Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
 56. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004; 7(1):103-11.
 57. Lindsay R, et al. Estudio Women's HOPE: DMO Columna. *JAMA*. 2002; 287:2468-76.
 58. Ohgphiphadhanakul B, Piaseu N, Tung SS, Chailurkit L, Rajatanavin R. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equin estrogen. *Maturitas*. 2000; 34(2):179-84.
 59. Ettinger B, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004; 104(3):443-51.
 60. Milewicz T, et al. Plasma levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol in postmenopausal women during 12 months' oral administration of dydrogesterone or medroxyprogesterone combined with continuous transdermal supplementation of 17beta-estradiol. *Przegl Lek*. 2007;64(2): 65-9.
 61. Godsland IF, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*. 2001;75(5):898-915.
 62. Preston RA, et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hipertens*. 2005;18(6): 797-804.
 63. Genazzani AR, Mannella P, Simoncini T. Drospirenone and its antialdosterone properties. *Climacteric*. 2007; 10(Suppl 1):11-18.
 64. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. 2019; 26(9):1071-84.
 65. Hodis HN, et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015;22(4):391-401.
 66. Canonico M, et al. Estrogen and thromboembolism risk (ESTHER) Study Group. *Circulation*. 2007;115:820-2.
 67. Vinogradova Y, et al. Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nestec case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364(4):k4810. doi: 10.113/bmj.k4810.
 68. Manson et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
 69. Chlewsoski. Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality during Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020; 324(4):369-80.
 70. 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(1):103-9.
 71. Gallagher JC et al. Effect of treatment and discontinuation on BMD in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4314-23.
 72. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet*. 1976 May 15; 1(7968):1038-41. doi: 10.1016/s0140-6736(76):92217-0.
 73. Grodstein F. Riesgo para eventos coronarios mayores usuarias corrientes vs. nunca usua-

- rias. Estudio de las enfermeras de Boston. *Ann Intern Med.* 2000;133(12):933-41.
74. Grady D, et al. HERS I-II: Eventos CV por año. *JAMA.*2002; 288:49-57.
75. La Croix AZ, et al. Chlebowski. Health outcomes after stopping conjugate equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(13):1305-14.
76. Manson Johan. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-cause and cause-specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318(19):927-38.
77. Hulley S, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288(1):58-66.

CURRÍCULOS DE LOS EXPOSITORES



Dr. Fabio Sánchez Escobar

Médico ginecólogo, Universidad de Antioquia.
Ginecólogo endocrinólogo, Universidad Nacional Autónoma de México.
Profesor titular VI, jubilado, Universidad de Antioquia.
Fundador de la Asociación Colombiana de Menopausia y del Capítulo Antioquia.
Presidente de la Asociación Colombiana de Menopausia, 2001-2003.
Presidente del Capítulo Antioquia. Asociación Colombiana de Menopausia, 1994-2000.
Exdirector de la Revista Colombiana de Menopausia.
Expresidente de la Asociación Antioqueña de Obstetricia y Ginecología.
Vicepresidente de la Academia de Medicina de Medellín.
Experto latinoamericano en Menopausia FLASCYM, 2004.
Coordinador y fundador del programa Promoción de Expertos en Osteoporosis.

Maestro de la Obstetricia y Ginecología Antioqueña.
Maestro colombiano de Obstetricia y Ginecología.
Maestro latinoamericano de Obstetricia y Ginecología.
Miembro honorario de la Asociación Colombiana de Menopausia.



Dr. Camilo Rueda Beltz

Ginecólogo de la Universidad el Rosario.
Especialista en Menopausia, Fundación Europea para la Salud de la Mujer. Madrid.
Profesor de la Universidad de la Sabana.
Expresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia, 2015-2017 y del Capítulo de Bogotá, 2009-2013.
Miembro del Comité de educación de IMS.
Experto latinoamericano en Climaterio y Menopausia de FLASCYM, 2016.
Secretario general de CAMS.
Jefe de Menopausia y Endocrinología Ginecológica, Clínica del Country, La Colina.



Dr. David Vásquez Awad

Ginecólogo y obstetra PUJ.
Perinatólogo CLAP.
Epidemiólogo.
Especialista en Seguros y Seguridad Social.
Expresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia, 2009-2011.
Expresidente del Capítulo Bogotá. Asociación Colombiana de Menopausia, 2003-2007.
Miembro honorario de la Asociación Colombiana de Menopausia.
Experto latinoamericano en Menopausia y Climaterio, FLASCYM, 2016.
Miembro de número y secretario general de la Academia Nacional de Medicina de Colombia.
Fellow American College of Obstetricians and Gynecologists.
Profesor universitario.



Dr. Bernardo Moreno

Médico, ginecólogo/obstetra egresado de la Universidad Javeriana.
Endocrinología ginecológica y Biología de la Reproducción, Universidad de Pensilvania.

Maestría en Epidemiología Clínica en la Universidad Javeriana.

Coordinador de la Sección de Investigación del Departamento de Ginecología. Fundación Santa Fé.

Miembro permanente del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fé.

Miembro activo del Capítulo Bogotá de la Asociación Colombiana de Menopausia.



Dr. Germán Barón Castañeda

Ginecólogo endocrinólogo de la Universidad del Rosario.

Magíster en Climaterio y Menopausia IMS.

Experto latinoamericano en Menopausia, 2010.

Expresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia, 2005-2007.

Fiscal 2020 - 2022 del Capítulo Bogotá, Asociación Colombiana de Menopausia.

Miembro honorario de la Asociación Colombiana de Menopausia.

Miembro fundador de la Asociación Colombiana de Menopausia y del Capítulo Bogotá.

Miembro fundador y miembro de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Endocrinología Ginecológica.

Profesor de las universidades El Bosque, Militar, Sabana y UDCA.



Dr. Gustavo Gómez Tabares

Ginecólogo endocrinólogo.
Profesor titular y distinguido de la Universidad del Valle.
Profesor hora cátedra de la Universidad del Valle y la Universidad Libre.
Presidente de la Asociación Colombiana de Menopausia 1999-2001.
Experto Latinoamericano en Menopausia 2001.
Presidente actual de la Asociación Colombiana de Endocrinología Ginecológica, ACEGYR.
Past president FLEG (Federación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica).
Editor jefe de la Revista Colombiana de Menopausia.

REDACTORES DE LOS TEMAS

Dr. Fabio Sánchez Escobar:

Expresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia y del Capítulo Antioquia.

Dra. Adriana Patricia Camero Lascano:

Presidenta de la Asociación Colombiana de Menopausia y del Capítulo Bogotá.

Dr. Franklin José Espitia De La Hoz:

Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia y presidente del Capítulo Eje Cafetero.

Dr. Frank José Ospina Morales:

Expresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia y del Capítulo Antioquia.
Vocal de la Asociación Colombiana de Menopausia.

Dra. Sonia Andrea Oliva:

Vocal de la Asociación Colombiana de Menopausia y presidenta del Capítulo Nariño.

Dra. Janire Buelvas Caparros:

Vocal de la Asociación Colombiana de Menopausia y presidenta del Capítulo Bolívar.

Dra. Norella Ortega Ariza:

Secretaria de la Asociación Colombiana de Menopausia y presidenta del Capítulo Atlántico.

Dr. Hoover Canaval Erazo:

Expresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia y vicepresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia.

Dra. Martha Lucía Marrugo Flórez:

Expresidenta de la Asociación Colombiana de Menopausia y del Capítulo Atlántico.

Dra. María Fernanda Martínez Flórez:

Tesorera de la Asociación Colombiana de Menopausia y vicepresidenta del Capítulo Bogotá.

APROBACIÓN DEL DOCUMENTO:

Este documento cuenta con la aprobación de todos los que participaron en él (conferencistas, presidentes, moderadores de mesa y redactores).

REDACTORA Y REVISORA FINAL:

Dra. Adriana Patricia Camero Lascano:

Presidenta de la Asociación Colombiana de Menopausia y del Capítulo Bogotá.

Bogotá, marzo de 2021.

Disparidad global por sexo de COVID-19: una revisión descriptiva de las hormonas sexuales y consideración del uso terapéutico potencial de la terapia de reemplazo hormonal en adultos mayores

SAMUEL C. OKPECHI, JORDYN T. FONG, SHAWN S. GILL, ET AL.*

Resumen

La pandemia de coronavirus-2 (SARS-CoV-2) relacionada con el SARS 2019-2020 ha traído desafíos sin precedentes a los sectores de la salud en todo el mundo. Hasta noviembre de

2020, ha habido más de 64 millones de casos confirmados y se acercan a 2 millones de muertes en todo el mundo. A pesar de la gran cantidad de casos positivos, existen muy pocos estándares establecidos de atención y opciones terapéuticas disponibles. Hasta la fecha, (Diciembre 2020) todavía no existe una vacuna aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para COVID-19, aunque existen varios ensayos clínicos en diferentes etapas de desarrollo.

En este documento, hemos realizado una revisión global que evalúa los roles de la edad y el sexo en las hospitalizaciones por COVID-19, las admisiones a la UCI, las muertes en hospitales y las muertes en hogares de ancianos.

Hemos identificado una tendencia en la que las personas mayores y los pacientes masculinos se ven afectados significativamente por los resultados adversos.

Existe evidencia que sugiere que los niveles de hormonas sexuales pueden influir en la función del sistema inmunológico contra la infección por

SARS-CoV-2, reduciendo así los efectos adversos de COVID-19. Dado que los adultos mayores tienen niveles más bajos de estas hormonas sexuales, especulamos, dentro de un contexto científico racional, que los esteroides sexuales, como el estrógeno y la progesterona, necesitan mayor consideración para su uso como opción terapéutica alternativa para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con COVID-19. Hasta donde sabemos, este es el primer artículo completo que evalúa la importancia de las hormonas sexuales en los resultados de COVID-19 en adultos mayores.

Comentarios FLASCYM

ADRIANA CAMERO L., MD**

Los datos epidemiológicos evidencian que los hombres tienen un mayor riesgo de sufrir síntomas graves y mortalidad comparados con las mujeres. Según datos del Global Health 50/50.org, los hombres representan el 59,15% del total de muertes y tienen una tasa de mortalidad mayor que las mujeres. Datos que han sido corroborados en varios estudios como el meta-análisis europeo (RR: 1,60 [IC 95%: 1,53-1,68]¹ y el de Scully con una tasa de letalidad masculina en 38 países, 1,7 veces mayor que la femenina².

Con estos antecedentes, los autores exponen que esta discrepancia sea debido a las diferencias

* Envejecimiento y enfermedad. Volumen 12. Número 2, abril de 2021.

** COMENTARIOS FLASCYM Vol. 3(6); Junio 2021. Médica y cirujana. Pontificia Universidad Javeriana. Ginecóloga y obstetra. Universidad Militar Nueva Granada. Presidente Asociación Colombiana de Menopausia. Presidente Capítulo Bogotá Asociación Colombiana de Menopausia. Densitometrista clínica. Pontificia Universidad Javeriana. Experta en osteoporosis. Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.

de género ya que se ha encontrado que los estrógenos, la progesterona y la testosterona tienen efectos directos sobre el sistema inmune innato y adaptativo²⁻⁶ así como las variaciones en sus niveles a lo largo de la vida contribuyen a las diferencias en los perfiles inmunitarios y los patrones de susceptibilidad². Como consecuencia de esto, la etapa del envejecimiento es la más afectada, a lo que se suman las comorbilidades preexistentes. Los hogares de ancianos son entornos en los que no solo hay susceptibilidad para la adquisición del COVID 19, sino que tienen una tasa de mortalidad de 46-47% en 22 países⁶.

Por lo anterior, los autores plantean la hipótesis de utilizar la terapia hormonal de la menopausia (THM) para modular la respuesta inmune y aumentar la resistencia a los resultados adversos de la enfermedad en los adultos mayores.

Seeland estudió de manera retrospectiva el uso de la THM en mujeres de edad promedio de 64,2 años con COVID-19, demostrando que el riesgo de muerte para las mujeres mayores de 50 años que recibieron terapia con estradiol se redujo en más del 50%, (OR: 0,33; IC 95%: 0,18-0,62)³.

En una cohorte de 5.451 mujeres con COVID-19 seguidas durante los primeros seis meses de la pandemia, el uso de THM se asoció con una menor probabilidad de muerte por todas las causas (OR 0,22; IC 95%: 0,05-0,94), en pacientes con edad promedio de 59 años⁵.

Hay dos estudios clínicos en curso que investigan la efectividad de la terapia con estrógenos y progesterona a corto plazo, para disminuir la gravedad de la enfermedad de COVID-19. El NCT04359329, en fase 2, en el cual a hombres mayores a 18 años y mujeres mayores de 50 años COVID 19 positivos, sintomáticos, se les administra un ciclo de 7 días de estradiol transdérmico 100 ug/diarios. Se evaluará la gravedad de los síntomas y las tasas de hospitalización, ingreso a UCI, intubación y muerte en los 30 días siguientes.

El otro estudio es el NCT04365127, en fase 1. En este estudio se administrará a hombres mayores de 18 años, positivos para COVID 19, hospitalizados con síntomas respiratorios, alteraciones clínicas pulmonares y disminución de la saturación de oxígeno, 100 mg IM de progesterona

2 veces al día por 5 días. Se evaluará el estado clínico del paciente en el día 15 y el día 29 y la duración del oxígeno suplementario.

A la fecha, el escenario ha cambiado, ya que a partir de diciembre se inició la vacunación a nivel mundial, comenzando con las poblaciones de riesgo, ya hay 8 vacunas aprobadas (8), 1.603 millones de dosis aplicadas, las tasas de mortalidad, hospitalización e ingresos a UCI en adultos mayores ha disminuido Sin embargo, los casos reportados continúan en aumento 166.220.640 y hay 3.445.165 fallecidos⁹.

No hay ningún estudio publicado que evalúe el efecto de la THM para los diferentes estadios de COVID-19, por lo que debemos esperar el término de estudios clínicos, para comprender mejor los efectos farmacológicos de los esteroides sexuales¹⁻⁵. Sin embargo, se recomienda a las mujeres que reciben THM y que presenten COVID-19 que continúen con su utilización⁵.

Referencias

1. Pérez-López F, et al. Maturitas. 2020 Nov; 141: 59-62. Published online 2020 Jun 23. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.017
2. Scully E, Haverfield J, et al. Nat Rev Immunol. 2020 Jun 11 : 1-6. doi: 10.1038/s41577-020-0348-8 [Epub ahead of print]
3. Seeland U, et al. BMC Med. 2020; 18: 369. Published online 2020 Nov 25. doi: 10.1186/s12916-020-01851-z
4. Gadi N, et al. Front Immunol. 2020; 11: 2147. Published online 2020 Aug 28. doi: 10.3389/fimmu.2020.02147
5. Dambha-Miller H., medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.16.21251853>; this version posted February 19, 2021.
6. Benitez Z. Comentarios Flascym. Vol 3(5); Mayo 2021.
7. Comas-Herrera A.,org, [39] International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE, 14 October.
8. Zimmer C, Corum J, Wee SL. Coronavirus Vaccine Tracker Updated May 21, 2021.
9. COVID 19 Dashboard. Coronavirus Resource Center. John Hopkins University Medicine. May 22 2021.

Terapia de estatinas en mujeres de mediana edad

La transición a la menopausia se asocia con cambios adversos en el perfil lipídico. Aunque no existen pautas de tratamiento específicas para las mujeres, la evidencia actual respalda el uso de la terapia con estatinas en mujeres con 1) enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica establecida (ASCVD); 2) hipercolesterolemia primaria, con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de 190 mg/dl (4,9 mmol/l) o más; 3) diabetes mellitus independientemente de la categoría de riesgo de ASCVD (edades de 40 a 75 años); y 4) para la prevención primaria de ASCVD en mujeres con alto riesgo (riesgo a 10 años, $\geq 20\%$) o riesgo intermedio (riesgo a 10 años, $\geq 7,5\text{-}20\%$) con la presencia de potenciadores del riesgo derivados de las guías (40 a 75 años) como menopausia prematura o antecedentes de preeclampsia.

La enfermedad cardíaca sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres estadounidenses.¹ En el momento de la menopausia, varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) cambian independientemente del envejecimiento cronológico, incluido el perfil de lipoproteínas. Durante la transición a la menopausia, el colesterol total sérico, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y la apolipoproteína B aumentan, lo que lleva a un perfil de riesgo de ASCVD desfavorable.² Es importante que los profesionales de la menopausia reconozcan este cambio y evalúen qué mujeres pueden beneficiarse de terapia con estatinas.

La terapia con estatinas reduce el LDL-C al inhibir un paso temprano en la producción de colesterol en el hígado. Reducir el C-LDL en 38,7 mg/dl (1,0 mmol/l) reduce la tasa anual de episodios de ASCVD en un 20%.³ Aunque hay pruebas sólidas del uso de estatinas como prevención secundaria de ASCVD tanto en hombres como en mujeres,⁴ la evidencia para la prevención primaria en mujeres ha sido

mixta porque las mujeres generalmente han estado subrepresentadas en los estudios, lo que limita el poder estadístico.¹ Grandes metaanálisis sobre el tratamiento con estatinas han informado una reducción similar del 20% en los eventos de ASCVD tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, estos análisis no examinaron los resultados de los ensayos primarios y secundarios por separado.⁵ La Declaración científica de 2020 de la American Heart Association (AHA) sobre la transición a la menopausia y el riesgo de ECV llamó la atención sobre esto. Después de separar cuidadosamente los ensayos de prevención primaria en estos grandes metaanálisis, hubo un efecto nulo consistente para el uso de estatinas en mujeres para la prevención primaria.²

Hasta la fecha, no existen pautas específicas para mujeres, aunque la guía multisociedad del American College of Cardiology/AHA (ACC/AHA) de 2018 sobre el manejo del colesterol en sangre⁶ y las pautas actualizadas de 2019 ACC/AHA sobre prevención primaria de enfermedades cardiovasculares incorporan factores de riesgo específicos del sexo, como menopausia prematura y antecedentes de preeclampsia.⁷

Las directrices siguen recomendando el cálculo del riesgo de ASCVD a 10 años y de por vida mediante la ecuación de riesgo de cohorte agrupada. Esta ecuación se ha actualizado para incluir edad, sexo, raza, colesterol total, LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, diabetes, presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo y tratamiento con estatinas, antihipertensivos o aspirina⁸. Con base en el riesgo ASCVD calculado, los adultos de 40 a 75 años se clasifican en cuatro grupos de riesgo según el riesgo a 10 años: riesgo bajo ($<5\%$), riesgo límite (5% a $<7,5\%$), riesgo intermedio ($\geq 7,5\%$ a $<20\%$) y de alto riesgo ($\geq 20\%$).⁶ No se recomienda el tratamiento con estatinas para personas de bajo riesgo.

Las pautas actualizadas también se refieren a personas jóvenes y mayores porque la ecuación de riesgo a 10 años es para las personas de 40 a 75 años.⁷ Para los adultos de 20 a 39 años, el riesgo de ASCVD de por vida debe calcularse cada 4 a 6 años, y el uso de las estatinas debe ser considerado en aquellos con un LDL-C de 160 mg/dl o más y antecedentes familiares de ECV prematura. Para los adultos mayores de 75 años, la evidencia no es sólida para la prevención primaria; por lo tanto, los proveedores deben analizar el beneficio en el contexto de las comorbilidades. Para los adultos mayores de 75 años con ASCVD o diabetes, no se establece un límite superior de edad debido a la reducción general de las ECV con el uso de estatinas.

Recomendaciones de tratamiento con estatinas. La modificación del estilo de vida sigue siendo la piedra angular para la prevención y el tratamiento de ASCVD e incluye un peso saludable, hacer ejercicio de tres a cinco veces por semana en intervalos de al menos 30 minutos, evitar fumar y limitar el consumo de alcohol (en mujeres, menos de una bebida por día).⁶ En las personas con ASCVD establecida, incluidas aquellas con antecedentes de infarto de miocardio, angina estable, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica, está indicada la terapia con estatinas de alta intensidad. La terapia con estatinas de alta intensidad también es el tratamiento de primera línea para la prevención de ASCVD en aquellos con un LDL-C de 190 mg/dl o más ($> 4,9$ mmol/l) y para todas las personas de 40 a 75 años con diabetes mellitus.

El inicio de la terapia con estatinas ya no se basa en un objetivo de LDL-C específico, sino en la intensidad de las estatinas. Las estatinas de intensidad moderada, recomendadas para aquellos con riesgo intermedio, reducen el C-LDL entre un 30 y un 49%.⁶ Estas estatinas incluyen atorvastatina 10 mg y 20 mg; rosuvastatina 5 mg y 10 mg; y simvastatina 20 mg y 40 mg. Recientemente, se han añadido, como estatinas de intensidad moderada, pravastatina 40 mg y 80 mg; lovastatina 40 mg y 80 mg; fluvastatina XL 80 mg, y pitavastatina de 1 mg a 4 mg. Las estatinas de alta intensidad, recomendadas para personas con ASCVD establecida, diabetes o

con alto riesgo de ASCVD, reducen el LDL-C en más del 50%. Estas estatinas incluyen atorvastatina 40 mg y 80 mg y rosuvastatina 20 mg y 40 mg. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad debe evaluarse de 4 a 12 semanas después de comenzar con una estatina o un ajuste de dosis. Se recomienda apuntar a un LDL-C menor de 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) para aquellos con un riesgo muy alto de ASCVD (múltiples eventos de ASCVD o un evento de ASCVD con múltiples factores de riesgo de ASCVD). Para estas personas, una vez en tratamiento máximo con estatinas, si el LDL-C es superior a 70 mg/dl ($> 1,8$ mmol/l), es razonable agregar ezetimiba.

Las pautas también proporcionan una lista de condiciones que aumentan el riesgo asociado con un aumento de ASCVD. Los potenciadores del riesgo de ECV ateroscleróticos se utilizan para el riesgo límite (5 a $< 7,5\%$) e intermedio ($\geq 7,5$ a $< 20\%$) y proporcionan información adicional para mejorar la toma de decisiones sobre el tratamiento con estatinas.¹ Los potenciadores del riesgo que se aplican tanto a hombres como a mujeres incluyen antecedentes familiares de ASCVD prematura (hombres menores de 55 años; mujeres menores de 65 años), enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria crónica como artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso (ambos más comunes en mujeres), psoriasis o VIH; razas/etnias de alto riesgo, incluida la ascendencia del sur de Asia; y/o triglicéridos elevados persistentemente 175 mg/dl o más ($> 2,0$ mmol/l) en tres determinaciones.⁶ Los potenciadores de riesgo específicos para las mujeres incluyen menopausia prematura (< 40 años) y antecedentes de preeclampsia.

Pruebas y biomarcadores adicionales. Si la decisión sobre el uso de estatinas no está clara o si el paciente sigue siendo reacio a usar una estatina, la recomendación es considerar el uso de puntuaciones de calcificación de arterias coronarias (CAC).⁶ Si la puntuación de CAC es 0, no está indicada ninguna estatina. Para una puntuación CAC entre 1 y 99, se prefiere la terapia con estatinas, y si la puntuación CAC es 100 o más alta o más alta que el percentil 75 para la edad y el sexo de una persona, está indicada la terapia con estatinas. Los biomarcadores

adicionales incluyen LDL-C 160 mg/dl o más, apolipoproteína 130 mg/dl o más, proteína C reactiva de alta sensibilidad 2,0 mg/l o más, lipoproteína (a) 50 mg/dl o más (≥ 125 nmol/l) e índice tobillo-brazo por debajo de 0,9. En esta situación, se basa en una discusión entre el médico y el paciente para determinar si existe un beneficio para reducir el riesgo de eventos de ASCVD.

Seguridad de las estatinas en mujeres. El sexo femenino es un factor de riesgo para los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS), lo cual sigue siendo la razón más común de intolerancia y discontinuación de las estatinas.⁹ Las estrategias para ayudar a prevenir o mitigar el SAMS incluyen la dosificación en días alternativos, evitar interacciones medicamentosas y seleccionar estatinas hidrofílicas. No se ha encontrado que la coenzima Q10 reduzca la SAMS, incluso en dosis altas. La terapia con estatinas está contraindicada durante el embarazo debido al riesgo de teratogenicidad; por lo tanto, es importante educar a las mujeres sobre las estatinas y los embarazos inesperados. Se recomienda suspender el tratamiento con estatinas 1 o 2 meses antes de planificar un embarazo y detenerlo inmediatamente si ocurre un embarazo no planeado.⁷ El etiquetado actualizado de seguridad de las estatinas también incluye información sobre eventos adversos cognitivos reversibles, como pérdida de memoria y un posible aumento en la sangre de azúcar y hemoglobina glicosilada.¹⁰ El pequeño aumento del riesgo de diabetes de nueva aparición no supera el beneficio general de reducción del riesgo de ECV.

Perlas. La menopausia se asocia con cambios adversos en los perfiles de lípidos. El cálculo del riesgo de ASCVD y el reconocimiento de los potenciadores de riesgo específicos de las pautas en las mujeres deben ser un enfoque para la toma de decisiones clínicas compartidas para iniciar el tratamiento con estatinas en mujeres de mediana edad.

Referencias

1. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al; ACC CVD Committee Members. Summary of updated

recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2602-2618.

2. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e506-e532.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
4. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-919.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143. Erratum in: *Circulation* 2019;139:e1182-e1186.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646. Erratum in: *Circulation* 2019;140:e649-e650; *Circulation* 2020;141:e60; *Circulation* 2020;141:e774.
8. American College of Cardiology. ASCVD Risk Estimator Plus. <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>. Accessed February 9, 2012.

9. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-1022.
10. FDA Drug Safety Communications: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs. Current as of January 19, 2016. Accessed February 9, 2021.

Chrisandra L Shufelt, MD, MS, NCMP
(Barbra Streisand Women's Heart Center, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California) Heart.

Conflicto de intereses

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

Diabetes tipo 2 y fragilidad ósea: una asociación poco reconocida

Diabetes Metab Syndr. 2021 abril 24;15(3):927-935.doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.017.

En línea antes de la impresión

Khalid J. Farooqui, Amrisha Mithal, Ann Kwee Kerwen, Manju Chandran

Antecedentes y objetivos: La diabetes y la osteoporosis son trastornos crónicos comunes con prevalencia creciente en la población que envejece. La fragilidad esquelética secundaria a la diabetes aumenta el riesgo de fracturas y es subestimada por las herramientas de diagnóstico actualmente disponibles como la evaluación del riesgo de fractura (FRAX) y la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). En esta revisión narrativa describimos la relación y la fisiopatología de la fragilidad y las fracturas esqueléticas en la diabetes tipo 2 (DM2); el efecto de los medicamentos reductores de glucosa en el metabolismo óseo, y el enfoque para diagnosticar y controlar la osteoporosis y la fragilidad ósea en personas con diabetes (PCD).

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed de artículos en inglés que se centraran en la DM2 y la osteoporosis o la fragilidad ósea/esquelética. Se incluyeron artículos considerados de relevancia clínica directa para los médicos que estudiaban la diabetes.

Resultados: La DM2 se asocia con una fragilidad esquelética secundaria a la remode-

lación ósea comprometida y al recambio óseo. La larga duración, el control glucémico deficiente, la presencia de complicaciones crónicas, el deterioro de la función muscular y los medicamentos antidiabéticos como las tiazolidinedionas (TZD) son factores de riesgo para las fracturas entre las PCD. Las herramientas de diagnóstico convencionales como DXA y FRAX subestiman el riesgo de fractura en la diabetes. La presencia de diabetes no altera la respuesta al tratamiento antiosteoporótico en mujeres posmenopáusicas.

Conclusión: La estimación del riesgo de fractura por fragilidad debe incluirse en el estándar de atención para la DM2 junto con la detección de complicaciones tradicionales. Los médicos deben detectar y controlar proactivamente la osteoporosis en las personas con diabetes. Es importante considerar los efectos sobre la salud ósea al seleccionar agentes reductores de glucosa en personas en riesgo de fracturas por fragilidad.

Comparación de métodos para mejorar la evaluación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas diabéticas chinas: un estudio del caso-control

Endocrine. 2021 mayo 1. doi: 10.1007/s12020-021-02724-y. En línea antes de la impresión

Zhangxin Wen, Na Ding, Rong Chen, Shuyin Liu, Qinyi Wang, Zhibeng Sheng, Hong Liu

Propósito: Este estudio evaluó el poder predictivo de FRAX ajustado y de los modelos estándar de FRAX basados en el predominio real de la osteoporosis en el tipo 2, mujeres posmenopáusicas diabéticas (T2DM), y para explorar la estrategia óptima para predecir mejor el riesgo de la fractura en mujeres posmenopáusicas con diabetes en China.

Métodos: Se reclutaron 434 pacientes de centros médicos comunitarios, 217 con DM2 y 217 sin DM2 (no DM2). Todos los participantes completaron cuestionarios autoinformados detallando sus características y factores de riesgo. La densidad mineral del hueso (BMD) y las radiografías espinales fueron evaluadas. El modelo FRAX de China calculó todas las puntuaciones. El área bajo curva característica del operador del receptor (ROC-AUC) evaluó la sensibilidad, la especificidad, y la exactitud para predecir el riesgo de 10 años para las fracturas osteoporóticas importantes (MOF) y de la cadera (OHF) en pacientes de T2DM.

Resultados: Los pacientes con DM2 tenían una DMO más alta, pero valores promedio de FRAX más bajos que los pacientes con DM2 no T2. El FRAX ROC-AUC no ajustado era 0,774, perceptiblemente más pequeño que el correspondiente a FRAX T-cuenta-ajustado del cuello femoral de 0,5 unidades (0,800; $p = 0,004$). La artritis reumatoide (AR; AUC = 0,810, $p = 0,033$) y los ajustes de la T-cuenta (AUC = 0,816, $p = 0,002$) mejoraron perceptiblemente la predicción de la fractura en pacientes de T2DM.

Conclusiones: El ajuste de la T-cuenta del cuello femoral pudo ser el método preferido para predecir MOF y OHF en mujeres posmenopáusicas diabéticas chinas, mientras que el ajuste del RA predijo solamente con eficacia-riesgo del HF.

Uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo potencial para el cáncer de mama: una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de casos y controles hasta 2010

Int J Environ Res Salud Pública. 2021 abril 27;18(9):4638.doi: 10.3390/ijerph18094638.

Wiesław Kanadys, Agnieszka Barańska, Maria Malm, Agata Błaszczuk, Małgorzata Polz-Daceniczy, y otros.

A pesar de los numerosos estudios que evalúan el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de anticoncepción oral, el efecto del anticonceptivo oral (AO) en el desarrollo de cáncer de mama sigue sin ser concluyente. Por lo tanto, se realizó una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis con el fin de estimar cuantitativamente esta asociación. Se realizaron búsquedas en las bases de datos bibliográficas MEDLINE y EMBASE, así como en las listas de referencias de los artículos identificados, sin restricciones de idioma, desde el inicio de la publicación hasta agosto de 2010. Realizamos un nuevo análisis y una estimación total de 79 estudios del caso-control conducidos entre 1960 y 2010, incluyendo un total de 72.030 incidentes, de casos histológico confirmados del cáncer de seno y de 123.650 controles de la población/del hospital. Fue observada una disminución de riesgo de cáncer en usuarias de AO antes de la edad 25 años (0,91, 0,83-

1,00). Sin embargo, el uso de AO antes del término completo del primer embarazo tenía un riesgo creciente y significativo de cáncer de seno (O, 1,14, 1,01-1,28, $p = 0,04$), al igual que el uso de AO más allá de 5 años (1,09, 1,01-1,18, $p = 0,02$). Los *odds ratio* brutos agrupados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales fueron de 1,01 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,95-1,07), en comparación con las nunca usuarias. No había aumento significativo en riesgo entre las mujeres premenopáusicas (1,06, 0,92-1,22), las mujeres posmenopáusicas (0,99, 0,89-1,10) o las mujeres nulíparas (1,02, 0,82-1,26). Los anticonceptivos orales no parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias. Sin embargo, el uso de AO antes del término completo de un primer embarazo o el emplearlos por más de 5 años puede modificar el desarrollo del cáncer de mama.

El índice inflamatorio dietético se asocia a la masa baja del músculo y a la función baja del mismo en australianos más viejos

Nutrientes. 2021 abril 1;13(4):1166.doi: 10.3390/nu13041166.

Marlene Gojanovic, Kara L. Holloway-Kew, Natalie K. Hyde, Mohammadreza Mohebbi, y otros

La inflamación sistémica crónica asociada a la calidad inferior por la edad- se ha reconocido como factor que contribuía de manera preponderante en el desarrollo de la sarcopenia; no obstante, es importante destacar que la dieta puede regular este proceso. Así, este estudio seccional examinó la asociación de la inflamación por la dieta con los componentes de la sarcopenia. Investigaron a los participantes (n = 809) envejecidos (de 60 a 95 años) del estudio de la osteoporosis de Geelong. La composición del cuerpo fue medida por la radiografía dual de la energía, absorciometría. En este estudio, la baja masa magra apendicular (ALM/altura², kg/m²) se definió como T-score menor de -1, y la función muscular baja como Timed-Up-and-Go (TUG) mayor de 10 s sobre 3 m (TUG > 10). Las cuentas inflamatorias dietéticas del índice (DII®), basadas en las comidas y los alimentos específicos, eran computadas usando los datos dietéticos recogidos de un cuestio-

nario de la frecuencia de la comida. Las asociaciones entre las cuentas de DII y la masa baja del músculo y la función baja del músculo, solas y combinadas, fueron determinadas usando la regresión lineal y logística. Después de ajustar por covariables, una mayor puntuación de DII se asoció con una menor ALM/altura² (β -0,05, error estándar [SE] 0,02, $p = 0,028$) y mayor log-transformado natural (ln) (TUG) (β 0,02, error estándar 0,01, $p = 0,035$) y mayor probabilidad para estos componentes combinados (*odds ratio* 1,33, intervalo de confianza del 95%: 1,05 a 1,69, $p = 0,015$). Una dieta proinflamatoria, como lo indica una puntuación de DII más alta, se asocia con una menor masa muscular, una función muscular más pobre y una mayor probabilidad de combinación de baja masa muscular y baja función muscular. Se necesitan estudios adicionales que investiguen si las intervenciones dietéticas antiinflamatorias podrían reducir el riesgo de sarcopenia.

Efecto protector de la metformina contra la depresión y la ansiedad como comportamientos inducidos por ovariectomía en ratas: papel de la tensión oxidativa

Neuroinforme. 2021 mayo 19;32(8):666-671.doi: 10.1097/WNR.0000000000001634.

Inci Turan, Hale Sayan Özçmak, Salih Erdem, Meryem Ergenc, Veysel Haktan Özçmak

Varios estudios han demostrado que los niveles bajos de estrógeno pueden conducir a un aumento en la incidencia de depresión y ansiedad durante la menopausia. El hipocampo y la corteza prefrontal son partes del cerebro involucradas en comportamientos depresivos y similares a la ansiedad. Estudios recientes han revelado que la metformina tiene efectos neuroprotectores principalmente debido a sus propiedades antioxidantes. El objetivo del actual estudio era examinar el potencial terapéutico de la metformina en la depresión y la ansiedad como comportamiento así como la tensión oxidativa en la corteza y el hipocampo prefrontales de ratas ovariectomizadas. Las ratas femeninas jóvenes del Albino de Wistar fueron distribuidas en cuatro grupos (n: 8): control, control administrado con metformina, ovariectomizadas y grupos ovariectomizados administrados con metformina. La metformina (25 mg/kg) fue administrada diariamente por sonda oral por 2 semanas. La prueba forzada de la natación y la prueba de campo abierto fueron realizadas para evaluar depresión y ansiedad

como comportamientos, respectivamente. Después del tratamiento con metformina, los tejidos del hipocampo y de la corteza prefrontal fueron aislados para la medida del malondialdehído, del glutatión reducido y del contenido del ácido ascórbico. La ovariectomía dio lugar a comportamientos de depresión y ansiedad, y además, al contenido creciente del malondialdehído en corteza prefrontal e hipocampo. Los niveles de ácido ascórbico y de glutatión fueron encontrados para ser reducidos en ratas ovariectomizadas. El tratamiento de metformina disminuyó perceptiblemente el comportamiento depresivo y el contenido del malondialdehído en la corteza prefrontal. La reducción de la tensión oxidativa de la corteza prefrontal fue sugerida como mecanismo posible implicado en los efectos beneficiosos de la metformina sobre el comportamiento depresivo inducido por ovariectomía. Creemos que la eficacia terapéutica de la metformina necesita ser probada para el uso clínico potencial en la depresión en menopausia quirúrgica o en mujeres gonadales con deficiencia de hormonas.

Un conjunto de resultados básicos para los síntomas vasomotores asociados con la menopausia: la iniciativa global COMMA (Core Outcomes in Menopause)

Menopausia. 2021 Abr 26. doi: 10.1097/GME.0000000000001787. En línea antes de la impresión.

Sarah Lensen, David Archer, Robin J. Bell, Janet S. Carpenter, Monica Christmas, Susan R. Davis, Karen Giblin, Steven R. Goldstein, Tim Hillard, Myra S. Hunter, Stamatina Iliodromiti, Unnop Jaisamrarn, Hadine Joffe, Sunila Khandelwal, Ludwig Kiesel, Bobae V. Kim, Cornelis B. Lambalk, Mary Ann Lumsden, Pauline M. Maki, Rossella E. Nappi, Nick Panay, Helen Roberts, Jan Shifren, James A. Simon, Amanda Vincent, Wendy Wolfman, Martha Hickey

Objetivo: Los síntomas vasomotores (VMS) (sofocos y sudores nocturnos) afectan a la mayoría de las mujeres durante la transición de la menopausia. La comparación de la seguridad y la efectividad de los tratamientos para los síntomas vasomotores está limitada por el uso de medidas de resultado inconsistentes y la incertidumbre en cuanto a qué resultados son más importantes para las mujeres sintomáticas. Para abordar esto, hemos desarrollado un conjunto de resultados básicos (COS) para su uso en ensayos clínicos de tratamientos para VMS.

Métodos: Se revisaron sistemáticamente los resultados primarios medidos en ensayos controlados aleatorios de tratamientos para el SLB. Estos se refinaron y se introdujeron en una encuesta Delphi modificada de dos rondas completadas por médicos, investigadores y mujeres posmenopáusicas entre noviembre de 2019 y marzo de 2020. Los resultados se puntuaron en una escala de nueve puntos, de «no importante» a «críticamente importante». Se llevaron a cabo dos reuniones internacionales de consenso para finalizar el COS.

Resultados: Sobre la base de la revisión sistemática, se incluyeron 13 resultados separados en el proceso Delphi. Esto fue completado por 227 participantes, de los cuales el 58% eran mujeres posmenopáusicas, el 34% clínicos, y el 8% investigadores. Se aplicaron umbrales predefinidos para categorizar las puntuaciones de importancia obtenidas durante la ronda 2 de la encuesta Delphi. Estos debates se basaron en las reuniones de consenso a las que asistieron 56 participantes de 28 países. El COS final incluye seis resultados: 1) frecuencia de VMS, 2) severidad de VMS, 3) señal de socorro, molestia o interferencia causada por VMS, 4) impacto en sueño, 5) satisfacción con el tratamiento, y 6) efectos secundarios del tratamiento.

Conclusión: La implementación de este COS permitirá que los estudios de investigación reflejen con precisión las prioridades conjuntas de las mujeres posmenopáusicas, los médicos y los investigadores, estandaricen la notificación de resultados y faciliten la combinación y comparación de los resultados de diferentes estudios y, en última instancia, mejoren los resultados para las mujeres con VMS molesto.

Estrógenos tópicos y preparaciones no hormonales para la atrofia vulvovaginal posmenopáusicas: Una guía clínica EMAS

Maturitas. 14 de abril 2021; S0378-5122(21)00061-X.doi: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005. En línea antes de la impresión

Angélica Lindén Hirschberg, Johannes Bitzer, Antonio Cano, Iuliana Ceausu, Peter Chedraui, y otros

Introducción: La atrofia vulvovaginal (VVA) es una condición crónica causada por deficiencia del estrógeno. Afecta alrededor del 50% de las mujeres posmenopáusicas, reduciendo su calidad de vida general y sexual, así como la calidad de sus relaciones personales.

Objetivo: El objetivo de esta guía clínica es establecer un enfoque individualizado para el manejo de VVA con estrógenos tópicos y preparaciones no hormonales.

Materiales y métodos: Revisión de la literatura y consenso de la opinión de expertos.

Recomendaciones resumidas: Se requiere un enfoque individualizado para el manejo de

VVA. Los estrógenos tópicos en dosis bajas son efectivos y también alivian la incontinencia urinaria y previenen las infecciones urinarias recurrentes. A las mujeres no se les debe negar el uso a largo plazo de estrógenos tópicos siempre y cuando sientan que este tratamiento es beneficioso para ellas, porque los datos de seguridad son tranquilizadores. Las preparaciones no hormonales (lubricantes y cremas hidratantes) deben ser el tratamiento de primera línea para el VVA en mujeres que toman terapias endocrinas adyuvantes para cánceres considerados dependientes de hormonas. Se pueden utilizar a largo plazo.