

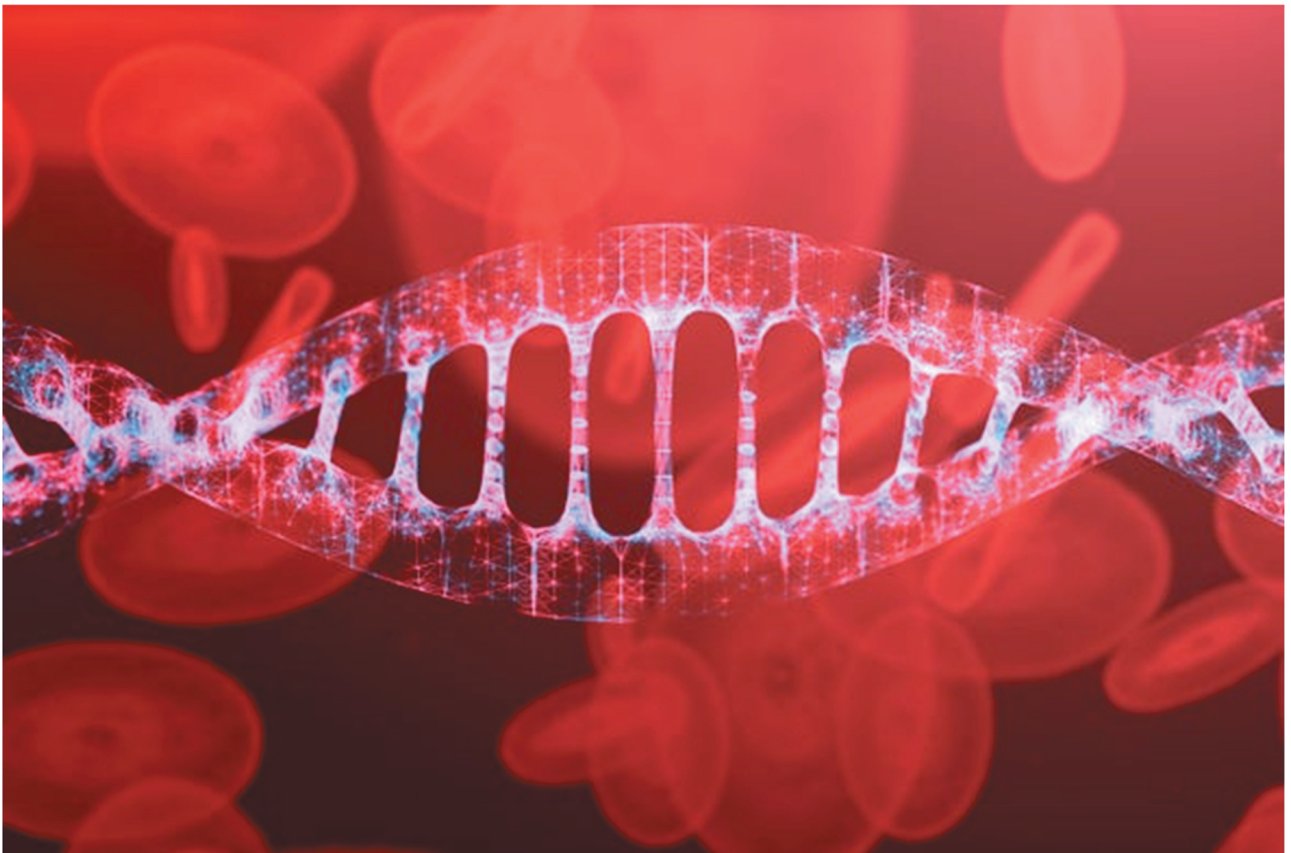


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 27 núm. 2

MARZO-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. 2- 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](mailto:asomenopausianacional@gmail.com)

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

Bogotá, Colombia

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

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

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

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta  
Norella Ortega, MD - Secretaria  
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Fiscal  
Sonia Oliva Martínez, MD - Vocal  
Gustavo Gómez Tabares - Editor Jefe Revista

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

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo Bogotá (2019-2021)**

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

**Capítulo de Antioquia (2019-2021)**

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

**Periodo 2019 - 2021**

**Capítulo de Bolívar**

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

**Capítulo Eje Cafetero**

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

**Capítulo del Atlántico**

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

**Capítulo de Nariño**

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

**Capítulo de Santander**

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

**Capítulo Valle del Cauca**

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

**Armada digital**

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

# Revista Colombiana de Menopausia

## Indicaciones a los autores

1. La **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
  2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.  
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.  
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
  3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827, Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.  
Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.  
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
  4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
  5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.  
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
  6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
  7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
  8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
    - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Jones HR, Siekert RG, Geraci JE.** Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
    - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Fenichel O.** Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3ª. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
    - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Drayer**
- 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

### Osteoporosis postmenopáusica y estrógenos

Gustavo Gómez Tabares

5

---

## ENDOCRINOLOGÍA

### Ritmos circadianos

Stephany Quintero Flórez, Gustavo Gómez Tabares

7

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Guías latinoamericanas de osteoporosis.

### Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la osteoporosis: declaración de posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología

O. Gómez, A. P. Talero, M. B. Zanchetta, M. Madeira, C. A. Moreira,  
C. Campusano, A. M. Orjuela, S. Cerdas P, M. P. de la Pena Rodriguez,  
A. A. Reza, C. Velazco, B. Mendoza, L. R. Uzcátegui, P. N. Rueda

20

### Posición del American College of Physicians 2021

Melissa A. McNeil, MD, MPH, Sarah B. Merriam, MD, MS

41

---

## PERLAS

### Riesgo de fracturas posteriores en mujeres posmenopáusicas después de fracturas no traumáticas frente a fracturas traumáticas

Carolyn J. Crandall, MD, MS; Joseph C. Larson, MS; Andrea Z. LaCroix, PhD;  
et al John A. Robbins, MD, MHS; Jean Wactawski-Wende, PhD;  
Karen C. Johnson, MD, MPH; Maryam Sattari, MD, MS;  
Katie L. Stone, PhD; Julie C. Weitlauf, PhD; Tanya R. Gure, MD;  
Jane A. Cauley, DrPH

57

---

### Foto de portada:

### Ilustración diseño digital futurista de ADN

Cuando una célula muere en un tumor, un feto en crecimiento o en cualquier otra parte del cuerpo, fragmentos de su ADN ingresan al torrente sanguíneo. Una nueva prueba que identifique la fuente de dicho ADN podría facilitar la búsqueda de cánceres ocultos, monitorear el éxito de los trasplantes de órganos y realizar exámenes prenatales.

Scientific American

## Osteoporosis posmenopáusica y estrógenos

**E**n este número de la Revista presentamos una declaración de posición y guías de menopausia del American College of Physicians más las guías latinoamericanas de osteoporosis de la Asociación Latinoamericana de Endocrinología. En ambas se anota la importancia de la prevalencia de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas y se habla de los estrógenos, al menos como preventivos de la pérdida de masa ósea.

En las guías latinoamericanas de osteoporosis se proponen los siguientes procedimientos:

- La frecuencia de seguimiento debe establecerse de acuerdo con el riesgo de fractura y los cambios en el estado de salud de cada paciente.
- En la consulta inicial y el seguimiento, el riesgo de fractura debe evaluarse, y la adopción y el mantenimiento de los hábitos de vida favorables a la salud ósea deben ser enfatizados.
- La aparición de dolor de espalda y la disminución de la estatura deben ser monitoreadas.
- Para pacientes con osteoporosis, con fracturas, y aquellas que están recibiendo tratamiento farmacológico, se podrían realizar chequeos cada 6 meses para evaluación clínica y laboratorio básico. Se pueden solicitar pruebas para evaluar el metabolismo óseo.
- La valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico incluye revisión de la prescripción, verificación de la administración del fármaco y evaluación de la adherencia.
- La sospecha de fracaso terapéutico o deterioro de la condición inicial de la paciente debe ir seguida de una evaluación de causas secundarias de osteoporosis.
- Dado que el seguimiento de las mujeres posmenopáusicas puede durar hasta 30 años de vida, se deben considerar tratamientos farmacológicos secuenciales.
- En pacientes con osteopenia u osteoporosis sin fracturas, la monitorización DEXA se puede realizar cada 2 a 3 años.
- En pacientes con osteoporosis, con fracturas, la monitorización de DXA podría realizarse cada 1 a 3 años.

Por su parte, la posición del American College of Physicians manifiesta en un aparte que la TH previene la pérdida ósea y reduce las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. En el WHI, tanto la TH combinada como sola con CEE se asoció con riesgo reducido de fractura de cadera. Sin embargo, el efecto protector fue de corta duración después de la discontinuación del tratamiento.

Las guías latinoamericanas le dan la importancia debida a los estrógenos para manejo y prevención de osteoporosis en pacientes que no tienen contraindicación de TH. No hay duda de que el FRAX es importante para determinar el riesgo de fractura, al cual la medición por DEXA no le da su peso que es real por ser un método objetivo. Sin embargo, por tamizaje, la DEXA debe ser tenida en cuenta aunque todavía sigue siendo indicada a los 65 años, es decir, 15 años mal contados después de la menopausia.

Ahora bien, elaboradas por la sociedad latinoamericana de endocrinólogos —especialistas que han sido cautos y le han tenido miedo a los estrógenos, según ellos por la relación causa-efecto con el cáncer de mama— las guías latinoamericanas le dan a los estrógenos una importancia que representa un avance en la difusión y la educación médica de las sociedades de menopausia en el ámbito médico.

Y ahora que siguen apareciendo asociaciones latinoamericanas de todo tipo, las sociedades de menopausia y la latinoamericana FLASCYM, ojalá con las de osteoporosis, deberían hacer sus guías y enfatizar en la importancia de los estrógenos como preventivos y coadyuvantes en el manejo de la pérdida de masa ósea y la osteoporosis.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor en jefe

## Ritmos circadianos

---

STEPHANY QUINTERO FLÓREZ\*, GUSTAVO GÓMEZ TABARES\*\*

### Resumen

Se define como ritmo biológico a la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo; de acuerdo con las variaciones biológicas del tiempo, existen diferentes tipos de ritmos biológicos como circadianos, infradianos y ultradianos. El reloj circadiano se puede dividir en dos partes, un reloj central y unos relojes periféricos. El reloj central, denominado "marcapasos maestro, está compuesto por las estructuras neurales del núcleo supraquiasmático (NSQ). Se ha evidenciado que las lesiones del NSQ se asocian a abolición de ritmos endocrinos y fisiológicos y está organizado de forma que permite la transmisión de su actividad eléctrica con el resto del cerebro y luego traducirse en señales que podrían ser recibidas por los centros periféricos del cuerpo. El principal estímulo que recibe el NSQ es la luz a través de los nervios retinohipotalámicos que actúan como reloj circadiano responsable del ciclo sueño vigilia, sin embargo, las personas ciegas tienen ciclos circadianos que duran más de 24 horas<sup>8</sup>, estos hallazgos demostraron la existencia de otros estímulos que interactúan con el RC. Se describen los ritmos circadianos de Melatonina, H, Tirotrópina, Insulina, Hormona liberadora de Corticotropina, Corticotropina y Cortisol, Leptina, Prolactina, Gonadotropinas y Esteroides sexuales. Se resalta la importancia de educación en estrategias para reconectar con el ritmo circadiano, lo cual puede mejorar significativamente la salud y la productividad de las personas.

### Abstract

Biological rhythm is defined as the regular variation of an organic function related to the course of time; According to the biological variations of time, there are different types of biological rhythms such as circadian, infradian and ultradian. The circadian clock can be divided into two parts, a central clock and peripheral clocks. The central clock, called the "master pacemaker, is made up of the neural structures of the suprachiasmatic nucleus (NSQ). It has been shown that NSQ lesions are associated with the abolition of endocrine and physiological rhythms and is organized in a way that allows the transmission of its electrical activity with the rest of the brain and then be translated into signals that could be received by the peripheral centers of the body. The main stimulus that the NSQ receives is light through the retinohypothalamic nerves that act as the circadian clock responsible for the sleep-wake cycle, however, blind people have circadian cycles that last more than 24 hours. These findings demonstrated the existence of other stimuli that interact with CR. The circadian rhythms of Melatonin, H, Thyrotropin, Insulin, Corticotropin-releasing Hormone, Corticotropin and Cortisol, Leptin, Prolactin, Gonadotropins and Sex steroids are described. The importance of education in strategies to reconnect with the circadian rhythm is highlighted, which can significantly improve people's health and productivity.

---

\* Residente de tercer 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.



Todas las funciones de los seres vivos están sujetas a cambios periódicos o cíclicos, en un programa configurado por ritmos de cambio lumínico o estacional de la tierra<sup>1,23</sup>; presentan oscilaciones en sus funciones por cambio regular entre la luz y la oscuridad, lo cual demuestra una periodicidad biológica durante las 24 horas del día que se presenta en estados de sueño y vigilia<sup>23</sup>. Estos procesos de 24 horas adaptados a la rotación de la tierra, se presentan en todos los niveles desde la expresión genética hasta el comportamiento<sup>22</sup>. La mayor parte de los cambios periódicos se producen libremente; es decir, son intrínsecos al organismo, independientes de señales ambientales (*zeitgebers*), y son controlados por un reloj biológico; muchos de ellos vienen condicionados por el sistema nervioso (SN) <sup>2,22</sup>.

Desde el siglo XVIII se ha dirigido la atención a ritmos biológicos por hallazgos del astrónomo francés Jean-Jacques d'Ortous de Mairan, quien notó en una planta que las hojas se cerraban al atardecer y se abrían al amanecer, incluso en la oscuridad<sup>2,10</sup>; esta observación apuntaba a un ritmo de 24 horas controlado por un reloj interno. La existencia del ritmo circadiano en seres humanos y otros animales se confirmó desde la mitad del siglo pasado, y el término ritmo circadiano (RC) se originó del latín *circa*, aproximadamente, y *diem*, día<sup>2,8</sup>.

Se define como ritmo biológico a la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo; de acuerdo con las variaciones biológicas del tiempo, existen diferentes tipos de ritmos biológicos como circadianos, infradianos y ultradianos<sup>23</sup>. El ritmo infradiano es aquel cuyas variaciones son registradas en un tiempo mayor a un día, mes o año; el ultradiano ocurre cuando estas variaciones se dan en un tiempo menor a 24 horas, y la mayoría de los ritmos endocrinos son circadianos<sup>1,23,28</sup>, es decir, se refieren a cambios fisiológicos y moleculares en un ciclo diario de 24 horas<sup>8,23</sup> y comprenden una serie de osciladores autónomos endógenos generados por el reloj circadiano molecular que actúan como ritmos de ejecución libre y requieren de estímulos ambientales externos para la sincronización<sup>3,5,10</sup>. Estrictamente hablando, un ritmo diurno no se debe denominar circadiano

hasta que se demuestre que el ritmo persiste en condiciones ambientales constantes; esta distinción permite separar los ritmos que se desencadenan por cambios en el ambiente de los que son endógenos; sin embargo, dado que la mayoría de los ritmos son endógenos, se utiliza ampliamente el término ritmo circadiano en todas las variaciones diurnas<sup>4,6,28</sup>.

El reloj circadiano se puede dividir en dos partes: un reloj central y unos relojes periféricos. El reloj central, denominado «marcapasos maestro»<sup>25</sup>, está compuesto por las estructuras neurales del núcleo supraquiasmático (NSQ) reconocido como el principal responsable de los RC; consiste en núcleos bilaterales que se encuentran dentro del hipotálamo anterior por encima del quiasma óptico<sup>1,8,18</sup>, y recibe aferencias neuronales de muchos núcleos<sup>1,18</sup>, que para generar la acción reciben entrada de luz ambiental por células ganglionares fotosensibles a través del tracto retinohipotalámico que transforma en impulsos nerviosos al NSQ<sup>18,25</sup>. En estudios se ha evidenciado que las lesiones del NSQ se asocian a abolición de ritmos endocrinos y fisiológicos<sup>28</sup>. Las células individuales tienen la capacidad intrínseca de generar y mantener las oscilaciones con un patrón circadiano debido a la existencia de un sistema de retroalimentación autónomo de la célula, en la que participan una serie de genes que interactúan en ciclos de transcripción y transducción<sup>28</sup>; el circuito principal está constituido por los factores de transcripción CLOCK y BMAL1, que interactúan para activar la transcripción de muchos otros genes del reloj, como los genes *período* (PER 1,2,3), *criptocromo* (CRY 1,2) y receptores nucleares (Rev-erb $\alpha$ ,  $\beta$ , Ror $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ); a su vez, las proteínas PER y CRY participan en la retroalimentación negativa, formando complejos proteicos que se trasladan al núcleo y bloquean la activación transcripcional de CLOCK-BMAL. Se resalta la importancia de los genes del reloj circadiano, ya que existe evidencia de correlación de mutación o deleciones con una profunda alteración de los ritmos endocrinos en tejidos centrales y periféricos<sup>1,18,28</sup>.

El NSQ está organizado de forma que permite la transmisión de su actividad eléctrica por el resto del cerebro y luego se traduce en señales que podrían ser recibidas por los centros periféricos del cuerpo. Las señales son transmi-

tidas de 3 formas principales: 1) redes neuronales, al tomar contacto directo con otras regiones del cerebro a través de la neurotransmisión mediada por GABA y glutamato; 2) químicamente, sintetizando moléculas de señalización que actúan sobre estructuras adyacentes; entre las mejores caracterizadas se encuentran la vasopresina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la citosina similar a la cardiotrofina, la prokinetina 2, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante  $\alpha$ , y 3) indirectamente, estableciendo ritmos de actividad de reposo que desencadenan ciclos de alimentación-ayuno, lo cual se ha demostrado que es el principal sincronizador de reloj de los órganos periféricos<sup>1,10</sup>.

La red circadiana está constituida por relojes secundarios o periféricos, cuya diferencia principal con el reloj central es un acoplamiento intercelular débil, y son controlados por el NSQ a través de señales neuronales por medio del sistema nervioso autónomo, o indirectamente por los ritmos conductuales del ciclo sueño/vigilia o de alimentación. Las glándulas endocrinas son una parte fundamental de los mecanismos reguladores de la ritmicidad hormonal; por ejemplo, el reloj suprarrenal regula el RC de los glucocorticoides, la glándula pineal determina la síntesis de melatonina, y el tejido adiposo participa en el RC de la leptina<sup>28</sup>.

El principal estímulo que recibe el NSQ es la luz a través de los nervios retinohipotalámicos que actúan como reloj circadiano responsable del ciclo sueño vigilia<sup>23</sup>. Sin embargo, las personas ciegas tienen ciclos circadianos que duran más de 24 horas<sup>8</sup>. Estos hallazgos demostraron la existencia de otros estímulos que interactúan con el RC<sup>1,8</sup>, que puede verse influenciado por señales externas denominadas «sincronizadores» o «agentes de arrastre», que pueden restablecer el reloj circadiano del cuerpo y colocar todas las células en la misma fase de oscilación circadiana; entre estos, el principal agente resincronizador es la luz, y existen otros que generan estímulos de excitación como la temperatura, la alimentación o el estado de ayuno y la actividad física<sup>5,8</sup>. Básicamente, el ciclo de sueño-vigilia regula el ritmo circadiano<sup>8</sup>; al dormir se regulan las necesidades metabólicas y los procesos de elimina-

ción de desechos del cuerpo<sup>23,25</sup>, pero el mundo moderno con el aumento de actividades que funcionan las 24 horas del día asociado al uso común de televisión, computadores y teléfonos móviles, entre otros, lleva a una disminución gradual del tiempo adecuado para dormir<sup>8</sup>. Un estudio epidemiológico reportó una reducción en el tiempo de sueño de 18 minutos en los últimos 30 años<sup>9</sup>. (Figura 1).

Los ritmos circadianos están involucrados en todas las funciones homeostáticas al ejecutar oscilaciones de control en ciertas respuestas celulares sistémicas y en tejidos. Se requiere de dos mecanismos de adaptación para sobrevivir: la homeostasis reactiva, en la cual se genera una respuesta apropiada a los cambios, y la homeostasis predictiva, que genera respuestas al prever la aparición de estímulos e iniciar respuestas correctivas<sup>23</sup>. Una función del reloj biológico es mantener la alineación de los ciclos metabólicos internos en relación con el ciclo sueño/vigilia, lo que permite al organismo anticipar cambios en el entorno energético diario ligado a la salida y la puesta del sol; una ventaja evolutiva del RC puede ser que mejora la eficiencia energética a través de la separación temporal de reacciones anabólicas y catabólicas<sup>25</sup> (figura 2).

Se demostró que varias hormonas tienen oscilaciones diarias; las mejor caracterizadas son la melatonina, el cortisol, los esteroides gonadales, la prolactina, la hormona tiroidea, la hormona del crecimiento y otras sensibles a nutrientes como la insulina, la leptina, la grelina y la adiponectina, reguladas por estímulos ambientales como el tiempo de alimentación y ciclos de luz-oscuridad<sup>10,11</sup>. A continuación, se describen los ritmos circadianos mejor caracterizados.

## Melatonina

En la década de 1940 se sugirió que la función endocrina de la glándula pineal estaba regulada por la luz, a través del sistema nervioso central, siendo el mejor ejemplo del control circadiano la tasa de liberación diaria de melatonina de la glándula pineal<sup>25</sup>. La melatonina (N-Acetil-5-metoxitriptamina) es la hormona predominante secretada por la glándula pineal<sup>1</sup>; la vía para su síntesis involucra estructuras centrales y

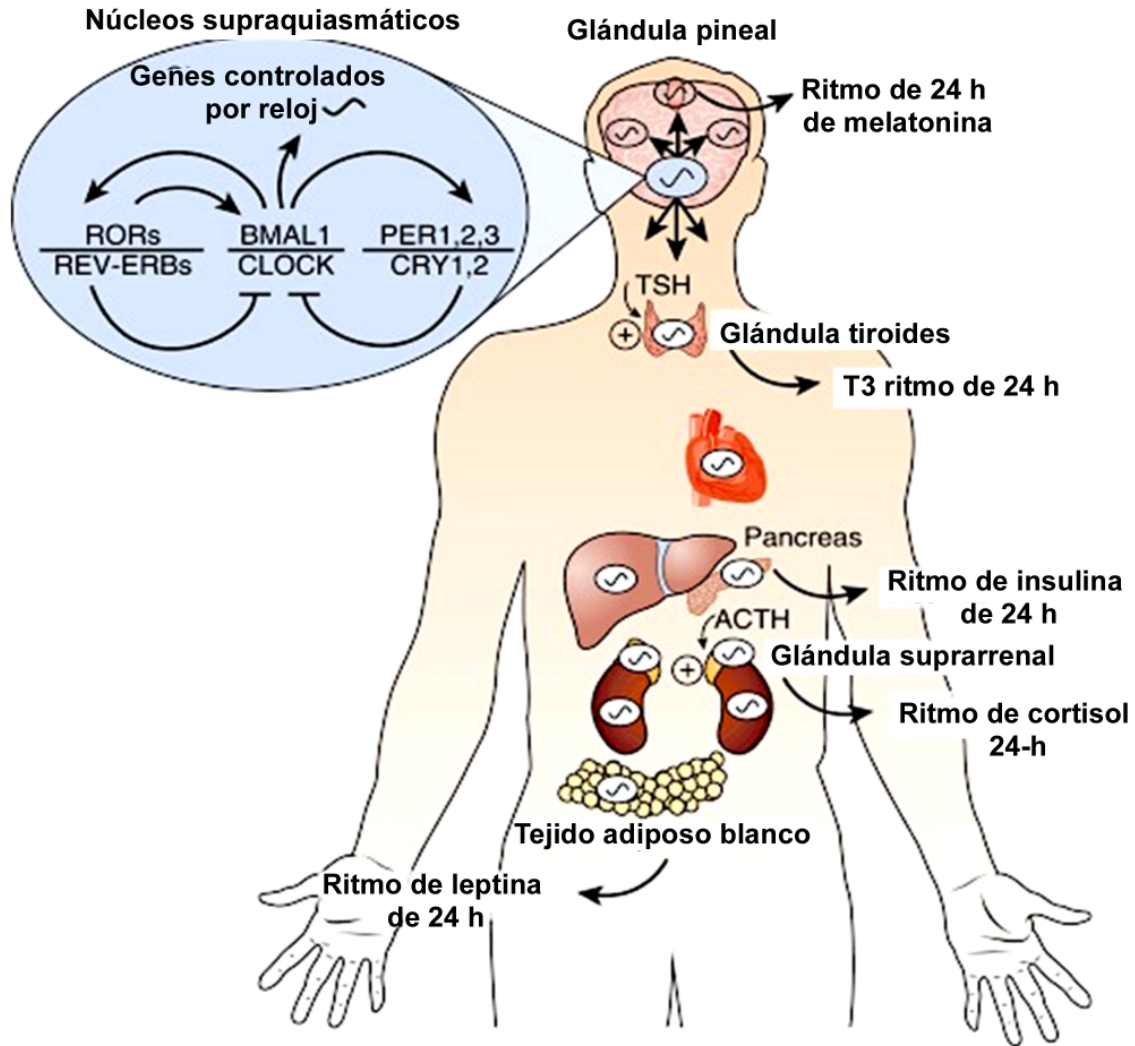


Figura 1. Representación del sistema circadiano humano multioscilar.<sup>28</sup>

periféricas; a diferencia de otros ritmos diarios como el de la corticosterona que involucra mecanismos neuroendocrinos<sup>25</sup>, se sintetiza a partir del triptófano a través de la hidroxilación y la descarboxilación a la serotonina<sup>23</sup>; de alguna manera controla la fisiología del organismo durante las 24 horas del día y durante todas las estaciones del año<sup>20</sup>. La síntesis de melatonina se inicia por la unión de norepinefrina a los receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , con la posterior activación de la enzima adenilato ciclasa en la célula pineal, con efectos que aumentan el AMP cíclico para lograr este proceso<sup>23</sup>. Además, depende de la disponibilidad de triptófano, por lo que puede estar influenciada por factores nutricionales como el estado de folato y vitamina B6<sup>23</sup>. La vía de señalización por la cual la melatonina regula la

reproducción y la pubertad en las especies estacionales se comprende cada vez más. Los cambios en la duración nocturna de la melatonina transmiten información fotoperiódica a las células de la *pars tuberalis* a través del receptor MT1, que se expresa en alta densidad en estas células para regular proteínas mecánicas como Cry 1 que están vinculadas a la regulación de la síntesis de TSH $\beta$ ; regula la expresión de enzimas que activan o inactivan la hormona tiroidea, lo que regula la biodisponibilidad de la hormona tiroidea en el hipotálamo mediobasal<sup>1</sup>.

La síntesis es controlada por el sistema de sincronización circadiana, en sincronía con el ciclo de luz/oscuridad; la síntesis se restringe a la noche y a su duración. Hay variaciones en los



**Figura 2.** Ritmicidad de los procesos metabólicos según la hora del día. El reloj coordina las respuestas metabólicas y mejora la eficiencia energética a través de la separación de las reacciones anabólicas y catabólicas en los tejidos periféricos<sup>25</sup>.

niveles plasmáticos de acuerdo con la estación<sup>20</sup>. El control del ritmo diario de liberación de la melatonina se genera por una combinación de salidas estimulantes o inhibitorias del NSQ, a través de poblaciones supraquiasmáticas de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, generando una entrada excitadora o inhibitoria; se genera estímulo excitatorio a las neuronas preautonómicas simpáticas del núcleo paraventricular del hipotálamo de las neuronas del NSQ glutamatérgico; solo da como resultado una activación real en ausencia de inhibición GABAérgica, por lo que estas últimas neuronas fun-

cionan como una especie de tráfico<sup>25</sup>. A pesar de que se produce en la noche, determina efectos que se ven mejor en el día, cuando ya no está presente la melatonina<sup>20</sup>. Cuando hay poca luz se libera melatonina, lo que indica que es el momento de dormir. Alrededor de las 22:00 se describe el primer pico de secreción para generar la necesidad de dormir; el pico máximo de niveles de melatonina se presenta a la media noche y a las 03:00 para mantener el sueño<sup>20,23</sup>, y una señal luminosa, de características de la luz diurna (predominio de gama azul), inhibe su síntesis<sup>20</sup>.

La melatonina influye en la regulación del sistema neuroendocrino, regula ritmos circadianos y diversos procesos fisiológicos como los estados de sueño, el envejecimiento, afecciones vasculares y desórdenes de tipo afectivo; tiene acciones antiinflamatorias, antihipertensivas y antineoplásicas a través de los mecanismos antiangiogénico, antimitótico y antioxidante, y actúa como agente inmunomodulador<sup>23</sup>, modula la producción de glucocorticoides suprarrenales, y es esencial en la regulación del comportamiento reproductivo, ya que también regula la secreción de GnRH, LH y FSH y la modulación del sueño<sup>10,11</sup>. Una de sus funciones mejor caracterizada es la regulación del eje reproductivo y el momento de inicio de la pubertad<sup>1</sup>. Adicionalmente, activa el reloj biológico fetal; la corteza de la glándula suprarrenal secreta cortisol fetal, lo cual lleva a reducción en la formación de progesterona y aumento del estradiol; esta diferencia aumenta los niveles de prostaglandina y los receptores de oxitocina, importante para la dilatación cervical previa al parto y las contracciones uterinas<sup>23</sup>.

### **Hormona liberadora de corticotropina y cortisol**

En la etapa evolutiva del hombre la supervivencia dependía de la actividad del sistema nervioso simpático y de la glándula suprarrenal. Estos sistemas se encuentran relacionados en los procesos de estrés, estableciendo una respuesta del organismo a un estímulo<sup>23</sup>. El eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal es un circuito neuroendocrino importante en el sistema de respuesta al estrés, al generar estímulo del núcleo paraventricular del hipotálamo para liberar arginina vasopresina (AVP) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH)<sup>24</sup>; pero también durante el ciclo circadiano regular se libera, hacia la vasculatura portal, y es transportada a la adenohipófisis, y activa receptores en los corticotropos de la hipófisis, desencadena la síntesis y la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la circulación sistémica, lo cual induce la secreción de corticosterona por medio de su acción estimulante sobre la corteza suprarrenal a través del receptor de

melanocortina tipo 2<sup>25</sup>, y finalmente los glucocorticoides regulan su síntesis por retroalimentación negativa<sup>24</sup>. El cortisol interactúa con receptores específicos en varios tejidos diana en el cerebro y la periferia; se encarga de restaurar la homeostasis y la adaptación al estrés<sup>21</sup>; promueve la degradación de carbohidratos, proteínas y lípidos; regula numerosas respuestas inmunes e inflamatorias; eleva la presión arterial; tiene efectos positivos y negativos en el crecimiento celular; es proapoptótico en ciertos tipos de células, incluidas ciertas células neuronales<sup>24</sup>.

La CRH y los péptidos de urocortina tienen actividades biológicas extrapituitarias relacionadas con la ansiedad, el estado de ánimo, la excitación, la locomoción y la alimentación, y aumentan la activación simpática independientemente de cualquier efecto sobre el eje HPA. Sin embargo, muchas de estas funciones no hipofisiotrópicas se consideran complementarias a la activación del eje HPA en el mantenimiento de la homeostasis bajo exposición al estrés. La hiperactividad del eje HPA es un hallazgo neuroendocrino común en los trastornos afectivos<sup>1</sup>. Desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo energético; promueve la gluconeogénesis, la proteólisis, la movilización de aminoácidos en el músculo y la lipólisis, que finalmente movilizan las reservas de energía<sup>21</sup>.

En los seres humanos, las neuronas de CRH también controlan la secreción circadiana de ACTH y glucocorticoides, con un pico al inicio de la vigilia; y en niveles bajos 12 horas después, la ACTH se libera en un patrón típicamente pulsátil que se superpone a oscilaciones ultradianas generadas a nivel pituitario<sup>21</sup>. El cortisol disminuye para entrar en estado de sueño, crear relajación muscular y formar sensaciones de cansancio; así mismo desciende las concentraciones de adrenalina y noradrenalina; y para despertar se aumenta las concentraciones en sangre: para eso el metabolismo estimula glucólisis para entrar en estado de alerta<sup>23</sup>. Los niveles de ACTH y cortisol alcanzan su punto máximo temprano en la mañana, disminuyen durante el día para alcanzar un nadir alrededor de la medianoche y comienzan a aumentar entre

la 1 y las 4 de la mañana; la retroalimentación por los glucocorticoides también varía en un patrón circadiano. Los ritmos pituitario-suprarrenales se incorporan al ciclo de luz-oscuridad y se pueden cambiar durante varios días mediante la exposición a un horario de luz alterado<sup>1</sup>.

## Tirotropina

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) lleva a aumento en los niveles séricos de tirotropina (TRH), seguido de aumento en los niveles de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) y es un potente factor de liberación de prolactina (PRL). Además de las neuronas hipofisarias, es sintetizada por otros grupos neuronales en el hipotálamo y en todo el cerebro; su amplia distribución y la presencia de receptores en el tejido cerebral sugieren que la TRH sirve como neurotransmisor, además de su conocida función de regular la secreción de TSH. El hipotálamo determina el control de retroalimentación. Se conocen 3 grupos neuronales principales: en el núcleo arqueado y dorsomedial, y las neuronas productoras de catecolaminas en el tronco encefálico; en el núcleo arqueado, las neuronas contienen NPY, AgRP,  $\alpha$ -MSH y CART, que tienen funciones importantes en la regulación de la homeostasis energética y responden a señales relacionadas con la alimentación en el torrente sanguíneo, incluidas leptina y grelina, insulina y glucosa. Sin embargo, se sabe poco acerca de cómo el núcleo dorso-medial que, por hallazgos relacionados con su ablación tiene un efecto inhibitorio, se cree que está involucrado en la regulación circadiana de la TSH<sup>1,21</sup>.

Los niveles de TSH son bajos y relativamente estables durante el día y comienzan a aumentar al final de la tarde o temprano en la noche; la TSH plasmática en humanos se caracteriza por una periodicidad circadiana<sup>28</sup>, con un máximo entre las 9 p. m. y las 5 a. m. y un mínimo entre las 4 p. m. y las 7 p. m. El aumento inicia mucho antes del inicio del sueño y cambia en concordancia con el ritmo de la melatonina después de la exposición a la luz o el ejercicio nocturno<sup>28</sup>. La secreción de TSH se puede alterar por cambios en la temperatura, estrés, suc-

ción para producción de PRL, inanición, infección e inflamación<sup>1</sup>.

El patrón de 24 horas de los niveles de TSH se genera por la frecuencia y amplitud de los pulsos de secreción impulsados por la TRH; los picos de TSH ultradianos más pequeños ocurren cada 90 a 180 minutos, probablemente debido a ráfagas de liberación de TRH del hipotálamo, y son fisiológicamente importantes para controlar la síntesis y la glicosilación de TSH<sup>1</sup>. Los estudios indican que el sueño ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de TSH, y la privación del sueño alivia esta inhibición; por el contrario, los despertares se asocian con incrementos de TSH<sup>28</sup>. El envejecimiento se asocia con una disminución progresiva de la secreción general de TSH y en los niveles de TSH circulante, aunque la diferencia con las personas jóvenes es más marcada durante el sueño que durante el día<sup>1,28</sup>.

## Insulina

La tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina varían a lo largo del día, ya que la sensibilidad a la insulina y la secreción disminuida durante la noche afecta la tolerancia a la glucosa oral en la noche en comparación con las horas de la mañana<sup>25</sup>. La insulina y la grelina representan dos factores clave en la regulación metabólica. La secreción de insulina llega a su punto máximo alrededor de las 17:00 y más bajo a las 04:00. La secreción de insulina es controlada por el RC, ya que la deficiencia de CLOCK y BMAL1 conlleva hipoinsulinemia, mientras que la pérdida de PER y CRY provoca hiperinsulinemia.

La grelina es secretada por las células oxínticas del estómago antes de la hora de comer, es estimulada por el apetito; en los trabajadores por turnos se interrumpe el ciclo normal, por lo que se puede observar sobrealimentación. La adiponectina, secretada por el tejido adiposo, presenta su pico de producción en la tarde; es conocida como una molécula antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina; su nivel se correlaciona inversamente con la obesidad, y la disminución del peso da como resultado su aumento<sup>10,11</sup>.

## Leptina

La leptina es secretada por el tejido adiposo blanco después de que aumenta el nivel de glucosa hepática y, actuando a nivel de los centros del apetito en el hipotálamo, transmite señales de saciedad, evitando la sobrealimentación. En los seres humanos, los niveles de leptina alcanzan su punto máximo durante la noche<sup>10,11</sup>.

## Prolactina

En el perfil de 24 horas de los niveles de prolactina se observan niveles mínimos al medio día y un ligero aumento en la tarde, seguido por una elevación significativa en la noche después del inicio del sueño; los pulsos ocurren a lo largo del lapso de 24 horas, pero su amplitud y frecuencia son más altas durante la noche que durante el día. Las variaciones diurnas son reguladas por la homeostasis sueño-vigilia; el inicio del sueño se asocia a un aumento en la secreción, independiente de la hora del día. Por otro lado, se puede generar elevación en los niveles de prolactina durante la vigilia en el momento del inicio habitual del sueño, lo que parece indicar un control en parte por el ritmo circadiano; es probable que la disminución de la inhibición dopaminérgica de la secreción de prolactina durante el sueño sea el mecanismo principal subyacente de la elevación nocturna<sup>28</sup>.

Los niveles de prolactina son más altos en mujeres con ciclos menstruales normales que en posmenopáusicas u hombres jóvenes. En las mujeres jóvenes también se observan variaciones según la fase del ciclo; se observó que la pulsatilidad diurna mejoraba en la fase lútea y provocaba un aumento en los niveles al final de la tarde y la noche. También, se observó en la fase lútea el aumento vespertino de prolactina y se asoció con mayores niveles de estradiol y progesterona, lo que sugiere que juegan un papel importante en la regulación de la secreción de prolactina<sup>28</sup>. Figura 3.

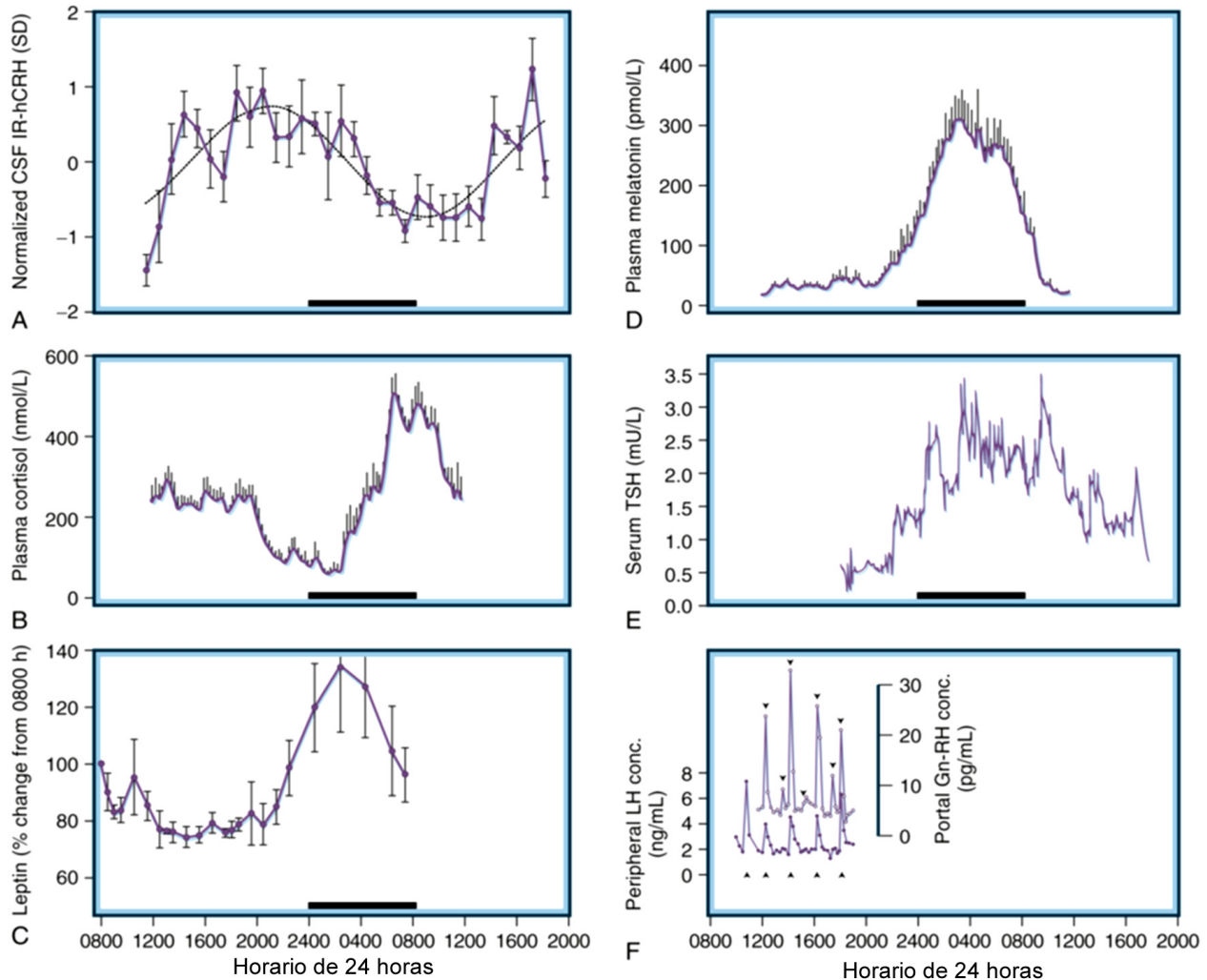
## Gonadotropinas y esteroides sexuales

El eje gonadotrópico involucra una amplia gama de ritmos endocrinos de diferentes fre-

cuencias, desde la liberación en el rango ultradiano hasta la ritmicidad diurna y los ciclos menstruales; estos procesos fisiológicos coordinan el desarrollo del eje reproductivo y su adecuado funcionamiento en cada etapa de maduración<sup>28</sup>. En un ciclo menstrual infradiano de 21 a 35 días normal hay cambios cíclicos relacionados con cuatro hormonas: hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), estrógeno y progesterona, así como cambios en la temperatura corporal<sup>27, 28</sup>.

El hipotálamo se encarga de coordinar el ciclo ovulatorio a través de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que estimula la hipófisis para sintetizar LH y FSH, que a su vez regulan la secreción de estrógenos<sup>26,27</sup>; en la fase folicular la secreción pulsátil de GnRH da como resultado la producción de FSH para promover el desarrollo folicular; el folículo en desarrollo produce estradiol que ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo e hipófisis, suprimiendo la liberación de gonadotropinas. El estradiol alcanza su punto máximo aproximadamente 16 horas antes de la ovulación; esto lleva a un cambio en la retroalimentación de negativo a positivo que da como resultado el pico de LH. El mecanismo por el cual se da el cambio no se entiende por completo; después de la liberación del ovocito, el cuerpo lúteo evoluciona y secreta progesterona y estrógenos, aumenta el grosor endometrial como preparación para la implantación y en ausencia de fertilización del ovocito se da la regresión del cuerpo lúteo, y como resultado, un declive del estradiol y la progesterona, lo cual produce la menstruación<sup>25,27</sup>.

En mujeres adultas con ciclos menstruales normales, los perfiles diurnos de FSH, LH, estradiol y progesterona exhiben pulsos episódicos en un lapso de 24 horas. Las variaciones de 24 horas en los niveles plasmáticos de LH están reguladas por el ciclo menstrual; presentan una frecuencia de pulso más alta durante la fase folicular con una desaceleración nocturna en la secreción pulsátil durante la fase temprana, pero no en la fase lútea. Esta desaceleración nocturna está relacionada con el sueño, ya que se observa durante el sueño diurno, y se encontró que los pulsos de LH ocurren con despertares breves, lo que sugiere que el sueño tiene un



**Figura 3.** Ritmos circadianos de A) hormona liberadora de corticotropina, B) cortisol, C) leptina, D) melatonina y E) tirotropina (TSH) en humanos; F) la relación entre la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la secreción de hormona luteinizante (LH) en ovejas. LCR, líquido cefalorraquídeo; IR, inmunorreactivo<sup>1</sup>.

efecto inhibitor sobre la secreción de LH. Por este motivo, las alteraciones en la función menstrual en trabajadoras nocturnas pueden estar relacionadas con un sueño de corta duración y fragmentado. Los niveles circulantes de LH y FSH, y la frecuencia del pulso de LH aumentan con el envejecimiento, y ya son más altos en mujeres con menstruación normal mayores de 40 años que en mujeres más jóvenes<sup>28</sup>.

Los esteroides sexuales muestran variaciones diurnas; en mujeres premenopáusicas con ciclos menstruales normales, presentan pico de estradiol y progesterona temprano en la mañana después de despertarse, junto con el cortisol;

sin embargo, la verdadera variación circadiana no ha sido confirmada con protocolos de estudio que eliminen la influencia de *zeitgebers* circadianos. Con respecto a la función ovárica humana se desconoce la influencia circadiana; un estudio demostró una variación diurna de la hormona antimülleriana (HAM), observando un pequeño pico a las 08:00 de la mañana, y el cambio en los niveles de HAM durante las 24 horas se asoció a variaciones en la secreción de LH, por lo que se justifica mayor investigación acerca de este hallazgo<sup>26</sup>.

El sistema circadiano también puede influir en la sincronización de los procesos repro-



ductivos en mujeres; en particular el marcapasos central, el NSQ, contiene receptores de estrógeno y progesterona. El NSQ es importante para el control del ritmo diario del eje hipotálamo-pituitario-gonadal; existe una clara relación entre el reloj biológico y la actividad pulsátil del eje HPG, lo cual es fundamental para el ciclo menstrual. Se ha demostrado que hay dos estructuras cerebrales indispensables para el pico preovulatorio de LH: el área preóptica, que contiene una densa concentración de estrógenos necesarios para la retroalimentación positiva, y el NSQ, que proporciona la señal de tiempo para el pico de LH. A través de los estudios se ha evidenciado que las neuronas que contienen receptores de estrógenos reciben contactos sinápticos directos de fibras NSQ que probablemente contienen vasopresina como neurotransmisor, y se considera que la alta secreción de vasopresina por los terminales del NSQ en el área preóptica es la señal circadiana esencial para la generación de un pico de LH<sup>25</sup>.

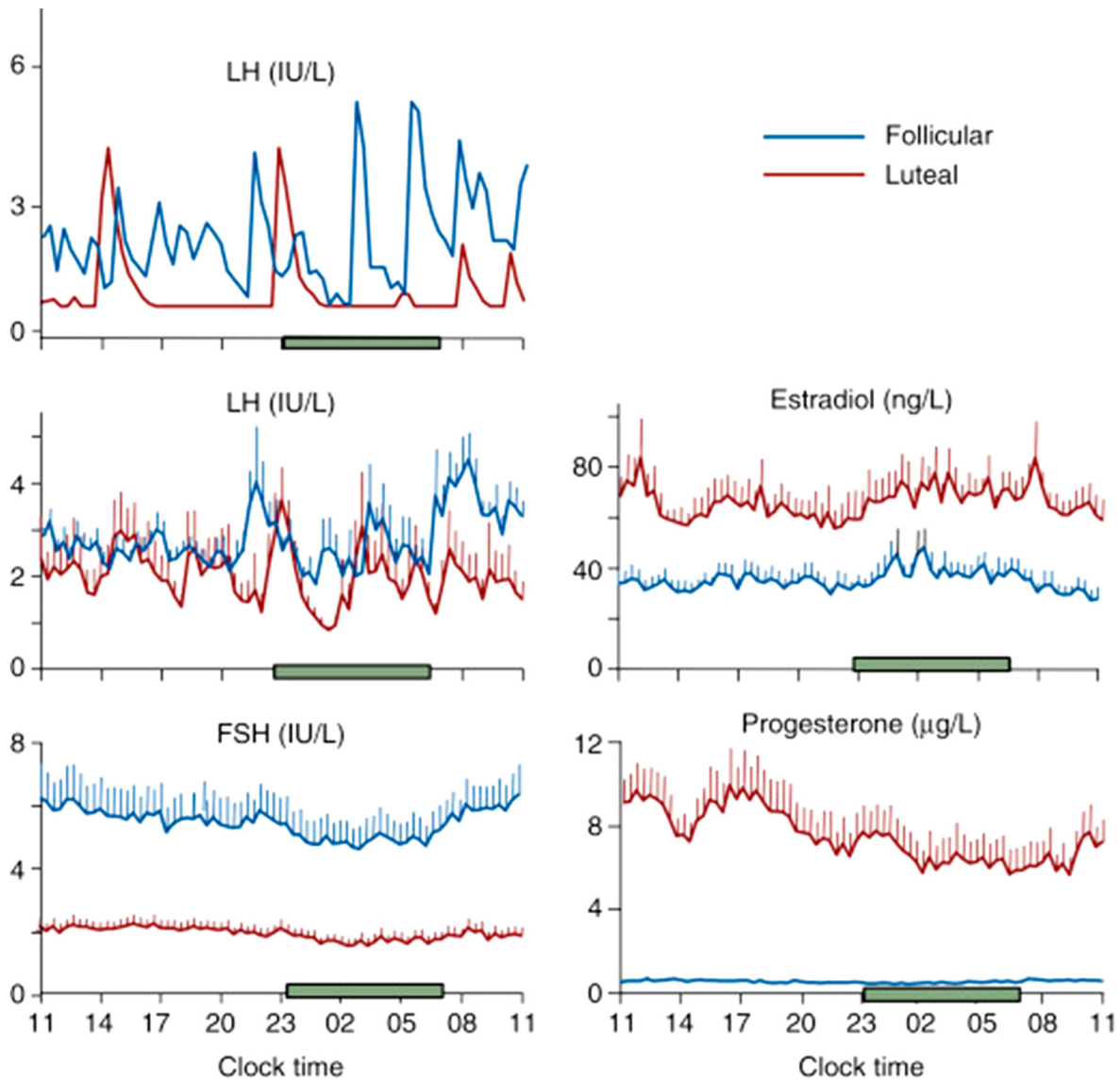
Un neuropéptido clave en el vínculo entre el NSQ y las neuronas GnRH es la kisspeptina, la cual se concentra principalmente en 2 regiones del hipotálamo: en el área preóptica en el núcleo periventricular y en el núcleo arqueado del hipotálamo. Las neuronas de estas regiones expresan la forma alfa del receptor de estrógeno (ER- $\alpha$ ), el subtipo conocido por mediar la retroalimentación positiva del estrógeno. Además, el Kiss1R se expresa en neuronas GnRH, y hay evidencia de que en aquellas personas que carecen del receptor de kisspeptina, Kiss1R, se presenta hipogonadismo hipogonadotrópico, una afección caracterizada por deterioro en la maduración puberal y en la función reproductiva<sup>25</sup>. Adicionalmente, se ha observado asociación con infertilidad; la evidencia sugiere que las mujeres con alteraciones en el sueño —como aquellas que trabajan por turnos, presentan desalineación circadiana o padecen de apnea obstructiva del sueño— tienen mayor riesgo de pérdida temprana del embarazo, falla en la implantación embrionaria, anomalías en el ciclo menstrual y disfunción ovulatoria<sup>26</sup>.

En los hombres adultos, los patrones de liberación de LH exhiben pulsos episódicos con gran

variabilidad interindividual. La secreción de LH refleja la pulsatilidad de la GnRH y la pulsatilidad de la LH es inhibida por la acil-grelina. Los perfiles de FSH pueden mostrar algunos pulsos ocasionales, sin variación diurna. En contraste, los niveles de testosterona en hombres jóvenes tienen un marcado ritmo diurno, con niveles mínimos al final de la noche y máximo a primera hora en la mañana; se pueden detectar 17 a 18 pulsos en un lapso de 24 horas; las variaciones diurnas están controladas principalmente por el ciclo sueño-vigilia; el sueño diurno y nocturno aumenta los niveles de testosterona; sin embargo, durante la vigilia nocturna se observa una elevación progresiva en los niveles de testosterona aunque atenuada en comparación con el sueño nocturno, lo que podría reflejar un componente circadiano en la secreción de los andrógenos suprarrenales. Se ha evidenciado que la restricción del sueño a 5 horas por noche se asocia a una disminución de 10 a 15% en los niveles de testosterona durante el día, figura 4.

El RC es el marcapasos que genera cambios cíclicos, involucrados en casi todas las actividades fisiológicas<sup>5</sup>, como la temperatura corporal, la secreción endocrina, los ciclos de sueño-vigilia, el apetito y la actividad locomotora<sup>3</sup>. Se ha evidenciado que el desfase horario con cambios de luz a oscuridad a largo plazo, la desalineación inducida del sueño y la vigilia dieron como resultado una secreción no programada de insulina, leptina y norepinefrina, lo cual lleva a una reducción de la temperatura corporal, aumento de la adiposidad, resistencia a la insulina, alteración de la respuesta inmunitaria y desarrollo de tumores<sup>10</sup>; por lo tanto, su alteración tiene consecuencias graves en la salud humana<sup>5</sup> y puede ser la principal causa de muchas enfermedades como obesidad, intolerancia a los carbohidratos, resistencia a la insulina, diabetes, enfermedades cardiovasculares y hepáticas, dislipidemia, compromiso de la función del músculo, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, riesgo de cáncer y mortalidad prematura<sup>8,11</sup>.

Se ha demostrado relación de la desalineación circadiana con factores ambientales; uno de los principales es la alteración en el ciclo del sueño-vigilia desde la introducción de la luz artificial y el



**Figura 4.** Perfiles plasmáticos individuales de LH de 24 horas en una mujer joven en las fases folicular (día 4) y lútea (día 25) de un ciclo menstrual normal; y perfiles plasmáticos medios de LH, FSH, estradiol y progesterona en 24 horas en la fase folicular media temprana (días 3 a 8 del ciclo) y en la fase lútea tardía (días 23 a 28 del ciclo, 9 a 14 días después de la ovulación). Las barras verdes representan los períodos de sueño<sup>28</sup>.

trabajo nocturno<sup>12,25</sup>; particularmente, la restricción del sueño, los cambios en la rutina de luz/oscuridad y la mala calidad del sueño tienen graves consecuencias para la salud<sup>12,18,25</sup>. Una de las mejor caracterizadas es la tolerancia deficiente a la glucosa, una menor capacidad de respuesta a la insulina después de estimulación con glucosa, mayor índice de masa corporal, tasa metabólica en reposo reducida, disminución en los niveles de leptina y aumento en los niveles de grelina<sup>12</sup>. Por todo lo anterior, se considera que existe una

correlación de la falta de sueño y la mala calidad del sueño con el desarrollo de enfermedades metabólicas<sup>12,13,18</sup>, con evidencia que indica que los cambios en el patrón del sueño pueden predisponer a obesidad, resistencia a la insulina, riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis<sup>14,15</sup>; por ejemplo, el trabajo por turnos, en el cual se interrumpe el ciclo sueño-vigilia, la influencia de factores ambientales y las modificaciones conductuales llevan a una desalineación del reloj circadiano asociada a una mayor opor-

tunidad de presentar factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y cáncer; esta desalineación se asocia a elevación de la presión arterial, marcadores inflamatorios, aumento de niveles de triacilglicerol en plasma y afectación de la tolerancia postprandial de glucosa y lípidos<sup>16,18</sup>. Incluso, hay evidencia de una asociación del trabajo por turnos con un riesgo elevado de presentar trastornos depresivos, especialmente en mujeres<sup>7</sup>.

La alteración en el RC puede surgir no solo de patrones del sueño alterado, desfase horario y alteraciones genéticas<sup>13,17</sup>; también puede ser inducida por la ingesta de alimentos y la asociación de restricción del sueño con elecciones dietéticas negativas que pueden agravar los efectos metabólicos deletéreos, como mayor apetito y aumento de propensión a una ingesta no homeostática. Otro factor externo que influye en la disrupción de los ciclos circadianos es la exposición limitada a la luz diurna, con un impacto negativo en el RC normal, que se asocia a déficit de vitamina D; probablemente por este motivo se asocia a una menor duración y eficiencia del sueño. Por último, la mayor exposición a la luz artificial en la noche, secundaria al uso de dispositivos electrónicos, retrasa el inicio del sueño, reduce la duración del mismo, disminuye la síntesis de melatonina y deteriora el estado de alerta en el día siguiente<sup>18</sup>.

En consideración de los trastornos metabólicos asociados a la disrupción de los RC, hay varias intervenciones que pueden mitigar las consecuencias relacionadas con la alteración del sueño y otros factores ambientales expuestos anteriormente, que pueden influir en el reloj circadiano; estas estrategias estarán dirigidas a contrarrestar cada una de las circunstancias individuales que tienen un impacto negativo sobre el RC<sup>18</sup>. Algunos cambios en el estilo de vida — hábitos de vida saludable teniendo en cuenta los cambios cíclicos diarios— pueden ser las recomendaciones para evitar la disrupción del RC asociado a trastornos metabólicos, como mejoras en la higiene del sueño, extensión del sueño que parece beneficiar muchos aspectos de la salud metabólica, sin siestas matutinas ni vespertinas, con disminución de la ingesta nocturna<sup>18,19</sup>, y corregir patrones de alimentación alineando el

tiempo de ingesta con las fases de actividad<sup>12,19</sup>. El ciclo circadiano promueve el almacenamiento de sustrato energético en los tejidos apropiados durante el día, el pico de sensibilidad a la insulina durante la fase activa, y menor apetito en la mañana para permitir un sueño consolidado a pesar de la disminución de la disponibilidad de energía<sup>19</sup>, con evidencia que sugiere que reducir el periodo de alimentación mejoró el patrón del sueño y permitió mayor pérdida de peso<sup>18</sup>. En vista de que uno de los principales resincronizadores es la luz, otra estrategia no farmacológica para mejorar la función del RC y el patrón del sueño es el uso de gafas y de aplicaciones para filtrar las emisiones de longitud de onda corta de los dispositivos electrónicos, como el brillo, el color, la duración y el momento de la exposición a la luz, que influyen en muchas funciones fisiológicas; además, el desarrollo de acciones que controlen la intensidad de la luz puede ser importante para reconectar con el sistema circadiano<sup>18</sup>.

En conclusión, se tiene la evidencia actual acerca de los múltiples efectos deletéreos en la función metabólica derivados de la alteración en el ritmo circadiano, el cual se ve marcadamente influenciado por la tendencia en la sociedad actual a una reducción del tiempo y la calidad del sueño, una mayor exposición nocturna a la luz artificial, menor exposición a luz natural en el día, y una mayor propensión a tomar decisiones dietéticas menos saludables. Por consiguiente, se resalta la importancia de la educación en estrategias para reconectar con el ritmo circadiano, lo cual puede mejorar significativamente la salud y la productividad de las personas.

## Bibliografía

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2019.
2. Daroff RB. Bradley's neurology in clinical practice e-book. Elsevier Health Sciences; 2015.
3. Zhao J, Warman G R, Cheeseman JF. The functional changes of the circadian system organization in aging. Ageing Res Rev. (2019);52:64-71.

4. Oster H. The interplay between stress, circadian clocks, and energy metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2020;247(1):R13-R25.
5. Xie Y, Tang Q, Chen G, Xie M, Yu S, Zhao J, Chen L. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Fron Physiol*. 2019;10:682.
6. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise — re-setting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):197-206.
7. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Burton NW, Kolbe-Alexander TL. Shift Work and Poor Mental Health: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Public Health*. 2019;109(11):e1-e8.
8. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2019;322-30.
9. Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, Peltonen M, Härmä M, Hublin C, et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res*. 2008 Mar;17(1):54-62.
10. Gnocchi D, Bruscalup, G.. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology*. 2017;6(4):10.
11. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-15.
12. Maury E. Off the clock: from circadian disruption to metabolic disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1597.
13. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014;63(6):1860-9.
14. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;84:56-66.
15. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, Fernández-Friera L, López-Melgar B, Blanco-Rojo R, Ordovás JM. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2): 134-44.
16. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(10):E1402-E1411.
17. Dashti HS, Follis JL, Smith CE, Tanaka T, Garaulet M, Gottlieb DJ, Lehtimäki T. Gene-environment interactions of circadian-related genes for cardiometabolic traits. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1456-66.
18. Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev*. 2016;37(6):584-608.
19. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr*. 2016;116(03):434-42.
20. Do Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-9.
21. Deussing JM, Chen A. The Corticotropin-Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiological Reviews*. 2018;98(4):2225-86.
22. Roenneberg T, Mewes M. The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology*. 2016;26(10):R432-R443.
23. Torres JSS, Cerón LFZ, Amézquita CAN, López JAV. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*. 2013;5(3).
24. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta*.. 2011;1812(5):581-91.
25. Kramer A, & Mewes M. (Eds.). *Circadian clocks*. Berlin/Heidelberg. Germany: Springer; 2013.
26. Goldstein CA, Smith YR. Sleep, circadian rhythms, and fertility. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2016;2(4):206-17.
27. Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Med*. 2007;8(6):613-22.
28. Copinschi G, Turek FW, Van Cauter E. Endocrine rhythms, the sleep-wake cycle, and biological clocks. In Jameson JL, De Groot L, editors. *Endocrinology*. Saunders; 2016.p. 199-229.

## Guías Latinoamericanas de Osteoporosis

---

### Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la osteoporosis: declaración de posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología

O. GÓMEZ<sup>1</sup>, A. P. TALERO<sup>2</sup>, M. B. ZANCHETTA<sup>3</sup>, M. MADEIRA<sup>4</sup>, C. A. MOREIRA<sup>5</sup>, C. CAMPUSANO<sup>6</sup>, A. M. ORJUELA<sup>7</sup>, S. CERDAS P<sup>8,9</sup>, M. P. DE LA PEÑA RODRÍGUEZ<sup>10</sup>, A. A. REZA<sup>11</sup>, C. VELAZCO<sup>12</sup>, B. MENDOZA<sup>13</sup>, L. R. UZCÁTEGUI<sup>14</sup>, P. N. RUEDA<sup>15</sup>

#### Resumen

La declaración de posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología sobre la osteoporosis fue desarrollada por endocrinólogos de 9 países. Abarca la definición, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad, la identificación de barreras a la salud, y propuestas para mejorar la atención de enfermedades en la región.

**Introducción:** Existe una brecha en la comprensión de la osteoporosis en América Latina. El objetivo de este trabajo es expresar la posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología (FELAEN) sobre el cuidado de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para cerrar mejor esta brecha.

**Métodos:** Se formó un panel de expertos integrado por 11 endocrinólogos de 9 países. Se realizó una búsqueda de datos con un enfoque conceptual, y la selección de datos se basó en la jerarquía de la pirámide EBHC. Los datos no publicados se consideraron para los datos epidemiológicos locales y la opinión de expertos para la identificación de barreras a la atención médica. Se realizó un consenso de expertos basado en la metodología Delphi. Se pidió a los expertos que respondieran en una escala Likert de 5 puntos a dos respuestas proporcionadas a preguntas de orientación.

**Resultados:** Se acordó el consenso sobre la respuesta de las preguntas con la mediana más alta en la escala Likert y se sintetizó en 16 declaraciones que cubren la definición de osteoporosis, enfoque diagnóstico, opciones de tratamiento y seguimiento. Además se identificaron temas clínicos, necesidades insatisfechas en osteoporosis en relación con datos epidemiológicos locales, barreras para el tratamiento y clasificación errónea de programas dentro de los sistemas de salud.

---

1 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina de la Pontificia, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá, Colombia.

3 Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), Sociedad Argentina de Endocrinología (SAEM), Buenos Aires, Argentina.

4 Departamento de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo (SBEM), Universidade Federal Do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

5 Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas de UFPR (SEMPR), Departamento de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo (SBEM), Universidade Federal Do Parana (UFPR), Curitiba, Brazil.

6 Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, Unidad de Endocrinología de la Clínica Universidad de los Andes, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), Santiago, Chile.

**Conclusiones:** A través de un proceso basado en reconocidas herramientas metodológicas, se desarrolló la posición de FELAEN sobre la osteoporosis. Esto permitió plantear un escenario óptimo para la atención de la enfermedad y ayudó a identificar brechas de conocimiento.

Existe una gran variabilidad en el abordaje de la osteoporosis en América Latina y persisten barreras en todas las etapas de la atención de la salud.

## Abstract

**Summary:** The Latin American Federation of Endocrinology position statement on osteoporosis was developed by endocrinologists from 9 countries. It encompasses the definition, diagnosis, treatment, and follow-up of the disease, the identification of barriers to healthcare, and proposals to improve the disease care in the region.

**Introduction:** There is a gap in the understanding of osteoporosis in Latin America. The objective of this work is to state the position of the Latin American Federation of Endocrinology on osteoporosis care in postmenopausal women to better bridge this gap.

**Methods:** An experts' panel was formed comprising of 11 endocrinologists from 9 countries. A data search was conducted with a conceptual approach and data selection was based on the hierarchy of the EBHC pyramid. Unpublished data was considered for local epidemiological data and expert opinion for the identification of barriers to healthcare. An expert consensus based on the Delphi methodology was carried out. Experts were asked to respond on a 5-point Likert Scale to two provided answers to guiding questions.

**Results:** Consensus was agreed on the answer for the questions with the higher median on the Likert scale and synthesized on 16 statements covering the definition of osteoporosis, diagnostic approach, treatment options, and follow-up. Besides clinical topics, unmet needs in osteoporosis were identified in relation to local epidemiological data, barriers to treatment, and misclassification of programs within health systems.

**Conclusions:** Through a process based on recognized methodological tools, FELAEN's position on osteoporosis was developed. This made it possible to state an optimum scenario for the care of the disease and helped to identify knowledge gaps.

There is great variability in the approach to osteoporosis in Latin America and barriers in all the stages of healthcare persist.

**Keywords:** Bone density conservation agents, Bone diseases, Densitometry, Health services, Osteoporotic fractures.

**Palabras clave:** agentes de conservación de la densidad ósea, enfermedades óseas, densitometría, servicios de salud, fracturas osteoporóticas.

## Resumen de declaraciones

1. La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por baja masa ósea, deterioro de la microarquitectura de tejido óseo y disminución de la calidad ósea que conduce a un aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas.
2. Para proteger la salud ósea se requiere ingesta adecuada de calcio, niveles óptimos de vitamina D, actividad física que incluya fuerza, equilibrio y ejercicios de resistencia, limitar la ingesta de alcohol y evitar el tabaco.
3. Se debe evaluar el riesgo de osteoporosis en mujeres de 50 años de edad o más o al

comienzo de la menopausia, con un historial médico detallado, examen físico, y evaluación del riesgo de fractura con FRAX®.

La medición de la DMO debe considerarse de acuerdo con el perfil de riesgo.

4. El diagnóstico de osteoporosis se realiza en presencia de fracturas por fragilidad, o con una puntuación T menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, el cuello femoral, el total de cadera, o radio 33% en el contexto clínico adecuado.
5. La evaluación inicial para sospecha de causas secundarias de la osteoporosis puede estar respaldada por pruebas de laboratorio, como hemograma, niveles de vitamina D, fósforo, hormona paratiroidea intacta (PTH), creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas, calcio sérico y urinario, y excreción de creatinina en orina de 24 h.
6. Se debe considerar la medición de la DMO en mujeres de 65 años o más y en mujeres menores de 65 años que tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Si se hace, debe medirse con DXA en la columna y cadera.
7. Hay herramientas de diagnóstico adicionales para DXA como VFA, TBS, REMS y FS, que deben implementarse en los países de América Latina para mejorar el abordaje inicial de la osteoporosis.
8. En personas con osteopenia sin fracturas por fragilidad o en centros de salud que no cuentan con DXA, el FRAX® es útil para evaluar la necesidad de iniciar el tratamiento.
9. La suplementación con calcio y vitamina D debe considerarse en pacientes con osteoporosis si en su dieta la ingesta de calcio es inferior a 1200 mg por día y los niveles de vitamina D son inferiores a 30 ng/ml.
10. Los bisfosfonatos están indicados para el tratamiento de osteoporosis pos-

menopáusica y en pacientes con osteopenia y factores de riesgo de fractura.

11. El denosumab está indicado como alternativa para el tratamiento inicial de la osteoporosis posmenopáusica con un alto riesgo de fractura.
12. La teriparatida está indicada para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo alto o muy alto de fractura y la osteoporosis con antecedentes de fractura vertebral.
13. El romosozumab está indicado para el tratamiento de la osteoporosis con un riesgo muy alto de fractura o múltiples fracturas vertebrales y debe administrarse por un año.
14. Están indicados los moduladores selectivos del receptor de estrógeno como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo de fractura vertebral o para mujeres posmenopáusicas más jóvenes con riesgo de cáncer de mama.
15. La terapia de reemplazo de estrógenos está indicada como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis u osteopenia en mujeres menores de 60 años, con intensos síntomas vasomotores o climatéricos, y que no tienen ninguna contraindicación.
16. El seguimiento de la osteoporosis posmenopáusica debe basarse en las características de cada paciente, incluyendo la evaluación individual del riesgo de fractura y el estado de salud general.

## Introducción

La morbilidad por osteoporosis aumenta progresivamente en América Latina, situación posiblemente relacionada con el acelerado envejecimiento de la población en la mayoría de los países de la región <sup>1</sup>, lo que conduce a un aumento de las fracturas y complicaciones por fragilidad ósea.

Según la Comisión Económica para América y el Caribe (CEPAL), la población de América Latina en 2020 se estimó en 652 millones, 15,4% mayores de 50 años ( $\approx$  100 millones).

La esperanza de vida promedio estimada para 2020 en la región fue de 75,7 años, lo cual representa un aumento de 5,7 años sobre la esperanza de vida en 2000, con un incremento correspondiente en el total de población en riesgo<sup>2</sup>. Por otro lado, existe una considerable variación de hasta 10 veces en el riesgo de fractura de cadera y otras fracturas osteoporóticas entre países de la región, como se encuentra en los estudios de validación de FRAX®<sup>3</sup> y los estudios de prevalencia<sup>4</sup>.

En el estudio latinoamericano de osteoporosis vertebral (LAVOS, por sus siglas en inglés), que proporciona la mayoría de los datos epidemiológicos conocidos de osteoporosis en América Latina, se estimó una prevalencia de un 14,77% para todas las fracturas vertebrales en la osteoporosis en pacientes de todas las edades. Esto aumentó con la edad al 6,9% para el grupo de 50 a 59 años y al 27% para los mayores de 80 años<sup>4</sup>. Aparte del estudio LAVOS, datos epidemiológicos heterogéneos de fracturas vertebrales y de cadera, e incidencia de osteopenia, y prevalencia de osteoporosis y escasa mortalidad están disponibles en la International Osteoporosis Foundation (IOF)<sup>5</sup> y en algunos estudios locales (tabla complementaria 1).

Es relevante señalar que las variaciones observadas en la incidencia de fracturas entre poblaciones en América Latina son probablemente debido a diferencias en la ascendencia de sus habitantes. Por ejemplo, en el sur de Brasil, en el municipio de Joinville, donde el 83% de la población es caucásica, la incidencia anual de fractura de cadera en mujeres es de 268,8/100.000 habitantes y de 153/100.000 habitantes en hombres —superior a la del norte del país, donde la población es principalmente hecha de pueblos indígenas— y aumenta significativamente después de los 75 años<sup>6</sup>.

En cuanto a la diversidad en el tratamiento de enfermedades, en Colombia el sistema sanitario incluye el 100% de todas las tecnologías

sanitarias relacionadas con la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de la osteoporosis<sup>7</sup>. En el resto de países de la región, no hay acceso cubierto completo a algunas tecnologías como DXA y para algunos fármacos<sup>8</sup>. Como consecuencia de la diversidad en la estructura de las políticas y sistemas de salud en América Latina, la cobertura de los gastos en el manejo de la osteoporosis se divide de manera diversa entre sistemas de salud subvencionados por el estado, sistemas de seguros privados, o gastos de bolsillo; un escenario que conduce a diferencias entre los países y a las inequidades en el acceso a la atención en salud<sup>9</sup>. Según un estudio de estimación de costos de cuatro países de América Latina, basados en la modelización de enfermedades carga de las tasas de incidencia de fracturas osteoporóticas, el costo anual más bajo de atención se estimó en \$ 94.265.619 (USD) en Colombia y el más alto en \$ 410.739,402 (USD) en México, lo cual demuestra alta variabilidad en el costo de la atención en la región<sup>10</sup>.

Es un desafío proponer un marco vinculante debido a la variabilidad en el abordaje de la enfermedad en los países latinoamericanos. El objetivo de este trabajo es establecer la posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología (FELAEN)<sup>11</sup> sobre la atención de la osteoporosis en pacientes mujeres posmenopáusicas. La posición tiene como objetivo conciliar conceptos clínicos sobre la presentación de la enfermedad en América Latina, la relevancia de las herramientas disponibles en la identificación de poblaciones de alto riesgo, y el uso de herramientas de diagnóstico además de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), utilizando un enfoque multidisciplinario de la fractura con el propósito de reducir la aparición de la enfermedad en población de mayor riesgo.

## Métodos

El desarrollo de esta posición de consenso siguió un protocolo basado en la Guía Metodológica para la Elaboración de las Guías de Práctica Clínica (GPC) del Ministerio de Salud<sup>12</sup> y la elaboración de directrices de la



Lista de verificación de la Red Internacional de Directrices (GIN, por sus siglas en inglés) y la Universidad McMaster<sup>13</sup>. El proceso se dividió en 5 etapas: preparación, formulación, desarrollo, redacción/preparación y socialización.

La población objetivo de la investigación incluye mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis, en riesgo o con antecedentes de fracturas por fragilidad. El asunto clínico central es la definición de osteoporosis y su diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento. Los usuarios objetivo de la posición son los profesionales médicos en instituciones de salud de todos los niveles de complejidad que brindan atención a pacientes con osteoporosis.

## Participantes

El Grupo de Desarrolladores (GD) estaba integrado por un panel de especialistas en endocrinología que son miembros de FELAEN y asociaciones afiliadas. Un equipo coordinador, que incluía dos endocrinólogos y un epidemiólogo, supervisó el proceso a través de todas las etapas. La participación de los expertos fue considerada después de que posibles conflictos de intereses fueron declarados individualmente. Ninguno de los profesionales tenía impedimento para participar en el proceso.

## Evidencia

Se realizó una búsqueda de GPC en las bases de datos de las organizaciones que recolectan o producen GPC, incluido el repositorio de GIN, las publicaciones oficiales de sociedades de países no latinoamericanos de endocrinología y agencias gubernamentales. Los repositorios oficiales de GPC y las publicaciones de las autoridades del sector sanitario y las asociaciones médicas de América Latina también se examinaron. La identificación de literatura relevante se complementó con la selección manual de la lista de referencias de las GPC identificadas y sugerencias de los miembros del DG. Siguiendo la jerarquía de la pirámide de información sanitaria, basados en evidencia<sup>14</sup>, fueron seleccionadas fuentes identificadas como de buena

calidad después de aplicar herramientas de la evaluación de calidad de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>15</sup> y la herramienta de evaluación de la calidad GPC del Centro Internacional de Evidencia de Salud Aliada (ICAHE, por sus siglas en inglés)<sup>16</sup>.

## Proceso de consenso

Se realizó un consenso de expertos basado en la metodología Delphi<sup>17</sup>. Un conjunto de preguntas orientadoras fue propuesto por el equipo coordinador y refinado mediante discusión con el conjunto DG. La lista cubría la definición, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la osteoporosis con preguntas como «¿Qué hábitos de vida saludable se deben promover para mantener la salud de los huesos?» y «¿Cuánto tiempo debe durar la terapia con bisfosfonatos?».

Se pidió a cada miembro del panel que de forma anónima, en una escala Likert, seleccionara entre las dos respuestas a las preguntas orientadoras. El consenso se acordó después de tres rondas de discusión para la respuesta con la puntuación media más alta, siempre que fuera mayor o igual a 4.

## Resultados

El desarrollo de la declaración de posición comenzó con la preparación del protocolo y terminó después de la discusión de los hallazgos entre los miembros del panel (socialización) y la revisión y la aprobación del borrador final del manuscrito por el DG. Las declaraciones sobre los aspectos más relevantes del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la osteoporosis en la posmenopausia se derivaron de la información evaluada y lo acordado por el DG.

## Argumento de posición

La posición de FELAEN sobre la osteoporosis posmenopáusica es respaldada por las declaraciones presentadas y discutidas a continuación:

1. La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una baja masa ósea, deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y disminución de la calidad ósea que conduce a un aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas.

La definición de osteoporosis como una enfermedad caracterizada por una reducción en la calidad del tejido óseo ha sido promovida por el Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel, la Fundación Europea de Osteoporosis y Enfermedad Ósea y la American National Osteoporosis Foundation por consenso de 1991<sup>18</sup>, actualizado para incluir la consideración de que es una enfermedad sistémica, como un concepto fundamental en su enfoque<sup>19</sup>. El aumento en la fragilidad ósea es atribuible al deterioro de la microarquitectura ósea, que se traduce en una disminución de su función de resistencia biomecánica y se asocia con un aumento en la ocurrencia de fracturas por fragilidad, definidas como fracturas debidas a caídas desde la propia altura o menos o por fuerzas mecánicas de baja energía que normalmente no causan fracturas<sup>20,21</sup>.

Los sitios anatómicos más comunes para las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas son la columna vertebral, el antebrazo, y fémur/cadera, con una densidad de incidencia estimada de 1250/100.000 personas/año (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] 648-2173), 703/100.000 personas/año (IC del 95% 411-1381) y 325/100.000 personas/año (95% CI 106-757), respectivamente<sup>22</sup>.

2. Para proteger la salud ósea se necesita ingesta adecuada de calcio; niveles óptimos de vitamina D; actividad física que incluya ejercicios de fuerza, equilibrio y resistencia; limitar la ingesta de alcohol, y evitar el tabaco.

La salud ósea se refleja en la integridad y la densidad mineral del hueso. Estas características se derivan de la acción coordinada de depósito y reabsorción ósea, un proceso que depende de los patrones de acumulación de minerales relacionados con el sexo y la edad, que comienza desde la etapa fetal y culmina hacia el final de la segunda década de la vida con fusión epifisaria<sup>23</sup>.

Para mantener la salud de los huesos es recomendable seguir una dieta saludable; tener hábitos de estilo de vida que permitan un desarrollo esquelético óptimo; maximizar el pico de acreción; minimizar la pérdida de masa ósea, y preservar la integridad estructural. Los principales factores relacionados con la salud ósea son la ingesta de calcio (siguiendo recomendaciones específicas por edad), el mantenimiento de niveles de 25-hidroxivitamina D (vitamina D) y la actividad física.

Algunas recomendaciones específicas son las siguientes:

- Mantener una ingesta total de calcio entre 800 y 1200 mg por día, según la edad y el riesgo de fractura. Este nivel puede lograrse con la ingesta dietética de calcio, y suplementos si es necesario<sup>24</sup>.
- Mantener niveles de vitamina D iguales o superiores a 30 ng/ml. Promover la exposición segura a la luz solar como principal fuente natural de vitamina D y suplemento cuando sea necesario<sup>25,26</sup>. Se recomienda exponer la piel desnuda al sol durante 10 a 15 minutos al día<sup>27</sup>.
- Aunque no se recomienda un régimen de ejercicio específico, el entrenamiento de resistencia tiene un efecto osteogénico positivo cuando se asocia con cargas mecánicas entre 3,5 y 4,2 g. Este efecto se ha observado mejor en estudios con rutinas de ejercicio realizadas al menos 3 días a la semana con al menos 100 repeticiones por sesión, principalmente con actividades que implican saltos<sup>23</sup>.

3. Se debe evaluar el riesgo de osteoporosis en mujeres de 50 años o más o al comienzo de la menopausia con un historial médico detallado, examen y evaluación del riesgo de fractura con FRAX®. La medición de la DMO debe considerarse de acuerdo con el perfil de riesgo.

Las mujeres identificadas como de alto riesgo de fractura deben someterse a una evaluación de los factores que contribuyen a la baja densidad de masa ósea, el riesgo de caídas, las

causas o antecedentes de fracturas por fragilidad, las causas secundarias de osteoporosis, la disminución de la altura, el dolor de espalda baja y la deformidad de la columna, como hiperCIFOSIS dorsal.

La historia clínica es el instrumento principal para el enfoque de diagnóstico inicial; debe incluir un examen físico detallado y puede complementarse con pruebas de laboratorio para evaluar el metabolismo óseo y las causas secundarias de osteoporosis, radiografía de columna lateral, determinación del riesgo de fractura por FRAX® y DXA según el perfil de riesgo del paciente<sup>24</sup>.

Los factores que contribuyen a la baja densidad ósea y al aumento de riesgo de fractura que deben tenerse en cuenta durante la evaluación son el uso de glucocorticoides sistémicos, la edad (tener 65 años o más), las fracturas previas, los antecedentes familiares de osteoporosis, los antecedentes de caídas, los antecedentes familiares de fractura de cadera, la osteoporosis secundaria, el índice de masa corporal (IMC) menor de 18,5 kgm<sup>2</sup>, el tabaquismo, el alcoholismo, la visión reducida, los problemas de movilidad, y la sarcopenia<sup>20</sup>.

**4.** El diagnóstico de osteoporosis se realiza en presencia de fracturas por fragilidad, o con una puntuación T menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, el cuello femoral, la cadera total o el 33% del radio en el contexto clínico adecuado.

La osteoporosis se diagnostica clínicamente en presencia de fracturas por fragilidad, independientemente de la presencia de alteraciones en el metabolismo óseo y la DMO. Por tanto, los pacientes con puntajes T en el rango de osteopenia y fracturas por fragilidad también deben ser diagnosticados con osteoporosis. Además, el diagnóstico debe realizarse cuando se informa una puntuación T menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total o el 33% de radio, incluso en ausencia de fractura. El radio debe evaluarse solo cuando no es factible probar la cadera o la columna, especialmente si se sospecha hiperparatiroidismo, o a petición del paciente.

El diagnóstico también debe considerarse en personas con osteopenia y un mayor riesgo de fractura basado en el umbral de FRAX® específico del país<sup>24,28</sup>.

Si se producen una o más fracturas (por fragilidad o de otro tipo) en pacientes con una puntuación T informada inferior a -2,5, el diagnóstico es osteoporosis grave<sup>29</sup>.

El riesgo de fractura se clasifica según la presencia de factores de riesgo, además del diagnóstico de osteoporosis o la presencia de fracturas. Los pacientes pueden ser considerados de muy alto riesgo con alguna de las siguientes características: fracturas osteoporóticas en los últimos 12 meses, fracturas durante el tratamiento farmacológico de la osteoporosis, fracturas múltiples, uso de medicamentos que alteran la calidad ósea, DMO muy baja (puntuación T menor a -3), alto riesgo o antecedentes de caídas, o alta probabilidad de fractura según FRAX®.

Pacientes con diagnóstico de osteoporosis sin ninguna de las características antes mencionadas se consideran en alto riesgo de fractura<sup>30</sup>.

**5.** La evaluación inicial para sospecha de causas secundarias de osteoporosis puede estar respaldada por pruebas de laboratorio, como hemograma, niveles de vitamina D, fósforo, niveles de hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas, calcio sérico y urinario, y excreción de creatinina en orina de 24 h.

Los factores que causan o contribuyen a una DMO baja se han informado en más del 50% de las mujeres posmenopáusicas, cuya identificación y tratamiento tiene un importante efecto sobre el curso de la osteoporosis<sup>31</sup>. Dado que estos factores se han identificado en hasta el 40% de las mujeres diagnosticadas con osteoporosis primaria que no tienen evidencia clínica de causas secundarias, su evaluación sistemática es recomendada en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis y personas con factores de riesgo de fractura independientemente de su edad<sup>24</sup>.

Debido a la diversidad de causas secundarias de osteoporosis, incluyendo alteraciones endocrinas, gastrointestinales, reumatológicas, hematológicas, respiratorias, metabólicas o del sistema renal, asociadas al consumo de drogas y relacionadas con la inmovilidad, las pruebas básicas de laboratorio deben complementarse con pruebas adicionales de acuerdo con los hallazgos de la evaluación clínica.

6. Se debe considerar la medición de la DMO en mujeres de 65 años o más y en mujeres menores de 65 años que tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. De hecho, debe medirse por DXA en la columna y cadera.

La medición de la DMO es el principal criterio utilizado para el diagnóstico y el seguimiento de la osteoporosis. Se reporta en g/cm<sup>2</sup> y se mide por DXA en diferentes puntos del esqueleto. Los sitios de medición más comunes son la columna lumbar y la cadera. Se prefiere la cadera debido a la disminución de precisión de la medición en la zona lumbar en presencia de escoliosis y deformidad vertebral. El discriminante potencial de la prueba en todo el rango de riesgo de enfermedad (área bajo la curva) es del 65% (IC del 95%: 62-67%) para cualquier fractura osteoporótica importante en pacientes sin tratamiento previo<sup>20</sup>.

En mujeres con osteoporosis sin antecedentes de fractura, se ha demostrado que la medición de la DMO es un buen predictor de fracturas osteoporóticas. Ajustada por edad, una disminución de 1 en desviación estándar (DE) en la DMO medida en la cadera se asocia con un riesgo relativo (RR) de fractura de 1,4 (95% CI 1,4-1,6) en el antebrazo, 2,6 (95% CI 2,0-3,5) en la cadera, 1,8 (95% CI 1,1-2,7) para fracturas vertebrales y 1,6 (IC del 95% 1,4-1,8) para todos los sitios<sup>32</sup>. Por el contrario, en un 40% se ha observado una disminución del riesgo de fractura para cada aumento de 1 DE en la DMO en la cadera (Hazard Ratio [HR] 0,60; IC del 95%: 0,52 a 0,69)<sup>33</sup>.

Para la interpretación de la medición de la DMO por DXA en mujeres posmenopáusicas, se prefieren la evaluación de la puntuación T y la clasificación densitométrica de la OMS<sup>29, 34</sup>:

- Normal: una DMO que no es más de 1 SD por debajo del valor normal promedio para un adulto joven.
- Baja masa ósea o baja densidad ósea (osteopenia): DMO con una puntuación T entre -1 y -2,5 DE del valor normal para un adulto joven.
- Osteoporosis: un valor de DMO inferior a -2,5 DE del valor normal para un adulto joven.

7. Hay herramientas de diagnóstico adicionales para DXA como VFA, TBS, REMS y FS que deben implementarse en los países de América Latina para mejorar el enfoque de la osteoporosis.

La evaluación de fracturas vertebrales (VFA) es un diagnóstico de tecnología DXA que permite obtener imágenes de la zona torácica y lumbar, columna vertebral, para buscar la presencia de fracturas vertebrales. Este es un método conveniente y confiable, de bajo costo y baja radiación.<sup>35</sup> La VFA se indica cuando la puntuación T es menor que .1 y uno o más de los siguientes factores están presentes: mujer de 70 años o más, disminución de más de 4 cm de altura, una fractura vertebral autoinformada pero no documentada, y terapia de corticosteroides en dosis equivalentes a prednisona 5 mg o más por día durante 3 meses o más<sup>36</sup>. Se puede repetir si la paciente continúa teniendo un alto riesgo de fractura o si persisten los factores de riesgo para su indicación<sup>35</sup>.

Como las mujeres de 70 años o más tienen un mayor riesgo de desarrollo de fracturas vertebrales, el panel lo considera apropiado para evaluar la columna en busca de fracturas, independientemente de la presencia de factores de riesgo adicionales y el resultado de la medición de DMO. Esto se puede hacer usando la VFA o radiografía lateral de la columna lumbar y torácica si no está disponible.

El Trabecular Bone Score (TBS) es un índice de textura que evalúa las variaciones en la escala de grises de la imagen obtenida por DXA de la columna lumbar. Refleja la calidad

trabecular y sirve como una aproximación para la evaluación de la microarquitectura ósea correlacionada con la densidad de conectividad del hueso trabecular, su número y la separación trabecular. Se interpreta determinando el variograma de la imagen proyectada de la región de interés, calculada como la suma de la diferencia de cuadrados de la escala de grises entre píxeles a una distancia determinada. Un TBS reducido indica que la microarquitectura ósea puede estar deteriorada y está asociada con riesgo de osteoporosis importante y fractura de cadera y vertebral en mujeres posmenopáusicas<sup>37</sup>. Usado junto con FRAX®, el TBS ha mostrado una mejora en la clasificación de riesgo de fractura, especialmente en pacientes con resultados cerca del umbral de tratamiento y mujeres menores de 65 años de edad<sup>38</sup>.

La multiespectrometría ecográfica de radiofrecuencia (REMS, por sus siglas en inglés) es una técnica de ultrasonido basada en el análisis de señales sin filtrar de ultrasonido sin procesar, obtenidas durante una ecografía de la columna lumbar y/o el cuello femoral<sup>39</sup>, cuyo resultado se informa como la DMO ecográfica expresada en g/cm<sup>240</sup>. En un estudio prospectivo de 1516 mujeres italianas de 30 a 90 años, la puntuación T vertebral REMS fue significativamente menor en pacientes con fracturas por fragilidad (mediana [Me] = -2,9; cuartil 1 [Q1] = 3,6 — Cuartil 3 [Q3] = -1,9), comparadas con aquellas sin fractura (Me = -2,2 [C1 = -2,9—C3 = -1,2]). La sensibilidad fue del 65,1% y la especificidad del 57,7% para la identificación de fracturas vertebrales incidentes (OR = 2,6; IC del 95%: 1,77-3,76) y de 40,2% y 79,9%, respectivamente, para las fracturas de fémur (OR = 2,81; IC del 95%: 1,80-4,39).

La DXA correspondiente fue del 84,8% para las fracturas vertebrales y el 84,2% para las fracturas femorales<sup>39</sup>.

Fragility Score (FS) es un parámetro de ultrasonido que estima la fragilidad esquelética basada en una ecografía transabdominal de las vértebras lumbares. Ha mostrado una buena correlación con el riesgo de fractura estimado por FRAX® para cualquier fractura mayor ( $r = 0,51$ ) o fractura de cadera ( $r = 0,46$ ). Esto es especial-

mente cierto cuando la medición de la DMO del cuello femoral por DXA se suma ( $r = 0,71$  por fractura mayor;  $r = 0,70$  para fractura de cadera), lo que demuestra que el FS es directamente proporcional al riesgo estimado de fractura<sup>41</sup>.

Para utilizar correctamente estas ayudas de diagnóstico, se requiere una adecuada implementación de cada tecnología y conocimiento de su método de interpretación.

**8.** En personas con osteopenia sin fracturas por fragilidad o en los centros de salud que no cuentan con DXA, FRAX® es útil para evaluar la necesidad de iniciar el tratamiento.

FRAX® es un algoritmo que considera otros factores, que la DMO no contempla, para estimar el riesgo de fractura a 10 años. Es una herramienta complementaria a la medición de la DMO que puede ser útil para seleccionar la mejor intervención terapéutica según la magnitud del riesgo. También se puede considerar como instrumento educativo para mejorar la salud del paciente, el conocimiento sobre la enfermedad y sus factores de riesgo<sup>21</sup>.

Con el uso de FRAX® como herramienta de detección en entornos comunitarios para mujeres entre 70 y 85 años, de siete regiones de Inglaterra, la proporción de las fracturas osteoporóticas encontradas fue similar en mujeres tamizadas y no tamizadas (12,9% vs. 13,6%; HR ajustado = 0,94; 95% CI = 0,85-1,03). Sin embargo, en un análisis secundario preespecificado, esta estrategia se asoció con un 28% de reducción relativa de fracturas de cadera en comparación con la atención estándar (2,6% frente a 3,5%; FCa = 0,72; IC del 95% = 0,59-0,89)<sup>43</sup>.

Datos epidemiológicos de países con riesgo de fractura y mortalidad, y las tasas de fractura, se utilizaron para desarrollar FRAX®<sup>21</sup>. Para su correcto uso, se debe considerar el modelo de país. En siete países de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México y Venezuela), se ha establecido el tratamiento umbrales de evaluación<sup>3</sup>.

**9.** Se debe considerar la administración de suplementos de calcio y vitamina D en pacien-

tes con osteoporosis si su calcio en la ingesta de la dieta es inferior a 1200 mg por día y los niveles de vitamina D son inferiores a 30 ng/l.

Existe una controversia en la definición de suficiencia de vitamina D basada en la concentración plasmática medida, específicamente en referencia a las posiciones adoptadas por la Endocrine Society (ENDO) y el Institute of Medicine (IOM) —ambos, instituciones estadounidenses— que reflejan diferentes enfoques y valoraciones de pruebas<sup>44</sup>.

El IOM emitió una respuesta a las recomendaciones de suplementación de vitamina D de la ENDO CPG, en la que reconoce los puntos en común entre ambos enfoques, ya que la vitamina D y el calcio son esenciales para la salud ósea y que no es necesario realizar un cribado de rutina en la población en general. Sin embargo, advierte de una diferencia fundamental del nivel plasmático en el que la suplementación debe tenerse en cuenta: el IOM considera que mantener la vitamina D en niveles superiores a 30 ng/ml no proporciona ningún beneficio adicional a mantener un nivel superior a 20 ng/ml<sup>45</sup>.

La Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabolismo (SBEM) y la Sociedad Brasileña de Patología Clínica/La Medicina de Laboratorio (SPBC) emitieron un consenso sobre la referencia de valores del nivel plasmático de vitamina D; afirman que valores entre 20 y 60 ng/ml son suficientes para la población menor de 65 años e idealmente deberían permanecer entre 30 y 60 ng/ml en adultos mayores, personas con antecedentes de caídas recurrentes, personas que se han sometido a cirugía bariátrica, mujeres embarazadas, pacientes tratados con medicamentos que interfieren con el metabolismo de la vitamina D, y los pacientes diagnosticados con osteoporosis, hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia, diabetes mellitus tipo 1, cáncer, enfermedad crónica de riñón o enfermedades de malabsorción. El nivel de deficiencia se definió como menos de 20 ng/ml, y para niveles superiores a 100 ng/ml, debe considerarse el riesgo de toxicidad<sup>46</sup>.

A la luz de los beneficios adicionales para las poblaciones en riesgo como las mujeres

posmenopáusicas con osteoporosis<sup>47</sup>, el Consenso brasileño de SBEM y la SPBC<sup>46</sup> adoptaron un nivel en plasma inferior a 30 ng/ml como punto de corte para evaluar la necesidad de iniciar la suplementación con vitamina D en esta población. Para la población en general, según lo propuesto por el IOM, el valor de 20 ng/ml se acepta como suficiente para mantener salud ósea en individuos sanos<sup>48</sup>. Durante la discusión para seleccionar este punto de corte, uno de los panelistas afirmó que 20 ng/ml deben considerarse como un umbral para el tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica (AARA).

Además de las personas tratadas por osteoporosis, la suplementación también debe tenerse en cuenta si la ingesta de calcio es menor de 1000 mg por día en adultos menores de 50 años o menor de 1200 mg por día en adultos mayores de 50 años.

El uso de suplementos debe considerarse como adicional a la ingesta diaria de calcio y se debe tomar en dosis de 500 a 600 mg (en cualquier preparación) para optimizar la absorción. Si el paciente requiere un mayor suplemento diario, la dosificación debe ser dividida. La suplementación con vitamina D se puede iniciar con dosis de 1000 a 2000 UI por día, tituladas hasta que se alcanza suficiencia<sup>30</sup>.

La suplementación con calcio y vitamina D reduce el hiperparatiroidismo y la remodelación ósea, tiene un ligero efecto sobre la DMO<sup>21</sup>, y se ha asociado con una disminución en el riesgo de fractura de cadera (RR = 0,84; IC del 95%: 0,74-0,96) y cualquier tipo de fractura (RR = 0,95; IC del 95% 0,90-0,99) cuando es coadministrado<sup>49</sup>.

Sin embargo, los suplementos de calcio y vitamina D se han asociado con un mayor riesgo de cálculos renales (RR = 1,17; IC del 95%: 1,03-1,34). También pueden causar distensión abdominal y estreñimiento (RR = 1,04; IC del 95% 1,00-1,08), y aunque no tienen un efecto significativo sobre la mortalidad, esta se ha relacionado con altas dosis de estos suplementos; algunos estudios han demostrado una asociación poco clara con un aumento de riesgo de

infarto de miocardio<sup>49</sup>. Verificando el efecto de suplementación exclusiva de calcio, sin evidencia de aumento se ha encontrado incidencia de litiasis renal cuando se compara con placebo (reducción del riesgo absoluto [ARR] = 0,00%; IC del 95%: 0,88% a 0,87%), pero se ha sugerido que no hay asociación con este evento (RR = 0,68; IC del 95% 0,14-3,36)<sup>50</sup>. Es importante tener en cuenta que en los adultos mayores de 70 años que tenían antecedentes de caídas, suplementos de vitamina D con dosis mensuales de 60.000 UI o 24.000 UI más calcidiol se asociaron con un mayor número de caídas en comparación con la suplementación sola con 24.000 UI<sup>51</sup>.

**10.** Los bisfosfonatos están indicados para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica y pacientes con osteopenia y factores de riesgo de fractura. Los bisfosfonatos son el tratamiento de elección para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas en la mayoría de los países donde existe una amplia experiencia con estos medicamentos<sup>52</sup>.

En comparación con el placebo, los bisfosfonatos reducen el riesgo de fractura vertebral (OR = 0,54; IC del 95% 0,45 a 0,65), fractura no vertebral (OR = 0,78, 0,72 a 0,84), fractura de cadera (OR = 0,70; IC del 95%: 0,60 a 0,81) y cualquier tipo de fractura osteoporótica (OR = 0,70; IC del 95%: 0,65 a 0,76)<sup>53</sup>. Las diferencias en los bisfosfonatos pueden orientar la elección del tratamiento según el perfil de riesgo del paciente: el alendronato reduce el riesgo de lesiones vertebrales, de cadera y de muñeca; el risedronato puede reducir el riesgo de fracturas no vertebrales; el ácido zoledrónico puede reducir el riesgo de cualquier fractura osteoporótica y fracturas vertebrales, y el ibandronato puede reducir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no fracturas no vertebrales o de cadera<sup>54</sup>.

El tratamiento con bisfosfonatos debe durar entre 3 y 5 años, con evaluación periódica del riesgo de fractura para definir la duración óptima del tratamiento para el paciente. Si persiste el riesgo de fractura del paciente, se debe continuar el tratamiento. Para mujeres consideradas en riesgo bajo a moderado, se debe considerar la suspensión del tratamiento temporal y supervisado<sup>52</sup>.

Los bifosfonatos orales pueden asociarse con efectos adversos como reacciones gastrointestinales, esofagitis y dispepsia. El efecto adverso más frecuente de la aplicación parenteral de ácido zoledrónico es un síndrome similar a la gripe, que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes experimenta principalmente después de la primera dosis. Efectos adversos con menor frecuencia incluyen osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas. En ambos casos su presentación depende de comorbilidades, tiempo y dosis de tratamiento<sup>52</sup>. Como se eliminan por los riñones, se recomienda su uso en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) mayor de 30 ml/min para la administración oral de bisfosfonatos y en pacientes con TFG mayor 35 ml/min para zoledronato. La administración intravenosa rápida puede causar disminución temporal o permanente de la TFG, especialmente en ancianos o pacientes que estén utilizando diuréticos o fármacos potencialmente nefrotóxicos. El uso está contraindicado si hay evidencia de hipersensibilidad o hipocalcemia<sup>30</sup>.

**11.** El denosumab está indicado como alternativa para el tratamiento inicial de la osteoporosis posmenopáusica con un alto riesgo de fractura. El denosumab reduce el riesgo de fractura de cadera (RR = 0,56; IC del 95%: 0,35-0,90), fracturas no vertebrales (RR = 0,80; 95% IC 0,67-0,96) y fracturas vertebrales (RR = 0,32; IC del 95% 0,22-0,45)<sup>55</sup>. Es seguro de usar en pacientes con enfermedades crónicas, enfermedad renal (ERC) en todas las etapas, incluidos los pacientes con TFG  $\leq$  35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En pacientes con ERC estadio I a III, el fármaco ha aumentado la DMO y ha reducido la aparición de fracturas en todos los sitios. En pacientes con ERC en estadio IV, se ha observado un aumento de la DMO en la cadera sin reducción de la tasa de fracturas<sup>52</sup>.

Se ha observado el efecto terapéutico de denosumab temprano durante el tratamiento (después del primer año) y ha permanecido estable hasta 10 años, mostrando una reducción en el riesgo de fractura, un aumento sostenido de la DMO y una baja tasa de fracturas en todos

los sitios, especialmente en la cadera (0-0,61% por año)<sup>30,56</sup>.

No hay datos para un tiempo de tratamiento superior a 10 años, por lo que el riesgo de fractura y la respuesta en la DMO deben ser reevaluados periódicamente para decidir si se continúa la terapia<sup>52</sup>. Debe seguirse la suspensión de denosumab sin demora por la administración de otro agente antirresortivo. Generalmente se recomienda un bisfosfonato oral después del tratamiento con denosumab, debido a la regresión del efecto sobre la DMO al nivel basal a los 12 meses, el progresivo aumento del riesgo de fractura vertebral y el riesgo de fracturas posteriores después de la primera fractura<sup>57</sup>.

Aunque las reacciones adversas al medicamento son poco frecuentes, se ha informado enrojecimiento e infecciones en el sitio de aplicación con el uso de denosumab, así como un bajo riesgo de hipocalcemia ( $\approx 0,05\%$ ) sin aumento significativo en la incidencia de enfermedades sistémicas. No se ha observado infecciones, malignidad o alteraciones esqueléticas en comparación con el placebo<sup>52</sup>. La incidencia de fracturas atípicas y osteonecrosis de la mandíbula es baja y puede estar relacionada con la presencia de factores de riesgo adicionales<sup>56</sup>.

**12.** La teriparatida está indicada para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo alto o muy alto de fractura y osteoporosis con antecedentes de fractura vertebral.

En un metaanálisis en red, la teriparatida redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (RR = 0,62; IC del 95%: 0,47-0,80) y fracturas vertebrales (RR = 0,27; IC del 95%: 0,19-0,38), sin evidencia de un efecto significativo sobre las fracturas de cadera (RR = 0,64; IC del 95%: 0,25-1,68) en comparación con el placebo<sup>55</sup>.

Otro metaanálisis que evaluó su efecto sobre la incidencia de fracturas de cadera y miembros superiores en mujeres y hombres con osteoporosis mostró una reducción en el riesgo de fractura de cadera (OR = 0,44; IC del 95%: 0,22-0,87) después del tratamiento por un promedio de 18 meses, sin evidencia de una reducción en el riesgo de fractura en el miembro superior<sup>58</sup>.

Está indicada para el tratamiento de pacientes con osteoporosis que tienen un riesgo muy alto de fractura, como aquellos con antecedentes de fractura vertebral o fracturas vertebrales múltiples<sup>52</sup> o pacientes que tienen factores de alto riesgo, como los que presentan antecedentes de tratamiento con corticosteroides, aquellos que tienen o tuvieron una nueva fractura durante el tratamiento con agentes antirresortivos, o aquellos en los que los agentes antirresortivos están contraindicados<sup>21,30</sup>.

El tratamiento con teriparatida debe administrarse durante 2 años: la duración para la que se ha obtenido el mayor beneficio observado en términos de aumento de la DMO<sup>59</sup>. En pacientes que reciben tratamiento con teriparatida, se debe considerar un régimen de extensión con un agente antirresortivo para prevenir disminución de la DMO y pérdida de eficacia en la prevención de fracturas<sup>60</sup>.

Se han notificado como reacciones adversas más frecuentes, con frecuencia inferior al 5%, mareos, calambres en las extremidades inferiores, reacciones en el lugar de aplicación y dolor de cabeza. Suelen ser leves y no requieren la suspensión del tratamiento<sup>21</sup>. Puede ocurrir hipercalcemia transitoria leve, aumentos leves del ácido úrico renal y la excreción de calcio. No se han registrado casos de osteosarcoma en asociación con teriparatida en humanos<sup>60</sup>.

**13.** El romosozumab está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con un riesgo muy alto de fractura o múltiples fracturas vertebrales y debe administrarse por un año.

El romosozumab se ha indicado para el tratamiento de osteoporosis grave o de muy alto riesgo y en pacientes que han fracasado en el tratamiento con agentes antirresortivos<sup>52</sup>. Esto se ha considerado como una opción de retratamiento en pacientes que han recibido terapia anabólica con teriparatida o abaloparatida<sup>30</sup>. Comparado con placebo, romosozumab ha demostrado que reduce el riesgo de fractura de cadera (RR = 0,44; IC 95% 0,24-0,79), fracturas no vertebrales (RR = 0,67; IC del 95%: 0,53 a 0,86) y fracturas vertebrales



(RR = 0,33; IC del 95%: 0,22 a 0,49)<sup>55</sup>. Este efecto se mantiene para fracturas vertebrales (HR = 0,27; intervalo de credibilidad del 95% [CrI] 0,13-0,52) y para las fracturas de cadera con romosozumab seguido mediante una terapia de extensión con alendronato (RR = 0,39; 95% CI 0,21-0,72) en análisis posteriores<sup>61</sup>. Para mantener la ganancia en DMO y reducir el riesgo de fractura, el tratamiento con romosozumab puede ir seguido de un régimen de extensión con un agente antirresortivo<sup>52</sup>.

El efecto adverso más común, informado hasta en un 5% de los pacientes, es la infección en el lugar de aplicación<sup>52</sup>. Se observaron diferencias no significativas en la frecuencia de presentación de reacciones adversas en comparación con teriparatida (RR = 1,03; IC del 95%: 0,80-1,34), placebo (RR = 1,00; IC del 95% 0,98 a 1,02) o alendronato (RR = 0,96; IC del 95%: 0,93 a 1,00)<sup>62</sup>. Persiste la incertidumbre en relación con el efecto de romosozumab sobre el riesgo cardiovascular<sup>30,52</sup>. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió una advertencia para su uso en pacientes con riesgo cardiovascular; está contraindicado para pacientes que han tenido un ataque al corazón o un derrame cerebral en el último año y debe suspenderse si el paciente experimenta cualquiera de estos eventos durante el tratamiento<sup>63</sup>.

**14.** Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno están indicados como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo de fractura vertebral o para mujeres posmenopáusicas más jóvenes con riesgo de cáncer de mama.

Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) son una opción para el tratamiento de pacientes con osteoporosis en los que las fracturas vertebrales se consideran de mayor riesgo, como mujeres con baja DMO en la columna o antecedentes de fractura, y pueden ser especialmente útiles en mujeres con menopausia con riesgo de fractura vertebral y cáncer de mama<sup>21</sup>. El riesgo de fractura vertebral disminuye tanto con el uso de raloxifeno (HR = 0,60; IC del 95%: 0,52-0,69) como de bazedoxifeno (HR = 0,61; IC del 95%: 0,48 a 0,77). Su uso es recomendado en mujeres con

osteoporosis que tienen niveles bajos de riesgo de tromboembolismo venoso, alto riesgo de cáncer de mama, o que no sean adecuadas para el tratamiento con otros agentes antirresortivos. Otros efectos adversos que limitan el uso de los SERM son la aparición de calambres en las extremidades inferiores y los sofocos. El uso de raloxifeno se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de mama durante y hasta 5 años después que el tratamiento ha terminado<sup>52</sup>.

**15.** La terapia de reemplazo de estrógenos está indicada como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis u osteopenia en mujeres menores de 60 años, con intensa actividad vasomotora o con síntomas climatéricos y que no tienen ninguna contraindicación.

Los estrógenos son una alternativa de tratamiento para mujeres con osteoporosis que tienen síntomas climatéricos asociados. Los resultados sobre el riesgo de fractura observados con la terapia con estrógenos provienen principalmente de estudios con mujeres que no tenían un alto riesgo de fractura. La reducción del riesgo se ha evidenciado en fracturas vertebrales (HR = 0,66; IC del 95% 0,49 a 0,89), fractura de cadera (HR = 0,71; IC del 95%: 0,52 a 0,98) y fractura no vertebral (HR = 0,79; IC del 95% 0,70-0,90), con un efecto adicional sobre los síntomas climatéricos.

Los efectos adversos potenciales incluyen tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, demencia, cálculos en la vesícula biliar e incontinencia urinaria. Los resultados del estudio de la Iniciativa de la salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés) han demostrado que la mayoría de estos riesgos disminuyen cuando se suspende el tratamiento<sup>30,52</sup>. Durante los primeros 6 años de la menopausia, la terapia con estrógenos se ha asociado con una disminución en la progresión subclínica de enfermedad aterosclerótica. Este resultado no ha sido evidenciado cuando se inicia la terapia en mujeres que han sido posmenopáusicas durante más de 10 años<sup>64</sup>.

**16.** El seguimiento de la osteoporosis posmenopáusica debe basarse en las caracterís-

ticas de cada paciente, incluyendo la evaluación individual del riesgo de fractura y el estado general de salud.

Varias asociaciones científicas coinciden en que reducir el riesgo de fractura es el principal objetivo del tratamiento de la osteoporosis.

Sin embargo, han aceptado en su GPC la dificultad de determinar parámetros universales de vigilancia y respuesta a la terapia<sup>21,30,52,65,66</sup>.

Esta dificultad se debe al hecho de que la osteoporosis es una enfermedad compleja causada por la interacción entre genética, factores metabólicos y ambientales que dependen de las características individuales de cada paciente<sup>67</sup>.

Como seguimiento general para pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, se propone el siguiente plan:

- La frecuencia de seguimiento debe establecerse de acuerdo con el riesgo de fractura y los cambios en el estado de salud de cada paciente.
- En la consulta inicial y el seguimiento, el riesgo de fractura debe evaluarse, y la adopción y el mantenimiento de los hábitos de vida favorables a la salud ósea deben ser enfatizados.
- La aparición de dolor de espalda y disminución de la estatura debe ser monitoreada.
- Para pacientes con osteoporosis con fracturas y aquellos que estén recibiendo tratamiento farmacológico, se podrían realizar chequeos cada 6 meses para evaluación clínica y laboratorio básico. Se pueden solicitar pruebas para evaluar el metabolismo óseo.
- La valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico incluye revisión de la prescripción, verificación de la administración del fármaco y la evaluación de la adherencia.
- La sospecha de fracaso terapéutico o deterioro de la condición inicial del pa-

ciente debe ir seguida de una evaluación de causas secundarias de osteoporosis.

- Dado que el seguimiento de estos pacientes puede durar hasta 30 años de vida para las mujeres posmenopáusicas, se deben considerar tratamientos farmacológicos secuenciales.
- En pacientes con osteopenia u osteoporosis sin fracturas, la monitorización DXA se puede realizar cada 2 a 3 años.
- En pacientes con osteoporosis con fracturas, la monitorización de DXA podría realizarse cada 1 a 3 años.

La densitometría DXA no puede considerarse como el único parámetro de decisión debido al error de medición inherente de la técnica y la variabilidad de la respuesta a la terapia dentro del paciente. Por esta razón, la calibración del equipo siguiendo las directrices de la ISCD es recomendada<sup>34</sup> junto con la comparación de mediciones repetidas de los pacientes, teniendo en cuenta el mínimo cambio significativo de las medidas del equipo y el rumbo de la enfermedad. Una mayor velocidad de modificación en la ganancia de DMO se ha observado con tratamiento farmacológico en comparación con la disminución de la DMO observada en diferentes etapas prepatológicas<sup>59,65</sup>.

Dentro del abordaje de pacientes con osteoporosis, se puede incluir el uso de marcadores de remodelación ósea. Estos son una medida indirecta de la actividad osteoblástica y osteoclástica que proporcionan una estimación de la tasa de remodelación ósea, considerada como un índice dinámico que permite evaluar la respuesta terapéutica a corto plazo<sup>68</sup>. Estos marcadores tienen una relación inversamente proporcional con la DMO; pero dada la baja fuerza de asociación de esta relación, ellos no se consideran una estrategia diagnóstica adecuada. Los marcadores de formación ósea, propéptido N-terminal de tipo I protocolágeno (P1NP) e isómero  $\beta$  de resorción ósea del telopéptido carboxi-terminal de colágeno I ( $\beta$ CTX-1), se han recomendado para identificar pacientes con tasas relativamente altas o bajas

de remodelado óseo y para detectar causas secundarias de la osteoporosis debido a su disponibilidad biológica y validación analítica, especificidad ósea y características que puede facilitar la normalización<sup>69</sup>. Para evaluar la adherencia a bisfosfonatos, se recomienda obtener una medida de P1NP y  $\beta$ CTX-1 antes de iniciar el tratamiento, junto con seguimiento a los 3, 6 y 12 meses<sup>69,70</sup>. La medida de P1NP puede ser útil para evaluar la adherencia a terapias anabólicas y debe realizarse antes de comenzar, con la primera evaluación del primer al tercer mes y luego a los 6 y 12 meses<sup>70</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las pruebas para los marcadores de remodelación ósea pueden ser costosas o no estar disponibles en la mayoría de los países latinoamericanos.

### **Fármacos biosimilares**

Considerando que el tratamiento de la osteoporosis también está sujeto al uso de medicamentos biosimilares y teniendo en cuenta su inclusión en la lista de medicamentos, la existencia de una definición operativa de biosimilares fue investigada en las regulaciones o comunicaciones emitidas por los órganos competentes de cada país.

### **Barreras para la atención médica de la osteoporosis en Latinoamérica**

Las barreras para la atención de enfermedades percibidas por los miembros del panel fueron discutidas durante el proceso de consenso. Reconociendo que no se utilizó una metodología formal para asegurar la representatividad de sus respuestas, basadas en su extensas carreras profesionales, sientan las bases para explorar áreas de mejora dentro del proceso de intervención de la enfermedad.

Las barreras declaradas por el panel han sido previamente admitidas. Otros problemas estructurales previamente reconocidos para la región se han relacionado con la falta de gestión administrativa e integración de las acciones necesarias para implementar enfoques de la osteoporosis en todos los países<sup>8</sup>.

Estos problemas pueden empezar a resolverse con la creación de programas de tratamiento bien articulados dentro de los sistemas de salud de los países, educación sanitaria para pacientes y profesionales de la salud, y la recopilación de información local de epidemiología.

### **Discusión**

FELAEN es una organización sin ánimo de lucro que agrupa asociaciones de endocrinología en América Latina y busca aumentar la visibilidad de la osteoporosis y la generación de políticas públicas para mitigar su impacto<sup>11</sup>. La posición de FELAEN se resume en 16 afirmaciones que pretenden servir como resumen de lo que sugiere la federación como base para programas integrales de tratamiento de la osteoporosis en países de la región.

La revisión de datos epidemiológicos permite establecer variaciones en la incidencia de fracturas en la región latinoamericana no explicadas por las fuentes de error en la captura de casos. Esa variabilidad debe analizarse de forma heterogénea para implementar medidas y estrategias locales para la prevención de fracturas osteoporóticas.

Existe una gran preocupación por las barreras estructurales a la atención de la osteoporosis que surgen de situaciones de carácter político, naturaleza económica y social que conducen a diferencias en la atención de la osteoporosis en América Latina. Tales barreras obstaculizan la atención oportuna de la enfermedad y la consecución del objetivo de reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas y la morbilidad y mortalidad asociadas a ellas.

Se percibe la baja disponibilidad de densitometría ósea como principal barrera diagnóstica. Aún más grave, hay una percepción de debilidad en los protocolos institucionales que pueden conducir a fracturas por fragilidad relacionadas con la osteoporosis que no se reconocen como tales y fallas en la comunicación entre los profesionales que tratan a pacientes con fracturas. La prevención secundaria también se percibe como deficiente.

También existen diferencias en la disponibilidad y la cobertura y disparidades en el acceso a fármacos antiosteoporóticos. Surge una nueva preocupación a partir de la introducción al mercado de fármacos biotecnológicos innovadores como romosozumab, incluido recientemente en las recomendaciones de tratamiento de la ENDO<sup>71</sup> y la AACE/AC CPG<sup>30</sup>, y la llegada de medicamentos biotecnológicos competidores, teniendo en cuenta la aprobación de medicamentos biosimilares de teriparátida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en 2017<sup>72</sup> y la FDA en 2019<sup>73</sup>, así como el lanzamiento de un estudio para determinar la comparabilidad de un biosimilar de denosumab que ha estado en la fase de contratación desde julio de 2019<sup>74</sup>.

Una limitación en el desarrollo de esta declaración de posición es que el panel de expertos estuvo formado únicamente por endocrinólogos, conduciendo a una posible visión de la enfermedad guiada por la experiencia y el contexto en el que estos profesionales hacen su práctica. Esta situación surge de la selección de los expertos solo a través de las asociaciones de endocrinología nacional afiliadas a FELAEN. A pesar de eso, la posición fue desarrollada para dirigirse hacia todos los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de osteoporosis.

Para contribuir a la satisfacción de las necesidades insatisfechas en la osteoporosis, FELEAN hace disponible su posición de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas para toda la comunidad latinoamericana, como un pedido de acciones para frenar la carga de la enfermedad. Para lograr este objetivo, el panel aconseja actualizar la información sobre la enfermedad, fomentar a los profesionales de la salud de la región el hacer uso de los datos clínicos actuales y pedir políticas gubernamentales que tengan el potencial para mejorar la atención médica de la osteoporosis.

Tales acciones incluyen la comisión de estudios para recopilar datos epidemiológicos locales, el desarrollo de contextos específicos CPG, la asignación de recursos guiada por EBM y mejores prácticas clínicas, la implementación de

la detección de programas de diagnóstico precoz y la creación de servicios de enlace de fracturas (FLS, por sus siglas en inglés) para tratar a pacientes con fracturas osteoporóticas y para prevenir fracturas posteriores. Los FLS demostraron reducir las fracturas posteriores en pacientes de Argentina, Brasil, Colombia y México<sup>75</sup>.

Respecto a las diferencias en el enfoque diagnóstico inicial, principalmente debido a la distribución desigual de DXA entre países y entre las divisiones administrativas en algunos países, el panel propone el uso de FRAX<sup>®</sup> para reducir el retraso en el diagnóstico y el inicio de tratamiento.

Por último, esta declaración de posición también está destinada a servir como punto de partida para lograr una menor fragmentación en el viaje del paciente de osteoporosis en América Latina, destacando las prácticas actuales basadas en la evidencia, reconocidas por asociaciones médicas internacionales. Esto también establece la base conceptual para lograr un marco común para tratar pacientes en la región.

Información complementaria: La versión online contiene material complementario disponible en <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00974-x>.

Agradecimientos a Amgen Biotecnológica S. A. S. Colombia. A los doctores Pablo Enrique Fletcher, John Jairo Duque, Rubén Lutfi, Cristina Alonso Rego, Imperia E. Brajkovich, José Napoleón Alvarado, Pedro Pineda y Pablo Augusto Carvalho, y Maricela Vidrio de la junta de FELAEN.

Financiamiento: Este trabajo fue apoyado por AMGEN Biotecnológica S. A. S.

Colombia, que conocía la versión final pero no tuvo participación en el diseño, el desarrollo, los resultados o la discusión de la declaración de posición.

## Conflicto de Intereses

P. N. Rueda ha recibido el apoyo de Lilly para un evento académico y ha sido ponente para Lilly y Sanulac.

A. P. Talero ha asistido a eventos académicos con el apoyo de Amgen y Novo Nordisk y ha recibido honorarios por conferencias de MSD.

M. B. Zanchetta ha sido patrocinado en un evento académico de Amgen; ha sido un orador para Lilly, Takeda y Amgen; y recibió una beca de Ultragenyx.

M. Madeira asistido a eventos académicos con el apoyo de Amgen y Ache y ha recibido becas de investigación de Shire y Alexion.

C. A. Moreira asistió a eventos académicos con el apoyo de Amgen y Ultragenyx y ha recibido becas de investigación y académicas de Ultragenyx.

C. Campusano recibió apoyo para un evento académico y ha recibido honorarios por conferencias de Tecnofarma y anteriormente trabajó como director médico en la Clínica Universidad de Los Andes.

A. M. Orjuela asistió a un evento académico patrocinado por Amgen y ha recibido honorarios por conferencias de Lilly, Amgen y Farma.

S. Cerdas P ha recibido el apoyo de MD Pharma, Janssen Cilag, Asofarma y Pfizer y ha sido ponente para Asofarma y MD Pharma.

M. P. de la Peña Rodríguez ha sido un orador en eventos académicos para Lilly y Amgen y recibió becas de investigación de Lilly.

A. A. Reza asistió a un evento académico con el apoyo de Merck.

C. Velazco asistió a eventos académicos apoyados por Lilly, Grupo Mallen y Asofarma; ha sido ponente de Asofarma, Lilly, y Novartis; y recibió becas de investigación de Novartis y Astellas.

B. Mendoza recibió apoyo para asistir a eventos académicos de Gador y becas de investigación de Urufarma.

L. R. Uzcátegui no tiene nada que declarar.

O. Gómez asistió a eventos académicos con el apoyo de GSK y Roche y consultó para Pharmedlab.

## Referencias

1. Aranco N, Stampini M, Ibarraran P, Medellín N. (2018). Panorama de envejecimiento y dependencia en América Latina y el Caribe.
2. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). (2019). Anuario Estadístico de América Latina y el Caribe, 2018. Santiago.
3. Clark P, Denova-Gutierrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ et al. (2018). FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int.* 29(3):707-15.
4. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR et al. (2009). The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 20(2):275-82.
5. International Osteoporosis Foundation. (2012). Latin America Regional Audit.
6. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, de Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. (2019). Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos.* 14(1):47.
7. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. (2015). Decreto N.º 38/015.
8. Albergaria B-H, Chalem M, Clark P, Messina OD, Pereira RMR, Vidal LF. (2018). Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America—current structure and future directions. *Arch Osteoporos.* 13(1):90.
9. Laurell AC, Giovanella L. (2018). Health policies and systems in Latin America. En: *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health.* Oxford University Press.
10. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK et al. (2019). The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 22(7):638.44.

11. FELAEN (2019) FELAEN – Federación Latinoamericana de Endocrinología [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://felaen.org/inicio/>
12. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica, con Evaluación Económica en el SGSSS Colombiano (2014). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá.
13. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R et al. (2014). Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *Can Med Assoc J*. 186(3):E123-42.
14. Alper BS, Haynes RB. (2016). EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. *Evid Based Med*. 21(4):123-5.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2014). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html#>
16. Grimmer K, Dizon JM, Milanese S, King E, Beaton K, Thorpe O et al. (2014). Efficient clinical evaluation of guideline quality: development and testing of a new tool. *BMC Med Res Methodol*. 14(1):63.
17. Humphrey-Murto S, Varpio L, Gonsalves C, Wood TJ. (2017). Using consensus group methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. *Med Teach*. 39(1):14-9.
18. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, American National Osteoporosis Foundation. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90(1):107-10.
19. European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, National Osteoporosis Foundation, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646-50.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Osteoporosis: Assessing the risk of fragility fracture. 2012.
21. Royal Australian College of General Practitioners, Osteoporosis Australia. Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age, 2<sup>nd</sup> edition. 2017.
22. Naves Díaz M, Bernardino Díaz López J, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollos A, Cannata Andía J. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(17):650-3.
23. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R et al. (2016). The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 27(4):1281-386.
24. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment. *Endocr Pract*. 22(Supplement 4):1-42.
25. Mendoza B, Ronco AL. Estacionalidad de la vitamina D plasmática: su importancia en la clínica y en la salud. *Revista Médica del Uruguay*. 2016;32:80-6.
26. Hoel DG, Berwick M, de Gruijl FR, Holick MF. (2016). The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinology*. 8(1):e1248325.
27. Religi A, Backes C, Chatelan A, Bulliard J-L, Vuilleumier L, Mocozet L et al. (2019). Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 29(6):742-52.
28. Lewiecki EM. Osteoporosis: Clinical Evaluation. En: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, editores. *Endotext*. South Dartmouth: MDTText.com, Inc.; 2000.
29. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. (1994). The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 9(8):1137-41.

30. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A et al. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2020 Update. *Endocr Pract.* 26(5):564-570.
31. Hudec S, Camacho P. (2013). Secondary Causes of Osteoporosis. *Endocr Pract.* 19(1):120-128.
32. Marshall D, Johnell O, Wedel H. (1996). Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 312(7041):1254-9.
33. Dhiman P, Andersen S, Vestergaard P, Masud T, Qureshi N. Does bonemineral density improve the predictive accuracy of fracture risk assessment? A prospective cohort study in Northern Denmark. *BMJ Open.* 2018;8(4): e018898.
34. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2019 ISCD Official Positions Adult [Internet]. 2019 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://iscd.app.box.com/s/5r713cfzvf4gr28q7zdcg2i7169fv86>.
35. Borges JLC, Sousa da Silva M, Ward RJ, Diemer KM, Yeap SS, Lewiecki EM. Repeating Vertebral Fracture Assessment: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):484-8.
36. Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, Deal CL, Alele JD, Olinginski TP et al. (2013). The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Vertebral Fracture Assessment. *J Clin Densitom.* 16(4):482-488.
37. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. (2015). Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* 18(3):309-330.
38. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D et al. (2017). Clinical Utility of Using Lumbar Spine Trabecular Bone Score to Adjust Fracture Probability: The Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res.* 32(7):1568-1574.
39. Adami G, Arioli G, Bianchi G, Brandi ML, Caffarelli C, Cianferotti L et al. (2020). Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year followup study. *Bone.* 134:115297.
40. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, Cianferotti L, Cavalli L, Caffarelli C et al. (2019). Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int.* 30(2):391-402.
41. Greco A, Pisani P, Conversano F, Soloperto G, Renna MD, Muratore M et al. (2017). Ultrasound Fragility Score: An innovative approach for the assessment of bone fragility. *Measurement.* 101:236-242.
42. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, Branco JC, Bruyere O, Cavalli L et al. (2019). Radiofrequency echographic multispectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art—outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Mus. *Aging Clin Exp Res.* 31(10):1375-89.
43. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R et al. (2018). Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet* 391(10122):741-747.
44. Pramyothin P, Holick MF. (2012). Vitamin D supplementation. *Curr Opin Gastroenterol-28(2):139-150.*
45. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA et al. (2012). IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(4):1146-1152.
46. Aguiar Moreira C, dos S. Ferreira C, Madeira M, Carvalho Silva B, Setsuo Maeda S, Cidade Batista M, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/ Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab.* 2020;1-17.
47. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(7):1911-1930.

48. Institute of Medicine, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross A, Taylor C, Yaktine A, editores. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
49. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
50. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M et al. (2018). Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults. *JAMA*. 319(15):1600.
51. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175.
52. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D (2019). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 104(5):1595-622.
53. Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S (2016). Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int*. 27(11):3289-300.
54. DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. T113815, Osteoporosis [Internet]. 2018 [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113815>. Registration and login required.
55. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K et al. (2019). Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 104(5):1623-30.
56. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR et al. (2017). 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 5(7):513-523.
57. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-8.
58. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M (2019). Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 120:1-8.
59. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J et al. (2009). Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS)\*. *J Bone Miner Res*. 24(4):726-736.
60. Chen C-H, Elsalrawy AH, Ish-Shalom S, Lim S-J, Al-Ali NS, Cunha-Borges JL et al. (2019). Study description and baseline characteristics of the population enrolled in a multinational, observational study of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis: the Asia and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS). *Curr Med Res Opin*. 35(6):1041-9.
61. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P et al. (2020). Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 130:115081
62. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q et al. (2018). Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric*. 21(2):189-95.
63. Food and Drugs Administration - FDA. Highlights of prescribing information - Evenity [Internet]. 2019 [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)
64. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J et al. (2016). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 374(13):1221-31.
65. Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S, et al. The



- Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2020.
66. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 30(1):3-44.
  67. Al Anouti F, Taha Z, Shamim S, Khalaf K, Al Kaabi L, Alsafar H. (2019). An insight into the paradigms of osteoporosis: from genetics to biomechanics. *Bone Reports*. 11:100216
  68. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, Inaba M, Imanishi Y, Shiraki M et al. (2019). Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clin Chim Acta*. 498: 101-7.
  69. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyere O, Chapurlat R, Cooper C et al. (2019). Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Adv Ther*. 36(10):2811-24.
  70. Wu C-H, Chang Y-F, Chen C-H, Lewiecki EM, Wuster C, Reid I, et al. Consensus statement on the use of bone turnover markers for short-term monitoring of osteoporosis treatment in the Asia-Pacific Region. *J Clin Densitom*. 2019.
  71. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3).
  72. European Medicines Agency - EMA. Summary of product characteristics-Terrosa. 2017.
  73. Food and Drugs Administration - FDA. Highlights of prescribing information - Bonsity. 2019.
  74. ClinicalTrials.gov. Study Investigating PK, PD, Efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar denosumab (GP2411) in patients with postmenopausal osteoporosis [Internet]. 2019 [citado 4 de junio de 2020]. Disponible en: [https:// clinical caltr ials. gov/ct2/ show/ NCT03 974100](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03974100)
  75. Aziziyeh R, Perlaza JG, Saleem N, Guiang H, Szafranski K, McTavish RK. Benefits of fracture liaison services (FLS) in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ*. 2021;24(1):96-102.

## Menopausia

### Posición del American College of Physicians 2021\*

MELISSA A. MCNEIL, MD, MPH\*\*, SARAH B. MERRIAM, MD, MS VA\*\*\*

El manejo de los síntomas y las condiciones asociadas con la menopausia es un reto. La variedad de síntomas y su naturaleza fluctuante, efecto de la menopausia en diversas condiciones, y la incertidumbre sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos disponibles contribuyen a la confusión. También la demanda de tratamientos no hormonales en cuanto a formulaciones alternativas y rutas de administración de hormonas y medicamentos ha aumentado desde la publicación del Women's Health Initiative (WHI)<sup>1,2</sup>. La importancia de considerar preferencias y valores de la paciente además de sus síntomas y los riesgos para la salud complica aún más el cuidado de las mujeres menopáusicas.

#### ¿Qué es la menopausia?

La menopausia es el cese del ciclo menstrual y el final de los años reproductivos de la mujer. Es un diagnóstico clínico que se define retrospectivamente, 12 meses después el período menstrual final.

El agotamiento progresivo de oocitos, a través de la atresia o la ovulación, conduce al proceso normal de la menopausia. Menstruaciones irregulares marcan la transición menopáusica, que normalmente comienza 4 años antes del último período menstrual<sup>3</sup>. El período menstrual final ocurre a una edad media de 51,4 años<sup>4</sup>. Varios factores genéticos y ambientales,

como edad materna en la menopausia, tabaquismo actual, paridad, y uso de anticonceptivos orales, se han asociado con el inicio de la menopausia<sup>4</sup>. La cirugía, la quimioterapia o la radiación pueden inducir menopausia prematura (antes de los 40 años) o menopausia precoz (inicio antes de los 45 años años).

#### ¿Qué síntomas caracterizan la menopausia?

El momento, la prevalencia, la gravedad, el rango y la duración de los síntomas varían notablemente entre individuos y cultivos<sup>5,6</sup>. Los cambios en el ciclo menstrual son comunes y variados. En el período reproductivo tardío, los cambios hormonales se caracterizan por una disminución en la inhibina sérica y los niveles de hormona antimulleriana y un ligero aumento de la hormona estimulante de los folículos (FSH).

Los niveles de estradiol permanecen sin cambios, pero los niveles de progesterona en fase lútea disminuyen con potencial de fertilidad. Sin embargo los ciclos inicialmente permanecen ovulatorios, pero la fase folicular comienza a acortarse. Así, el primer cambio visto en los ciclos menstruales es una disminución en el intervalo entre ellos. A esto le sigue un alargamiento en el intervalo entre ciclos, que pueden aumentar a 40 o 50 días. Durante este tiempo, los niveles de FSH son altos pero variables y pueden ser normales un mes y anormales el

\* Este artículo fue publicado en Annals.org el 13 de julio de 2021. Esta revisión se centra en el diagnóstico y el tratamiento de la menopausia, destacando opciones de tratamiento hormonal y no hormonal. En particular, el artículo se centra en datos sobre los riesgos y beneficios de la terapia hormonal para ayudar a los médicos a orientar mejor a sus pacientes sobre la toma de decisiones con respecto a la comprensión y el tratamiento de los síntomas de la menopausia.

\*\* University of Pittsburgh. Medical School, Pittsburgh, Pennsylvania

\*\*\* Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania doi:10.7326/AITC202107200

siguiente. Debido a esta variabilidad durante la transición menopáusica, las mediciones de FSH no son recomendadas de forma rutinaria para el diagnóstico<sup>7</sup>.

Las mujeres posteriormente desarrollan ciclos anovulatorios intercalados con ciclos ovulatorios. Los ciclos anovulatorios se caracterizan por sangrado irregular intermitente y que a veces puede ser pesado debido a la prolongada acción de estrógenos sin oposición. Los síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos) son los más comunes durante la menopausia, informados por el 80% de las mujeres menopáusicas. Un sofoco o rubor es la sensación repentina de calor intenso que suele empezar en la cara o el pecho y se extiende por todo el cuerpo, a menudo con sudoración coincidente y palpitations. Los sofocos pueden durar de 2 a 30 minutos. En la noche los sudores son sofocos que ocurren y pueden interrumpir el sueño.

Los síntomas vasomotores típicamente tienen su pico alrededor del período menstrual final y luego disminuyen en prevalencia y severidad. Aunque ellos generalmente se resuelven sin tratamiento, persisten durante una media de 7,4 años, y aproximadamente el 10% de las mujeres tienen molestias persistentes de síntomas vasomotores 7 a 10 años después del último período menstrual<sup>8</sup>. Los síntomas vasomotores se han relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular y pérdida ósea<sup>9,10</sup>.

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) resulta en atrofia vaginal y sequedad y puede llevar a malestar, picazón y coito doloroso (dispareunia). Estudios sugieren que la sequedad vaginal afecta desde un tercio hasta casi la mitad de las mujeres menopáusicas, con síntomas que aumentan durante la posmenopausia tardía<sup>11</sup>.

Las alteraciones del sueño son comunes durante la transición menopáusica<sup>12</sup> y pueden estar relacionadas con sudores y severidad de síntomas vasomotores en la noche<sup>13</sup>. Otros síntomas reportados incluyen trastornos del estado de ánimo (síntomas depresivos, ansiedad,

irritabilidad), alteraciones cognitivas (olvido, dificultad para pensar), síntomas somáticos (dolor de espalda, rigidez o dolor en las articulaciones, cansancio, mialgia), incontinencia urinaria, vértigo, dolor de cabeza, palpitations y disfunción sexual que no está relacionada a la dispareunia<sup>11</sup>. Sin embargo, estos síntomas se consideran atípicos porque no han sido concluyentes en relación con los cambios hormonales de la menopausia.

### **¿Cuáles son las etapas de la transición menopáusica?**

La transición menopáusica se manifiesta como una serie de síntomas complejos que siguen un patrón poco predecible sobre un curso de tiempo variable. El Taller de Envejecimiento Reproductivo —Shaw 10— describe las etapas la menopausia como una serie de distintas fases (tabla 1)<sup>14</sup>. La posmenopausia temprana es el intervalo dentro de los 4 años del período menstrual final, y la posmenopausia tardía es cinco o más años después del período menstrual final. La perimenopausia precoz resulta de ciclos anovulatorios menstruales y se caracteriza por la irregularidad en la duración del ciclo. La perimenopausia tardía está marcada por irregularidad menstrual progresiva y aparición de síntomas vasomotores y termina un año después del período menstrual final. Aunque los patrones de sangrado pueden cambiar durante la perimenopausia, las mujeres permanecen en riesgo de embarazo.

Predecir el período menstrual final es un reto. Investigadores del SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) —un estudio multisitio, longitudinal, epidemiológico diseñado para examinar la salud y la experiencia de vida de una cohorte multiétnica de mujeres de mediana edad de EE. UU.— han desarrollado un algoritmo que utiliza un nivel sérico actual y uno anterior de estradiol y FSH para estimar si una mujer está dentro de 1 a 2 años de su período menstrual final<sup>15</sup>. Los datos sugieren que las mujeres que han tenido al menos 2 meses de amenorrea pueden esperar su último período menstrual dentro de los próximos 5 años<sup>16</sup>.

## ¿Qué otras condiciones deberían considerar los médicos en las pacientes con síntomas vasomotores, irregularidad menstrual o sangrado vaginal anormal?

Aunque los síntomas vasomotores son muy sugerentes, no son específicos para la menopausia. Fogajes y sudores nocturnos también pueden ocurrir con estrés emocional, ataques de pánico, alcohol, ciertos medicamentos (como tamoxifeno; raloxifeno; danazol; agonistas de la liberación de gonadotropinas, como leuprolida, nafarelina y goserelina, e inhibidores de la aromataasa), enfermedad tiroidea, infecciones, síndrome carcinoide, feocromocitoma, mastocitosis sistémica, leucemia y otras enfermedades malignas<sup>17</sup>.

Sin embargo, los síntomas vasomotores sin otros síntomas preocupantes en una mujer sana de edad menopáusica en el contexto de irregularidad menstrual progresiva o amenorrea no suelen requerir una evaluación adicional. Otras condiciones que pueden causar irregularidad menstrual o sangrado vaginal incluyen enfermedad de la tiroides; embarazo; patología vaginal, cervical o endometrial; uso de anticonceptivos hormonales; hiperprolactinemia; tumores virilizantes, y elevados niveles de andrógenos en suero.

Los niveles de hormona estimulante de la tiroides anormal tienen alta prevalencia entre mujeres de mediana edad (9,6% en un estudio<sup>18</sup>) y están asociados con irregularidad menstrual. Sin embargo, las mediciones de hormona estimulante de la tiroides no están indicadas en mujeres con síntomas menopáusicos típicos sin evidencia de enfermedad de la tiroides.

El SGM se diagnostica clínicamente mediante un examen pélvico con un espéculo. En efecto, los hallazgos incluyen pérdida de rugosidad de la vagina, con tejido vaginal fino, brillante o friable.

## Síntomas comunes en mujeres durante la transición menopáusica

Síntomas definitivamente asociados con los cambios hormonales de la menopausia:

- Sofocos
- Sudores nocturnos
- Sequedad vaginal

Síntomas que no están definitivamente relacionados con los cambios hormonales:

- Depresión, ansiedad e irritabilidad
- Trastornos cognitivos
- Dolor de espalda, articulaciones rígidas o dolorosas, mialgia
- Fatiga
- Incontinencia urinaria
- Vértigo
- Dolor de cabeza
- Palpitaciones
- Disfunción sexual

## ¿Cuándo deberían los médicos considerar estudios de laboratorio para confirmar la menopausia?

La menopausia es un diagnóstico clínico que generalmente se hace obteniendo un historial de cambios menstruales y síntomas típicos. Los estudios de laboratorio rara vez son necesarios dada su variabilidad<sup>7</sup>. Sin embargo, en mujeres con problemas menstruales subyacentes (como síndrome ovario poliquístico), histerectomía o historia de ablación endometrial, la medición de los niveles de FSH puede ayudar a confirmar la menopausia y diferenciarla de otras condiciones<sup>14</sup>. Un nivel elevado de FSH (mayor de 30 mUI/ml) es una evidencia objetiva de la menopausia. Los niveles de FSH aumentan gradualmente a lo largo de la transición menopáusica, pero pueden variar mucho durante la perimenopausia. En mujeres prescritas con hormonas exógenas (por ejemplo, anticonceptivos hormonales), los niveles de FSH no son fiables y deberían medirse de 2 a 4 semanas después de suspender los anticonceptivos orales (y reemplazarlos con una forma de anticoncepción alternativa). Aunque los niveles de hormona antimülleriana disminuyen a través de toda la vida reproductiva, no existen datos suficientes para respaldar su uso<sup>19</sup>. Los médicos pueden considerar la realización de pruebas de laboratorio adicionales para excluir causas de disfunción menstrual no relacionadas con la

menopausia en pacientes que carecen de síntomas típicos.

La MENOPAUSIA es un diagnóstico clínico que se define retrospectivamente, 12 meses después del último período menstrual. La transición menopáusica se manifiesta como una serie de complejos de síntomas que siguen un patrón predecible a lo largo de un curso de tiempo variable. Sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal se asocian constantemente con los cambios hormonales de la menopausia. Los estudios de laboratorio rara vez son necesarios para el diagnóstico, pero la medición de los niveles de FSH (niveles sostenidos mayores de 30 mUI/ml) puede confirmar la menopausia y ayudar a diferenciarla de otras condiciones.

### **¿Cuáles el enfoque inicial para el tratamiento?**

El enfoque de tratamiento inicial para una mujer con síntomas de la menopausia es determinar si ella tiene síntomas vasomotores, síntomas de sequedad vaginal, o ambos. La terapia hormonal (TH) es el tratamiento más eficaz para síntomas vasomotores moderados a severos y debe ser considerada como tratamiento de primera línea en la menopausia temprana, asumiendo que no existen contraindicaciones.

Recomendamos un enfoque algorítmico (figura) para determinar si una paciente con síntomas vasomotores es candidata para TH. Si una mujer no está interesada o no es una candidata, varios tratamientos sin TH pueden ser considerados. Para mujeres con SGM solo, tratamientos sin TH (lubricantes y humectantes) se consideran tratamiento de primera línea; los estrógenos vaginales deben reservarse para las pacientes que no responden a tratamientos no TH.

### **¿Qué modificaciones de estilo de vida deberían recomendar los médicos para mujeres con síntomas vasomotores?**

Las modificaciones en el estilo de vida pueden ser un primer paso apropiado a considerar antes del inicio de o en conjunto con terapias

farmacológicas para síntomas vasomotores leves. Los médicos deben explicar a las mujeres que los sofocos son parte del proceso normal de ausencia o disminución de estrógenos. Fumar es asociado constantemente con empeoramiento de los síntomas vasomotores<sup>20,21</sup>, y las mujeres pueden disminuir el número y la gravedad de los síntomas al dejar de fumar o disminuir el tabaquismo.

Aunque el alcohol no se ha asociado con síntomas vasomotores, limitar su consumo es prudente, ya que es un vasodilatador. Algunos estudios han demostrado asociación entre obesidad y síntomas vasomotores<sup>6,21-23</sup>, pero otros no<sup>24,25</sup>. Aunque algunos datos sugieren que la pérdida de peso en sobrepeso o en mujeres obesas puede mejorar los síntomas vasomotores, la evidencia disponible no ha mostrado una reducción consistente de los síntomas vasomotores con el ejercicio<sup>26,27</sup>. Sin embargo, ejercitarse afecta favorablemente al estado de ánimo, la percepción de estrés y la imagen corporal<sup>28</sup>. Pero si los síntomas no se reducen con cambios de estilo de vida, los médicos deben considerar la terapia farmacológica. Una revisión sistemática de 2.014 de ensayos controlados aleatorios (ECA) comparó intervenciones con ejercicios versus otros tratamientos o ningún tratamiento en el manejo de los síntomas vasomotores menopáusicos<sup>29</sup>. Solo un pequeño ensayo que comparó ejercicio con TH sugirió una tendencia que favorece el ejercicio. En tres ensayos que compararon el ejercicio con no tratamiento activo, todos los estudios favorecieron el ejercicio, pero los efectos estimados no fueron significativos. Los autores concluyeron que la evidencia fue insuficiente para sugerir que el ejercicio fue efectivo en reducir los síntomas vasomotores. Se hizo un análisis agrupado de 8 estudios de cohortes, siguiendo de forma prospectiva a 11.986 mujeres, para investigar asociaciones del índice de masa corporal (IMC) y el fumar con el riesgo de síntomas vasomotores<sup>30</sup>. En efecto, un IMC más alto y el tabaquismo más intenso se asociaron con más síntomas vasomotores frecuentes y graves, con una dosis dependiente e interacción entre el tabaquismo y la obesidad (es decir, el efecto adverso de la obesidad fue peor al fumar más paquetes

al año). El riesgo de síntomas vasomotores en quienes dejaron de fumar antes de los 40 años era similar al de las que nunca habían fumado. Aunque un IMC más alto se asoció con mayor riesgo de síntomas vasomotores en mujeres premenopáusicas, se asoció con síntomas reducidos después de la menopausia. Los autores concluyeron que mantener un peso corporal normal antes de la transición menopáusica y dejar de fumar antes de los 40 años podría mitigar el exceso de riesgo de síntomas vasomotores más adelante, en la edad mediana.

### ¿Cuándo deberían considerar los médicos la TH para tratar los síntomas de la menopausia?

Porque el mayor beneficio de la TH es para síntomas vasomotores, la decisión del tratamiento descansa principalmente sobre la severidad de los fogajes y los sudores nocturnos y la preferencia personal. Aproximadamente 15 a 20% de las mujeres tienen síntomas vasomotores moderados a severos que justifican la terapia farmacológica. El estrógeno reduce la gravedad y la frecuencia de

los síntomas vasomotoras en más del 70%, generalmente dentro de un mes<sup>11</sup>. Al tomar decisiones sobre el tratamiento, las mujeres deben equilibrar los beneficios contra los riesgos. Hay algunos riesgos a largo plazo de la TH. El grado de riesgo depende de la dosis, la duración, la vía de administración, el momento de la iniciación, y si se necesita progestágeno. Cuando se asesora a la paciente para TH, los médicos deben presentar riesgos absolutos, haciendo la distinción entre TH combinada y estrógeno solo.

### ¿Cuáles son los efectos adversos de la TH a corto plazo?

Los efectos adversos agudos asociados con terapia de estrógenos más comúnmente reportados son de sensibilidad mamaria y sangrado uterino<sup>31</sup>. Otros efectos adversos incluyen sangrado atípico e hipertrofia endometrial (pero no con uso adecuado de progestágenos), náuseas y vómitos, dolor de cabeza, cambio de peso, mareos, tromboembolismo venoso (TEV) y eventos cardiovasculares, erupción y prurito, colecistitis y efectos hepáticos<sup>32</sup>. Tabla 1.

**Tabla 1.** Preparaciones hormonales seleccionadas para el tratamiento de síntomas vasomotores.

Preparación	Norme genérico	Dosis diaria
<b>Terapia hormonal combinada (para mujeres con útero)</b>		
Oral continuo	CE y MPA	0,625 mg de CE más 2,5 o 5,0 mg de MPA; 0,45 mg de CE más 2,5 mg de MPA; o 0,3 o 0,45 mg de CE más 1,5 mg de MPA
Oral continuo	Estradiol y norgestimato	1 mg de estradiol (días 1-3) 1 mg de estradiol y 0,09 mg de norgestimato (días 4-6)
Secuencial oral	CE y MPA	0,625 mg de CE más 5,0 mg de MPA
Transdérmico continuo	Acetato de 17β-estradiol-noretindrona	1,0 mg de estradiol más 0,5 mg de noretindrona 0,05 mg de estradiol más 0,14 o 0,25 mg de noretindrona (vía de aplicación semanal)
Transdérmico continuo	17b-estradiol-levonorgestrel	0,045 mg de estradiol más 0,015 mg de levonorgestrel (parche aplicado semanalmente)
<b>Estrógenos sin oposición (para mujeres sin útero)</b>		
Oral	CE	0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg
Oral	17β-estradiol	0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg
Transdérmico	17β-estradiol	0,025 mg, 0,05 mg, 0,075 mg, 0,1 mg (el parche se aplica dos veces por semana)
Transdérmico	Parche de estradiol	0,025 mg, 0,0375 mg, 0,05 mg, 0,075 mg, 0,1 mg (parche aplicado semanalmente)

## ¿Cuáles son los riesgos y beneficios a largo plazo de la TH?

Además de las consideraciones a corto plazo, los riesgos y los beneficios a más largo plazo (tabla 3) influyen en las decisiones sobre el tratamiento con TH. Para determinar el balance de riesgos y beneficios de la posmenopausia de la TH en mujeres sanas, el WHI (Womens Health Initiative) asignó al azar a 16.608 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años con un útero intacto al inicio del estudio a estrógenos equinos conjugados (CEE), 0,625 mg/d, más acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/d, en un comprimido oral o a placebo. El ensayo fue terminado temprano, después de una media de 5,2 años de seguimiento, porque los resultados intermedios indicaron que los riesgos de la TH superaron sus beneficios. El exceso absoluto de riesgos por 10.000 personas-año atribuible al estrógeno más progestina fueron 6 eventos cardíacos coronarios más (CHD), 9 accidentes cerebrovasculares más, 9 embolias pulmonares más, 9 casos más de cáncer invasivo de mama; en cuanto a reducciones de riesgo absoluto por 10.000 personas-año hubo 6 casos de cáncer colorrectal menos y 6 fracturas de cadera menos<sup>1,33</sup>. El WHI también asignó al azar 10.739 mujeres sin un útero intacto al estrógeno solo (n = 5.310) o placebo (n = 5.429). El exceso absoluto de riesgos por 10.000 personas-año atribuible a la terapia de estrógeno solo fueron 11 accidentes cerebrovasculares más y 4 embolias pulmonares más, sin aumento de eventos de cardiopatía coronaria o cáncer de mama. Reanálisis posteriores de estos datos han apoyado la «hipótesis de sincronización» (es decir, la TH es más segura y la relación beneficio-riesgo es más favorable en menopáusicas más jóvenes vs. mujeres mayores<sup>34</sup>).

## Mortalidad

Datos a largo plazo del WHI no encontraron ninguna diferencia entre todas las causas de mortalidad, cáncer de mama o mortalidad por cardiopatía coronaria entre usuarias de TH y no usuarias. Dos análisis recientes de 18 y 20 años de

seguimiento de datos del WHI, respectivamente<sup>35,36</sup>, no encontraron diferencias en la mortalidad por todas las causas para terapia de estrógeno más progestina versus placebo o terapia con estrógenos solos versus placebo, proporcionando tranquilidad en cuanto a que en el uso a corto plazo de TH el régimen no aumenta el riesgo de mortalidad general más adelante en la vida.

## Riesgo cardiovascular

El efecto de la TH sobre la cardiopatía coronaria varía dependiendo de cuando se inicie la TH con respecto a la edad o años desde el inicio de la menopausia. Datos de metaanálisis sugieren un riesgo reducido de cardiopatía coronaria en mujeres que inician TH en los 10 años de inicio de la menopausia<sup>33,35</sup>. Sin embargo, no hay ninguna recomendación para TH como prevención primaria o secundaria de la cardiopatía coronaria debida a otros riesgos. El inicio de TH más de 10 años desde la menopausia tiene mayor riesgo potencial de cardiopatía coronaria pero no de mortalidad<sup>37</sup>. Un análisis del 2017 de 18 años de seguimiento de datos de la WHI evaluó los resultados de mortalidad en 27.347 mujeres<sup>35</sup> y no encontraron diferencia en mortalidad debida a la enfermedad cardiovascular (ECV) debido a TH con tasas de muerte por ECV cohorte agrupada del 8,9% en el grupo TH versus 9,0% en el grupo placebo (cociente de riesgo, 1,00 [IC del 95%, 0,92 a 1,08]).

### Riesgo de accidente cerebrovascular y TEV

Datos del programa WHI mostraron mayor riesgo de accidente cerebrovascular y TEV en mujeres tratadas con ambos TH sistémicos con estrógeno solo y TH combinado. El riesgo absoluto más alto fue en mujeres de más de 10 años desde el inicio de la menopausia. No hay evidencia de aumento de riesgo de estas afecciones con terapia de dosis bajas de estrógenos vaginales. Los estudios observacionales han encontrado que las formulaciones de estrógeno transdérmico conllevan un menor riesgo de accidente cerebrovascular y TEV que las formulaciones orales<sup>38</sup>, pero ensayos aleatorios a gran escala de TH transdérmica en relación con los eventos clínicos de ECV no están disponibles.

## Riesgo de cáncer de mama

La evaluación del riesgo de cáncer de mama debe incluirse como parte de la rutina de asesoramiento sobre la menopausia. Los predictores más fuertes de cáncer de mama son la mayor edad, antecedentes familiares de cáncer de mama, edad más joven en menarca, edad avanzada en la menopausia, y haber tenido una biopsia de mama. Es importante observar que mujeres sin útero recibiendo el estrógeno solo no tienen un riesgo aumentado significativo de cáncer de mama. Sin embargo, el uso de la TH combinada aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo diagnosticado a un nivel más avanzado.

Un análisis de 2020 de 20 años de seguimiento de los datos del WHI<sup>36</sup> descubrió que las mujeres asignadas al azar a la TH combinada tenían una incidencia estadística significativamente más alta de cáncer de mama que las asignadas al azar al placebo; hubo 584 casos entre 8.506 mujeres en el grupo TH combinada (tasa anualizada, 0,45%) frente a 447 casos en 8102 usuarios de placebo (tasa anualizada, 0,36%) (índice de riesgo, 1,28 [IC, 1,13 a 1,45]). Sin embargo, no hubo aumento significativo de fallecidas por cáncer de mama. Comparadas estadísticamente con mujeres asignadas al azar a placebo, las asignadas aleatoriamente al estrógeno solo tuvieron una incidencia significativamente menor de cáncer de mama, con 238 casos entre 5.310 mujeres (tasa anualizada, 0,30%) en comparación con 396 casos entre 5.429 usuarias de placebo (tasa anualizada, 0,37%) (relación de riesgo, 0,78 [IC, 0,65 a 0,93]).

Un metaanálisis reciente también mostró que el riesgo de cáncer de mama depende del tipo y la duración de la TH<sup>39</sup>. El aumento del riesgo fue significativo en mujeres con útero recibiendo TH combinada (estrógeno más progestágeno) (razón de riesgo, 1,60 [CI, 1,52 a 1,69]). El riesgo aumentaba con la duración del uso y fue mayor para tumores de receptor de estrógeno positivos. Cinco años de TH comenzado a la edad de 50 años aumentan el riesgo absoluto de cáncer de mama en 1 de cada 50 para el estrógeno combinado con progestágeno diario, 1 de cada 70 para el estrógeno combinado con progestágeno cíclico, y 1 en 200 por estrógeno solo.

## Cognición

Aunque las mujeres a menudo informan dificultades de concentración u olvido durante la menopausia, los datos sobre el efecto de la TH en la cognición son mixtos<sup>40</sup>. En el WHI, la TH fue asociada con un mayor riesgo de demencia en mujeres asignadas al azar a la edad de 65 años o más. Sin embargo, el inicio temprano de la TH en mujeres posmenopáusicas jóvenes con valores cognitivos basales normales no pareció afectar la cognición<sup>40</sup>.

## Densidad ósea y osteoporosis

La TH previene la pérdida ósea y reduce las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas<sup>41-44</sup>. En el WHI, tanto la TH combinada como sola con CEE se asoció con riesgo reducido de fractura de cadera. Sin embargo, el efecto protector fue de corta duración después de la discontinuación del tratamiento.

## ¿Cuáles son las contraindicaciones al uso de TH?

Las contraindicaciones absolutas para TH incluyen embarazo, sangrado vaginal inexplicable, enfermedad hepática activa, ECV aguda o inmovilización, antecedentes de cáncer mama o endometrio, antecedentes de ECV, antecedentes de TEV relacionado con TH, trombosis vascular reciente e hipertrigliceridemia.

Las contraindicaciones relativas de la terapia hormonal incluyen un mayor riesgo de cáncer de mama o ECV, enfermedad de la vesícula biliar activa y migraña con aura.

## Contraindicaciones de la terapia hormonal

### *Contraindicaciones absolutas:*

- El embarazo.
- Sangrado vaginal inexplicable.
- Enfermedad hepática activa.



- Enfermedad cardiovascular aguda.
- Inmovilización.
- Historial de mama o endometrio cáncer.
- Historia de enfermedad de arteria coronaria o accidente cerebrovascular.
- Historia de tromboembolia, enfermedad
- Hipertrigliceridemia (estrógeno oral).

### **Contraindicaciones relativas:**

- Mayor riesgo de cáncer de mama.
- Mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Enfermedad.
- Enfermedad activa de la vesícula biliar
- Hipertrigliceridemia (estrógeno transdérmico).
- Migraña con aura.

### **¿Qué opciones de TH sistémicas son apropiadas para el tratamiento de síntomas vasomotores?**

Una vez que se ha tomado la decisión para iniciar la TH, los médicos deben determinar primero si la TH combinada (estrógeno combinado con un progestina) o terapia de estrógeno sin oposición (estrógeno sin progestina) está justificada. Las mujeres con un útero intacto deben usar TH en combinación para evitar el mayor riesgo de cáncer de endometrio asociado con estrógeno sin oposición. A las mujeres sin útero se puede recetar de forma segura estrógeno solo<sup>11,45</sup>.

La TH combinada o los estrógenos sin oposición son igualmente efectivos en reducir los sofocos. Varios productos de TH para la menopausia están disponibles (tabla 1). La mayoría de los estudios establecen la eficacia y la seguridad de la TH utilizando estradiol o CEE. Los productos de TH están disponibles para diferentes vías de administración (oral, transdérmica, vaginal). Se prefiere el estrógeno transdérmico para algunas mujeres porque es tan eficaz como el estrógeno oral en el tratamiento de los síntomas menopáusicos; preserva la densidad ósea y está asociado con un menor riesgo de TEV y accidente cerebrovascular que el estrógeno oral<sup>38</sup>. Sin embargo, la elección debe depender de los síntomas de la paciente, el perfil riesgo-beneficio

y la preferencia personal. Debido a que el estrógeno oral aumenta la globulina unida a la tiroidea, mujeres tratadas con levotiroxina pueden requerir aumento de la dosificación. Del mismo modo, algunos anticonvulsivos, como carbamazepina y fenitoína, pueden aumentar el aclaramiento hepático de estrógeno, y mujeres tratadas con estos agentes pueden requerir una dosis de estrógeno más alta para controlar los síntomas<sup>46</sup>. Mujeres con baja libido que están siendo tratadas con TH pueden optar por la vía transdérmica sobre preparaciones orales debido a un menor efecto sobre el aumento de globulina transportadora de hormonas sexuales y la disminución de la testosterona libre<sup>47</sup>.

Las mujeres con útero requieren una componente de progestágeno. Los progestágenos se pueden dosificar en un régimen cíclico (por ejemplo, 5 a 10 mg de medroxiprogesterona acetato al día o 200 mg de progesterona micronizada 12 días por mes), que está asociado con hemorragia por deprivación periódica, o un régimen continuo (por ejemplo, 2,5 mg de medroxiprogesterona acetato o 100 a 200 mg de progesterona micronizada diariamente), lo que eventualmente resultará en amenorrea. Si una mujer al principio de la posmenopausia tiene molestias por sangrado irregular de régimen de forma continua, un régimen cíclico debe ser considerado. Los dispositivos intrauterinos de levonorgestrel también se han utilizado fuera de etiqueta para protección del endometrio. La terapia de ciclo largo con el uso de una progestina durante 14 días cada 3 meses no ha estado bien probada para la protección del endometrio, pero se ha propuesto para reducir la exposición de las mamas a las progestinas.

Los datos sobre seguridad y eficacia de los regímenes de TH en dosis más bajas son limitados, pero la evidencia preliminar sugiere que son menos efectivos para reducir los fogajes<sup>48</sup>. Sin embargo, las diferencias en eficacia son pequeñas. La TH en dosis estándar (CEE oral a 0,625 mg/d) reduce la frecuencia de los sofocos<sup>48</sup> en aproximadamente el 94% (frente al 44% con placebo), mientras que las dosis más bajas (0,45 o 0,30 mg/d) reducen los síntomas en un 78%<sup>44</sup>. Los datos sobre diferencias en seguridad entre dosis más bajas de TH y dosifi-

cación más tradicional están limitados. La combinación de anticonceptivos orales de dosis baja es una opción para mujeres premenopáusicas saludables con sofocos que necesitan anticoncepción y no fuman. Para evitar sofocos durante el intervalo de placebo, dosis bajas de estrógeno suplementario pueden ser agregadas o el intervalo de placebo puede ser eliminado.

Compuestas a medida, las hormonas bioidénticas no son más efectivas que preparaciones comercialmente disponibles aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) y no han sido rigurosamente probadas en ECAs. Por preocupaciones sobre impurezas del producto, inconsistencias en las dosis y falta de rigurosa calidad, se ha elevado el control de calidad. Es más, formulaciones bioidénticas aprobadas por la FDA de estradiol y progesterona están disponibles en una amplia gama de dosis<sup>49</sup>.

### **¿Cuánto tiempo deben las pacientes usar TH?**

En general, se debe prescribir TH por el menor tiempo necesario para lograr las metas del tratamiento y en la dosis mínima efectiva. Para mujeres tratadas con TH combinada, y dosis dependiente, el mayor riesgo del cáncer de mama se vuelve clínicamente significativo después de alrededor de 5 años de uso en una mujer de riesgo medio<sup>39</sup>. Como tal, es razonable probar un tratamiento no hormonal (véase la sección sobre drogas y terapias no hormonales) o participar en la toma de decisiones sobre riesgos y beneficios de continuar el tratamiento después de 5 años de uso combinado de TH<sup>50</sup>. En mujeres a las que se les prescribe estrógeno solo como TH sistémica, el riesgo del cáncer de mama es menor y puede ser razonable continuar con TH durante un período más extenso. Es aconsejable participar en la toma de decisiones compartida sobre riesgos y beneficios de la TH después de los 10 años de uso o a la edad de 60 años.

Dado el mayor riesgo de TEV (con estrógeno oral) y accidente cerebrovascular, el uso prolongado de TH para la prevención de enfermedades no se recomienda<sup>50,51</sup>. Con respecto al manejo de los síntomas y la discontinuación exitosa, no

existe consenso sobre parar la TH abruptamente o disminuirla gradualmente. Si la decisión es para suspenderla, la dosis puede ser reducida cada 2 a 4 semanas, hasta que se alcance la dosis más baja. Los tratamientos hormonales pueden ser reemplazados con métodos no hormonales si los síntomas vasomotores persisten.

### **¿Qué es el seguimiento apropiado para mujeres posmenopáusicas tratadas con TH?**

Para las mujeres a las que se les prescribió TH, el primer punto de seguimiento debe ocurrir dentro de las 4 a 6 semanas de inicio del tratamiento para evaluar la eficacia y los efectos adversos. Si los síntomas no se reducen satisfactoriamente, la dosis debe ser ajustada. La TH debe suspenderse en pacientes que no responden a la dosis completa. Las pacientes deben tener un seguimiento regular hasta reevaluar los síntomas menopaúsicos y se debe preguntar sobre sangrado vaginal inesperado y efectos adversos. La duración intensa o prolongada de sangrado vaginal o un cambio en el patrón de sangrado, incluido el sangrado persistente leve o el manchado durante más de 12 meses, deberían ser evaluados con un examen pélvico y examinados para cáncer de endometrio con ecografía transvaginal o biopsia endometrial. Los médicos deben evaluar los factores de riesgo para ECV, osteoporosis y cáncer de mama y promover, de acuerdo a la edad, tamizaje apropiado para la detección del cáncer. Deben monitorizarse los perfiles lipídicos después del inicio de la TH porque los estrógenos orales pueden reducir los niveles del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, pero pueden aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y niveles de triglicéridos.

Para las mujeres a las que se les prescribió TH, el primer punto de seguimiento debe ocurrir dentro de las 4 a 6 semanas de iniciación del tratamiento para evaluar la eficacia y los efectos adversos. Si los síntomas no se reducen satisfactoriamente, la dosis debe ser revisada. La TH debe suspenderse en pacientes que no responden a la dosis completa. Las pacientes deben tener un seguimiento regular hasta

reevaluar los síntomas menopáusicos y se debe preguntar sobre sangrado vaginal inesperado y efectos adversos. Pacientes con duración intensa o prolongada de sangrado vaginal o un cambio en el patrón de sangrado, incluido el persistente sangrado leve o manchado durante más de 12 meses, deberían ser evaluadas con un examen pélvico y examinando el endometrio para cáncer con ecografía transvaginal y biopsia endometrial. Los médicos deben evaluar los factores de riesgo para ECV, osteoporosis y cáncer de mama y promover la edad apropiada para la detección del cáncer.

Deben monitorizarse los perfiles lipídicos después del inicio de la TH porque los estrógenos orales pueden reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, pero aumentan el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y niveles de triglicéridos.

### **¿Qué terapias farmacológicas no TH son eficaces en el tratamiento de síntomas vasomotores?**

Tratamientos farmacológicos sin TH son apropiados para mujeres que tienen contraindicaciones o no quieren TH. Medicamentos con receta, incluyendo clonidina y algunos antidepresivos y anticonvulsivos (por ejemplo, gabapentina), pueden mejorar los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas que no tienen contraindicaciones específicas.

### **ISRS y IRSN**

Datos de alta calidad soportan el uso los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) para el tratamiento de los síntomas vasomotores en la perimenopausia en supervivientes de cáncer de mama<sup>52-54</sup>. Entre el tratamiento sin TH, ISRS y IRSN se consideran tratamientos de primera línea y pueden reducir la carga de síntomas del 25 al 69%<sup>53</sup>. En ensayos cabeza a cabeza se ha comparado directamente la eficacia de los ISRS individuales y los SNRI. Paroxetina, escitalopram, citalopram, venlafaxina y desvenlafaxina

se han investigado en estudios grandes, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo; los datos de eficacia son menos consistentes para sertralina y fluoxetina<sup>53</sup>.

### **Gabapentinoides**

Un metaanálisis de estudios de 2019 con 7 ECAs comparando gabapentina con placebo para síntomas vasomotores mostró una reducción en la frecuencia, la duración y la severidad de los fogajes. Dosis más bajas (900 a 2400 mg) se asociaron con menos efectos adversos<sup>50</sup>. Los médicos pueden recomendar preferentemente gabapentina en mujeres con síntomas vasomotores nocturnos graves dado que la somnolencia es un efecto secundario de este medicamento. Una revisión sistemática de 2020 y un metaanálisis exploraron la eficacia y la seguridad de la gabapentina en pacientes con síntomas vasomotores y encontraron reducciones significativas en frecuencia y gravedad de los sofocos (diferencias medias, 1,62 [IC, 1,98 a 1,26] a las 4 semanas y 2,77 [IC, 4,29 a 1,24] a las 12 semanas)<sup>55</sup>. Solo 2 ensayos incluidos evaluaron la eficacia de la pregabalina, y ambos informaron mejora en los síntomas.

### **Clonidina**

Aunque se ha demostrado que este agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico es más eficaz que el placebo en el tratamiento de los sofocos, su eficacia es menor que la de lo discutido anteriormente. Esto, junto con su perfil de efectos adversos, limita su utilidad.

Para todos los medicamentos que no son TH, el tratamiento debería comenzar con una baja dosis y ser titulado hacia arriba según como sea tolerado, equilibrando el balance entre el alivio de los síntomas y los efectos adversos.

### **¿Qué se sabe sobre la efectividad de la medicina alternativa complementaria (MAC) para tratamiento de los síntomas vasomotores?**

Aunque muchas mujeres recurren a la medicina alternativa complementaria (MAC) para

los síntomas de la menopausia, la evidencia de su la eficacia es limitada<sup>56</sup>. Los estudios tienden a ser pequeños, de corta duración, y realizados en muestras seleccionadas. Falta estandarización del producto; preguntas sobre seguridad e interacciones con otros medicamentos indican que la MAC debe usarse con precaución. Los tratamientos de MAC son botánicos, terapia cognitivo-conductual e hipnosis clínica y están respaldados por evidencia de nivel I como efectivos y conllevan poco riesgo<sup>56</sup>; en contraste, falta evidencia sobre suplementos de venta libre; técnicas de enfriamiento; ejercicio; calibración de oscilaciones neurales; acupuntura; intervenciones quiroprácticas; o técnicas de mente y cuerpo, como respiración acelerada, yoga y reducción del estrés basada en la atención plena.

Aunque algunas mujeres pueden encontrar beneficio en la MAC para los síntomas de la menopausia, el retraso en tratamiento farmacológico convencional para mujeres con síntomas severos no se recomienda.

La revisión Cochrane de 2012<sup>57</sup> examinó 16 ECAs de más de 2000 mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas tratadas con cohosh

negro (dosis diaria media, 40 mg; duración media, 23 semanas) y no encontró ningún efecto significativo sobre frecuencia de los sofocos.

La declaración de posición 2015 de la sociedad de menopausia norteamericana sobre el manejo no hormonal de síntomas vasomotores asociados a la menopausia<sup>56</sup> cita nivel II o menor de evidencia de ser beneficiosas las terapias de venta libre (incluido crinum, dioscorea, dong quai, prímula de la tarde, linaza, lúpulo de ginseng, omega-3, corteza de pino, extracto de polen, puerperia, suplementos vitamínicos y maca), con orientación general de «no recomendar».

Isoflavonas y extractos de soja reciben orientación de «recomendar con precaución», con base en evidencia nivel II. Tabla 2.

### ¿Qué tratamientos no farmacológicos deberían recomendar los médicos para mujeres con síntomas urogenitales?

El SGM ocurre en aproximadamente la mitad de las mujeres posmenopáusicas y es asociado con sequedad vaginal, picazón e irritación; dolor al orinar, y dispareunia<sup>58,59</sup>. Las guías no

**Tabla 2.** Tratamientos no hormonales seleccionados para los síntomas vasomotores.

Tratamiento	Dosis diaria	Contraindicaciones	Perfil de efectos adversos
<b>IRSN / ISRS</b>			
<b>SNRI</b>	Venlafaxina, 37.5-75 mg Desvenlafaxina, 100-150 mg	Síndrome serotoninérgico o neuroléptico previo, uso de inhibidores de la MAO, trastorno convulsivo Precaución en hipertensión no controlada	Sequedad de boca, disminución del apetito, náuseas, estreñimiento.
<b>SNRI</b>	Paroxetina, 7.5-25 mg Escitalopram, 10-20 mg Citalopram, 10-20 mg	Síndrome serotoninérgico o neuroléptico previo, uso de inhibidores de la MAO, hiponatremia no controlada  Precaución con los ISRS (especialmente paraxetina y fluoxetina) en mujeres a las que se les prescribe tamoxifeno	Dolor de cabeza, mareos, náuseas, diarrea, insomnio, somnolencia.
<b>Gabapentinoides</b>			
<b>Gabapentina</b>	900-2400 mg en dosis divididas (aumentar de 100 a 300 mg cada noche antes de acostarse)	Precaución en insuficiencia renal	Mareos, somnolencia, inestabilidad Puede ser útil para los sofocos nocturnos que interrumpen el sueño.
<b>Pregabalina</b>	150-300 mg	Menos estudiado	
<b>Antihipertensivos</b>			
<b>Clonidina</b>	Parche transdérmico de 0,1 mg o comprimido oral de 0,1 mg	-	Insomnio, sequedad de boca, dolor de cabeza, hipotensión.

recomiendan TH como tratamiento de primera línea, para ser utilizado antes de TH local o sistémica<sup>60</sup>. Los hidratantes vaginales usados de 2 a 3 veces por semana son tan efectivos como el estrógeno vaginal en estudios con seguimiento a corto plazo arriba<sup>61</sup>. Para las mujeres que informan dolor durante la actividad sexual, los lubricantes vaginales aplicados solo antes de la relación pueden ser útiles. Regular la actividad sexual también puede mejorar los síntomas, presumiblemente por el aumento en el flujo sanguíneo vaginal<sup>58</sup>. No obstante, la investigación documentó una marcada disminución en varias medidas de funcionamiento sexual después de la menopausia<sup>62,63</sup>, aunque la función sexual en las mujeres es compleja y varía con factores que incluyen la naturaleza de la relación y la cultura y valores de la mujer<sup>64</sup>.

### **¿Qué opciones de TH son apropiadas para el tratamiento del SGM?**

Los estrógenos vaginales deben reservarse para pacientes que no responden a los tratamientos sin TH de primera línea. Estrógenos vaginales en dosis bajas pueden ser recetados como una crema, tableta o anillo.

Contrario a las tabletas vaginales y anillos, las cremas de estrógeno pueden tener cierto grado de absorción sistémica porque la cantidad aplicada puede ser variable. Las preparaciones de dosis bajas de estrógeno vaginal no aumentan el riesgo de cáncer de mama o endometrio si se dosifican según lo prescrito. Sin embargo, los datos de seguridad para estrógeno vaginal en dosis bajas en las supervivientes de cáncer de mama no son robustos; como tal, debe prescribirse en consulta con el oncólogo tratante de la paciente y evitarse en pacientes que usan inhibidores de aromatasa<sup>65</sup>. Se debe advertir a las pacientes que estos productos pueden tardar de varias semanas a un mes para alcanzar su efecto pleno.

Una nueva opción para el SGM es la dehidroepiandrosterona vaginal (DHEA o prasterona). El ospemifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno oral que está aprobado por la FDA para el tratamiento de atrofia y

dispareunia vaginal moderada a severa en mujeres posmenopáusicas. Es recomendado para atrofia vulvovaginal sintomática que no es aliviada con humectantes vaginales y lubricantes y en mujeres que prefieren no usar un producto vaginal.

Se debe asesorar a las pacientes acerca de que este tratamiento requiere dosificación a diario y conlleva el riesgo de efectos adversos, como sofocos y tromboembolismo.

### **¿Qué tratamiento no farmacológico deberían recomendar los médicos para mujeres con menopausia relacionada con trastorno psicológico?**

Aunque el estrés psicológico, incluyendo depresión, ansiedad e irritabilidad, es relativamente común entre las mujeres en edad de la menopausia, no parece estar directamente relacionado con la menopausia<sup>11</sup>. Asesoramiento y psicoterapia son enfoques apropiados, no farmacológicos, con muchos ECA que documentan su eficacia<sup>66</sup>. Otras terapias no farmacológicas dirigidas a la mejora de los síntomas psicológicos incluyen ejercicio, relajación muscular progresiva, técnicas de respiración y relajación, educación para la reducción del estrés, y educación sobre los cambios en la menopausia. Con la excepción del ejercicio, estos tratamientos no han sido consistentemente eficaces en ensayos clínicos. Del mismo modo, la evidencia es limitada sobre la eficacia de las terapias con hierbas, acupuntura, y otras terapias alternativas en el tratamiento de la angustia psicológica en mujeres menopáusicas.

## **Resumen clínico**

### **Tratamiento**

La TH es el estándar de oro para el tratamiento de los síntomas vasomotores y tiene un perfil de riesgo-beneficio complejo que es más favorable para las mujeres más jóvenes que inician el tratamiento al principio de la menopausia. En general, se debe prescribir TH durante el menor

tiempo necesario para lograr los objetivos del tratamiento y con la dosis efectiva más baja. Para las mujeres que no son candidatas o rechazan la TH, los tratamientos no hormonales (como antidepresivos y gabapentina) son moderadamente eficaces en el tratamiento de los síntomas vasomotores. Se recomienda un enfoque algorítmico para determinar la administración de TH. Las intervenciones no farmacológicas (como humectantes y lubricantes vaginales) son apropiadas antes del inicio de la terapia con estrógenos vaginales en dosis bajas para los síntomas genitourinarios de la menopausia.

## Referencias

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33. [PMID: 12117397]
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004;291:47-53. [PMID: 14709575]
- McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*. 1996;23:137-45. [PMID: 8735352]
- Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*. 2001;153:865-74. [PMID:11323317]
- Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med*. 2001;52:345-56. [PMID: 11330770]
- Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to Symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol*. 2000;152:463-73. [PMID: 10981461]
- Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertil Steril*. 2005;83:383-92. [PMID: 15705379]
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175:531-9. [PMID: 25686030] .
- Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:524-34. [PMID: 25522264]
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:898.e1-898. e16. [PMID: 32585222]
- Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment no. 120. AHRQ Publication no. 05-E016-2. Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, Trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:14-24. [PMID: 16414323]
- Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:772-80. [PMID: 8456878]
- Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001;4:267-72. [PMID: 11770182]
- Santoro N, Brockwell S, Johnston J, et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2007;14:415-24. [PMID: 17303963]
- Taffe JR, Cain KC, Mitchell ES, et al. "Persistence" improves the 60-day amenorrhea marker of entry to latestage menopausal transition for women aged 40 to 44 years. *Menopause*. 2010;17:191-3. [PMID: 19713872]
- Wilkin JK. Flushing reactions: consequences and mechanisms. *Ann Intern Med*. 1981;95:468-76. [PMID: 6169300]
- Sowers M, Luborsky J, Perdue C, et al; SWAN. Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at

- the mid-life: SWAN. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:340-7. [PMID: 12608940]
19. ACOG committee opinion no. 773 summary: the use of antimüllerian hormone in women not seeking fertility care. *Obstet Gynecol*. 2019;133:840-1. [PMID:30913192]
  20. Gold EB, Block G, Crawford S, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to Vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004;159:1189-99. [PMID: 15191936]
  21. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health*. 2006;96:1226-35. [PMID: 16735636]
  22. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2008;167:78-85. [PMID: 17881385]
  23. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*. 2008;15: 429-34. [PMID:18204407]
  24. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1994;84:29-34. [PMID: 8008318]
  25. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause*. 2000;7:297-309. [PMID: 10993029]
  26. Huang AJ, Subak LL, Wing R, et al; Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Investigators. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med*. 2010;170:1161-7. [PMID: 20625026]
  27. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, et al. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause*. 2015;22:59-65. [PMID: 24977456]
  28. Col NF, Guthrie JR, Politi M, et al. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause*. 2009;16:453-7. [PMID: 19188852]
  29. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD006108. [PMID: 25431132]
  30. Anderson DJ, Chung HF, Seib CA, et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:478. e1-478.e17. [PMID: 31705884]
  31. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD002978. [PMID: 15495039]
  32. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291: 1610-20.
  33. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77. [PMID: 17405972]
  34. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management —getting clinical care back on track. *N Engl J Med*. 2016;374:803-6. [PMID: 26962899]
  35. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318:927-38. [PMID: 28898378]
  36. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. 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;324:369-80. [PMID: 32721007]
  37. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD002229. [PMID: 25754617]
  38. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. [PMID: 30626577]
  39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of

- menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394:1159-68. [PMID: 31474332]
40. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras AA, et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:224-43. [PMID: 27543884]
  41. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285:2891-7. [PMID: 11401611]
  42. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1729-38. [PMID: 14519707]
  43. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1987;317:1169-74. [PMID: 3657888]
  44. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1995;122:9-16. [PMID: 7985914]
  45. Wren BG, Champion SM, Willetts K, et al. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause*. 2003;10:13-8. [PMID: 12544672]
  46. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, et al. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA*. 1986;256:238-40. [PMID: 3723710]
  47. Taylor HS, Tal A, Pal L, et al. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause: ancillary study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med*. 2017;177:1471-9. [PMID: 28846767]
  48. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001;75:1065-79. [PMID: 11384629]
  49. Pinkerton JV, Faubion SS, Kaunitz AM, et al. The National Academies of Science, Engineering, and Medicine (NASEM) report on compounded bioidentical hormone therapy [Editorial]. *Menopause*. 2020;27:1199-201. [PMID: 33110032]
  50. 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. [PMID: 28650869]
  51. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al; US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;318:2224-33. [PMID: 29234814]
  52. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD004923. [PMID: 20824841]
  53. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med*. 2014;29:204-13. [PMID: 23888328]
  54. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2009;27:2831-7. [PMID:19332723]
  55. Shan D, Zou L, Liu X, et al. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:564-579.e12. [PMID: 31870736]
  56. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22:1155-72. [PMID: 26382310]
  57. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD007244. [PMID: 2972105]
  58. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. The



- detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;88:222-8. [PMID:15779109]
59. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal trophism is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15:661-6. [PMID: 18698279]
  60. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27:976-92.[PMID: 32852449]
  61. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:681-90.[PMID: 29554173]
  62. Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K. The menopause and sexual functioning: a review of the population- based studies. *Annu Rev Sex Res*. 2003;14:64-82. [PMID: 15287158]
  63. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, et al. Sexuality. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:59-63. [PMID: 16414328]
  64. Avis NE, Zhao X, Johannes CB, et al. Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2005;12:385-98. [PMID: 16037753]
  65. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, et al. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3647-61. [PMID: 28934376]
  66. Rowland N, Bower P, Mellor C, et al. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD001025. [PMID: 1686973]
  67. Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. Menopausal hormone therapy. *JAMA*. 2019;321:2458-9. [PMID: 31145419]
  68. ACOG practice bulletin no. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123:202-16. [PMID: 24463691]
  69. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel , et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100: 3975-4011. [PMID: 26444994]

## Riesgo de fracturas posteriores en mujeres posmenopáusicas después de fracturas no traumáticas frente a fracturas traumáticas

---

CAROLYN J. CRANDALL, MD, MS; JOSEPH C. LARSON, MS; ANDREA Z. LACROIX, PHD; JOHN A. ROBBINS, MD, MHS; JEAN WACTAWSKI-WENDE, PHD; KAREN C. JOHNSON, MD, MPH; MARYAM SATTARI, MD, MS; KATIE L. STONE, PHD; JULIE C. WEITLAUF, PHD; TANYA R. GURE, MD; JANE A. CAULEY, DRPH

JAMA Intern Med. 2021;181(8):1055-1063. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2617. Junio 7, 2021

### Puntos clave

**Pregunta:** ¿Cuál es el riesgo de fractura posterior a fracturas traumáticas frente a fracturas no traumáticas entre las mujeres posmenopáusicas?

**Hallazgos:** En este gran estudio de cohorte prospectivo de 66.874 mujeres posmenopáusicas, el riesgo de fractura futura después de una fractura traumática inicial fue similar al de una fractura no traumática.

**Significado:** La evaluación clínica de la osteoporosis de las mujeres posmenopáusicas debe incluir tanto las fracturas de traumatismo alto como las de traumatismo leve.

### Resumen

**Importancia.** La carga de fracturas entre las mujeres posmenopáusicas es alta. Aunque las fracturas no traumáticas son importantes factores de riesgo de fracturas futuras, las guías clínicas actuales no abordan las fracturas traumáticas.

**Objetivo.** Determinar cómo varía el riesgo de fracturas futuras según sea una fractura inicial traumática o no traumática.

**Diseño, entorno y participantes.** Realizamos un estudio observacional prospectivo uti-

lizando datos del Women's Health Initiative Study, WHI (inscripción, septiembre de 1994-diciembre de 1998; análisis de datos, septiembre de 2020 a marzo de 2021), que inscribió a mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años al inicio de la investigación en 40 centros clínicos de EE. UU. Los ensayos clínicos del WHI y el subestudio de densidad ósea de WHI, realizados en 3 de los centros clínicos, pidieron a las participantes que informaran los mecanismos incidentes de fracturas. De 75.335 participantes, la información sobre la fractura incidente y las covariables estuvo disponible para 66.874 (88,8%), que componían la muestra analítica de este estudio. El seguimiento medio (DE) fue de 8,1 (1,6) años.

**Intervenciones.** Ninguna.

**Principales resultados y medidas.** Las fracturas clínicas incidentes se autoinformaron al menos una vez al año y se confirmaron mediante registros médicos. Las participantes informaron que el mecanismo de la fractura incidente era traumático o no traumático.

**Resultados.** Entre las 66.874 participantes de la muestra analítica (edad media [DE], 63,1[7,0] años y 65,3 [7,2] años entre las mujeres sin y con fractura clínica, respectivamente), 7.142 (10,7%) experimentaron una fractura incidente durante el período de seguimiento del estudio. El índice de riesgo ajustado (HRa) de la

fractura posterior después de la fractura inicial fue de 1,49 (IC del 95%, 1,38-1,61). Entre las mujeres cuya fractura inicial fue traumática, la asociación entre la fractura inicial y la fractura posterior aumentó significativamente (HRa, 1,25; IC del 95%, 1,06-1,48). Entre las mujeres cuya fractura inicial no fue traumática, la asociación entre la fractura inicial y la fractura posterior también aumentó (HRa, 1,52; IC del 95%, 1,37-1,68). Los intervalos de confianza para las asociaciones entre la fractura inicial y la fractura posterior se superpusieron para los

estratos de fractura inicial traumática y no traumática.

**Conclusiones y relevancia.** En este estudio de cohorte, entre las mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años, la fractura se asoció con un mayor riesgo de fractura posterior independientemente de si la fractura fue traumática o no traumática. Estos hallazgos sugieren que la evaluación clínica de la osteoporosis debe incluir tanto las fracturas de traumatismo alto como las fracturas de bajo traumatismo.