

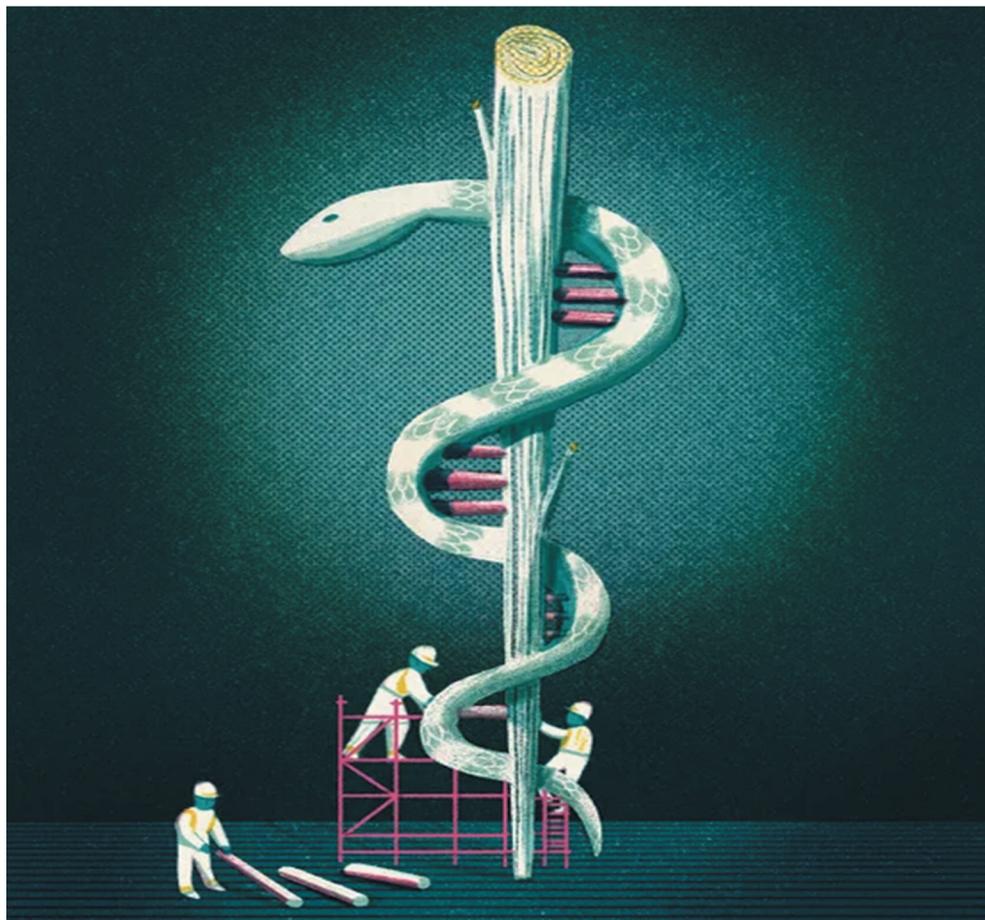


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 27 núm. 3

JULIO-SEPTIEMBRE 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. 3 - 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 (2017-2019)**

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

**Capítulo de Antioquia (2018-2020)**

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 2016 - 2018**

**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  
César 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 - Vicepresidente  
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  
Martín Bernardo Mejía Carreño - Vocal  
Rocío Guarín Serrano, MD - Vocal

**Capítulo Valle del Cauca**

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

**Armada digital**

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

# Revista Colombiana de Menopausia

## Indicaciones a los autores

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

---

# CONTENIDO

---

## EDITORIAL

### **La terapia génica parece que ahora sí arranca**

Gustavo Gómez Tabares

5

---

## ENDOCRINOLOGÍA REPRODUCTIVA

### **Resistencia a la insulina**

Yuri Vanessa Cerón Martínez, Gustavo Gómez Tabares

7

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### **Terapia hormonal en los años posmenopáusicos: considerando beneficios y riesgos en la práctica clínica. I**

Andrea R. Genazzani, Patrizia Monteleone, Andrea Giannini, y Tommaso Simoncini

25

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### **Recomendaciones de consenso mundial sobre la menopausia en el lugar de trabajo: declaración de posición de la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS)**

Margaret Rees, Johannes Bitzer, Antonio Cano, Iuliana Ceasu, Peter Chedraui, Fatih Durmusoglu, Risto Erkkola, Marije Geukes, Alan Godfrey, Dimitrios G. Goulis, Amanda Griffiths, Claire Hardy, Martha Hickey, Angelica Lind'en Hirschberg, Myra Hunter, Ludwig Kiesel, Gavin Jack, Patrice Lopes, Gita Mishra, Henk Oosterhof, Amos Pines, Kathleen Riach, Chrisandra Shufelt, Mick van Trotsenburg, Rachel Weiss, Irene Lambrinoudaki

57

---

## XIV CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA - Resúmenes de conferencias

### **Salud cardiovascular**

#### **Enfermedad cardiovascular en la mujer menopáusica: ¿Cuándo comenzar la terapia hormonal?**

Néstor Siseles, María Alejandra Schüle

68

#### **¿Es deletérea la THM para la salud cardiovascular?**

Luis Hernández Guzmán

71

#### **Anticoncepción hormonal en la perimenopausia**

Néstor Osvaldo Siseles, María Alejandra Schüle

73

---

### Foto de portada:

*Crédito: Luisa Jung*

La terapia génica ha recorrido un largo camino desde sus primeros ensayos de prueba de concepto en humanos en la década de 1990. El enfoque, que implica reparar o reemplazar un gen que causa una enfermedad o cambiar su actividad, ha registrado algunos éxitos notables y algunos pasos en falso devastadores. Por: Lauren Gravitz | Edición de noviembre de 2021 de Scientific American.

## LA TERAPIA GÉNICA PARECE QUE AHORA SÍ ARRANCA

**E**l concepto de terapia génica se refiere a manipular el gen ya sea reparándolo o reemplazándolo si está dañado, activándolo o suprimiéndolo a través de la terapia de metilación de una fracción de DNA –gen– y esta se ha extendido a cambio y reparación de un grupo de nucleótidos específicos del ADN sin necesidad de intervenir el gen en su totalidad.

La terapia génica ha recorrido un trayecto escabroso pero rápido desde sus primeros experimentos de prueba de concepto en la década de 1990. El enfoque ha registrado algunos éxitos notables y algunos pasos en falso devastadores. En la última década, esos altibajos extremos se han estabilizado y ahora la terapia génica, en una variedad de formas, ha comenzado a avanzar a un ritmo rápido.

Las innovaciones que han hecho avanzar el tema son estas: a) cómo el campo se ha movido más allá de sus primeros fracasos y ha crecido hasta abarcar una visión cada vez más amplia de lo que es la medicina genómica y lo que puede lograr; b) cómo los investigadores están encontrando formas de minimizar el riesgo de efectos secundarios graves que plagaron los primeros años de la disciplina; c) cuatro historias de éxito que demuestran cómo la terapia génica está comenzando a desarrollar su potencial y que ofrecen una idea de lo que está por venir.

Hoy en día, el campo incluye no solo cambios directos y permanentes en el ADN de una célula, sino también cambios transitorios en la forma en que los genes se traducen en proteínas. Los investigadores han informado ahora de una serie de historias de éxito: han aliviado algunos casos de ceguera, curado cánceres, han abordado la causa subyacente de la anemia de células falciformes y han comenzado a tratar trastornos congénitos, como la atrofia muscular espinal, que de otro modo podrían ser letales.

En esta prometedora tecnología uno de los pasos más importante es como llevar la carga genética dentro de un grupo de células específicas a reparar y uno de los avances es una gama de nuevos vectores virales, diseñados para incorporar su carga genética de manera más segura y eficiente en el genoma, así como la rápida adopción y desarrollo de otras herramientas, como la técnica ganadora del Premio Nobel conocida como CRISPR.

Sin embargo, a pesar de los avances recientes, la terapia génica se enfrenta a numerosos obstáculos en el camino hacia un uso clínico más amplio; el principal de ellos es cómo apuntar a tejidos específicos sin desencadenar una respuesta inmunitaria. Los desafíos más amplios y a largo plazo incluyen mejorar tanto la eficiencia como el costo de fabricación: los tratamientos de terapia génica en los EE. UU. actualmente promedian más de \$ 400,000 por dosis. Sin embargo, con tanto potencial y tantos pacientes que necesitan nuevas soluciones, la terapia génica seguirá creciendo tanto en prominencia como en potencial.

Los enfoques actuales de la terapia génica son costosos y no están fácilmente disponibles, aspectos ambos que limitan su posible alcance. Resolver estos problemas puede ser el próximo gran desafío del campo.

En un próximo editorial nos enfocaremos en dar a conocer las técnicas y métodos de transporte del material genético a las células blanco y tejidos específicos sin generar respuestas sistémicas y en órganos pequeños como el ojo humano.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor Jefe  
Revista Colombiana de Menopausia

## **Referencia**

La definición de la terapia génica ha cambiado. Scientific American. Edición de noviembre de 2021.

# Resistencia a la insulina

---

YURI VANESSA CERÓN MARTÍNEZ<sup>1</sup>, GUSTAVO GÓMEZ TABARES<sup>2</sup>

## Resumen

La resistencia a la insulina es una condición patológica donde hay una respuesta disminuida a la insulina lo que lleva a que los tejidos diana no eliminen la glucosa adecuadamente, inhiban la lipólisis, estimulen la síntesis de glucógeno e inhiban la producción de glucosa hepática. Los tres sitios principales de resistencia a la insulina son el músculo, el hígado y el tejido adiposo.

La presentación clínica de la resistencia a la insulina es variable y depende del subconjunto de resistencia a la insulina presente, la duración de la afección, el nivel de función de las células beta y la propensión del individuo a las enfermedades secundarias debido a la resistencia a la insulina.

El tratamiento está representado en las intervenciones en el estilo de vida con intervención dietética, actividad física y si bien no hay medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la resistencia a la insulina, los enfoques generales incluyen: metformina, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de SGLT2, tiazolinedionas, inhibidores de la DPP-4, terapias con insulina además intervención quirúrgica para personas calificadas con obesidad.

**Palabras clave:** resistencia a la insulina, glucosa, lipólisis, síntesis de glucógeno, metformina, agonistas del receptor de GLP-1, intervención quirúrgica.

## Abstract

Insulin resistance is a pathological condition in which the body experiences a decreased response to insulin. That, in turn, leads to the target tissues not being able to eliminate glucose adequately, inhibiting lipolysis, stimulating glycogen synthesis, and inhibiting hepatic glucose production. The three main sites of insulin resistance are the muscle, liver, and adipose tissue.

The clinical presentation of insulin resistance is variable and depends on the subset of insulin resistance present, the duration of the condition, the level of beta cell function, and the individual's propensity for secondary diseases due to resistance to insulin.

Treatment is represented in lifestyle interventions through dietary intervention and physical activity. While there are no FDA-approved drugs for the treatment of insulin resistance, general treatments include: metformin, GLP receptor agonists -1, SGLT2 inhibitors, thiazolinediones, DPP-4 inhibitors, insulin therapies, as well as surgical intervention for qualified obese patients.

**Key words:** insulin resistance, glucose, lipolysis, glycogen synthesis, metformin, GLP-1 receptor agonists, surgery.

---

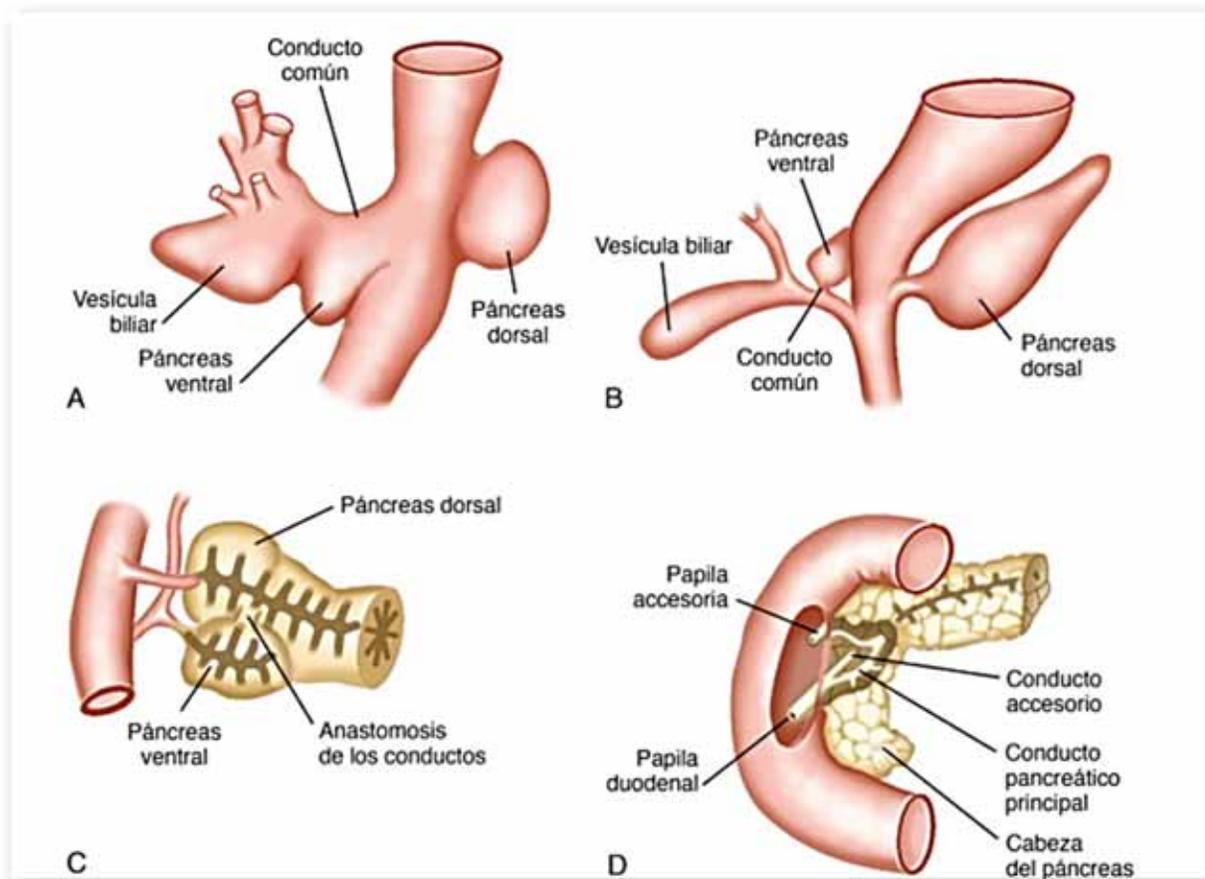
1. Residente Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre- Seccional Cali - Colombia. Médico y cirujano, Universidad Libre - Cali - Colombia.  
2. Ginecólogo endocrinólogo. Profesor titular. y distinguido U. del Valle. J. Profesor de cátedra U. del Valle y U. Libre Cali - Colombia.

El páncreas se deriva de dos brotes, dorsal y ventral, que surgen del endodermo distal del intestino proximal y contiene una combinación distintiva de linajes celulares. El tejido exocrino comprende células acinares que secretan jugo digestivo y un sistema de conductos por el cual el líquido drena al intestino. La parte endocrina está dispuesta como pequeños islotes de Langerhans, que contienen distintos tipos de células que secretan hormonas en la circulación: células  $\alpha$ , glucagón; células  $\beta$ , insulina; células  $\delta$ , somatostatina; células  $\epsilon$ , grelina, y células  $\gamma$ , polipéptido pancreático.<sup>1,2</sup>

La formación del páncreas humano inicia a los 26 días de gestación con la formación del brote dorsal, seguida por la aparición de dos brotes ventrales a los 30 días. La yema ventral

izquierda retrocede de manera gradual y la yema ventral derecha migra hacia atrás fusionándose con la yema dorsal en la rotación intestinal entre las 6 y 7 semanas de gestación. El páncreas dorsal da lugar a la mayor parte del páncreas: la parte superior de la cabeza, el istmo, el cuerpo y la cola mientras que la yema ventral derecha da lugar a la parte inferior de la cabeza del páncreas (ver figura 1).<sup>1,2</sup>

Comenzando desde el día 45 hasta el día 47 de gestación, el epitelio pancreático experimenta crecimiento activo y una morfogenia ramificada para dar lugar a células endocrinas y acinares bajo influencia de señales de acción local y activación de factores de transcripción específicos del linaje. Durante este proceso, el epitelio pancreático se incrusta en el mesénquima



**Figura 1.** Etapas del desarrollo embrionario del páncreas. **A.** Aproximadamente a las 4 semanas de gestación se forman las yemas dorsal y ventral desde el duodeno. **B.** Hacia las 6 semanas, el páncreas ventral se extiende hacia el páncreas dorsal, de mayor tamaño. **C.** Alrededor de las 7 semanas, se produce la fusión de los páncreas dorsal y ventral y comienza la anastomosis de los conductillos. **D.** En el nacimiento, el páncreas es un órgano único y la anastomosis de los conductillos es completa.<sup>2</sup>

suelto y está rodeado por un mesénquima peri pancreático denso. Aproximadamente en las semanas 7-8, el epitelio comienza a ramificarse y a formar un patrón lobular.<sup>1</sup>

Las primeras células endocrinas que aparecen expresan insulina en la semana 7,5, seguido por la aparición de células que expresan glucagón y somatostatina en la semana 8 y células que expresan polipéptido pancreático y grelina en la semana 9. La proliferación y la diferenciación de células  $\beta$  en curso dependen de la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 2 (*IGF2*). La formación de islotes comienza en la semana 12 y su volumen aumenta aproximadamente de un 4 a un 13% del tejido pancreático total a término.<sup>1</sup>

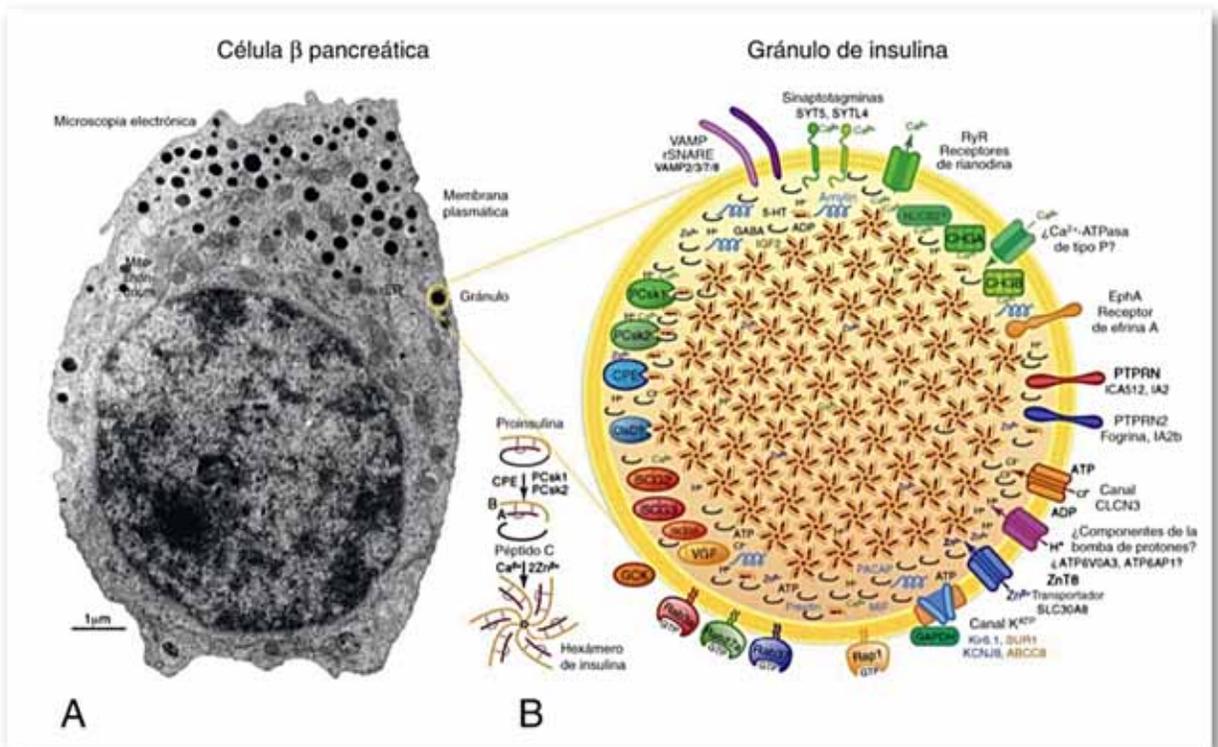
La cinética de la insulina neonatal y la sensibilidad de los órganos terminales a la insulina se establecen durante el tercer trimestre como preparación para el metabolismo del combustible extrauterino. El entorno materno y el genoma fetal parecen influir en el número y/o función de las células  $\beta$  pancreáticas en los primeros años de vida, con implicaciones de por vida.<sup>1</sup>

El páncreas endocrino posee una gran reserva funcional. En el citoplasma de las células  $\beta$ , la insulina está empaquetada en 5.000 a 8.000 gránulos secretores distribuidos espacialmente en poblaciones de distintas edades y cada gránulo contiene un núcleo con alta densidad de electrones compuesto por cristales estrechamente empaquetados de hexámeros de insulina estabilizados por un ion calcio y dos iones zinc. Los gránulos no son solo depósitos de suministro, sino estructuras dinámicas que contienen un gran número de proteínas, pequeñas moléculas y iones en la luz, así como varias proteínas transmembrana, canales y proteínas asociadas a la membrana. La reposición y tráfico de gránulos es un proceso altamente regulado en el que intervienen las relaciones con el citoesqueleto, la degradación de insulina intracelular, la movilidad, el empalme y la fusión con la membrana plasmática. Funcionalmente, como respuesta a la estimulación de glucosa *in vitro* aguda, se secreta solo una pequeña fracción (muy inferior al 1%) de insulina en gránulos con una semivida inferior a 5 días,

donde la degradación intracelular comienza ya en unos 3 días, y los gránulos más jóvenes existen en menor cantidad, pero poseen más movilidad que los antiguos, aun cuando procedan de la profundidad del citoplasma y, por tanto, forman una reserva fácil de liberar (figura 2).<sup>3</sup>

La insulina es una hormona peptídica endocrina conformada por 51 aminoácidos con un peso molecular de 5808, compuesto por una cadena  $\alpha$  y una  $\beta$ , unidas entre sí como un dímero por dos puentes disulfuro con un tercer puente dentro de la cadena  $\alpha$  que se une a los receptores unidos a la membrana plasmática en las células diana para orquestar una respuesta anabólica integrada a la disponibilidad de nutrientes. Esta hormona se produce en las células beta de los islotes pancreáticos como proinsulina, luego se convierte en proinsulina mediante la escisión de su péptido N-terminal por enzimas microsomales y luego se almacena en cristales unidos a zinc en gránulos secretores después de ser empaquetada por el aparato de Golgi. La insulina madura es generada por proteasas que residen en las mismas vesículas de almacenamiento junto con la proinsulina. Por lo tanto, los gránulos secretores unidos a la membrana celular están preparados para la exocitosis de insulina en respuesta a un estímulo circulatorio.<sup>4,5</sup>

La liberación de insulina es estimulada principalmente por la entrada de glucosa en las células beta hepáticas a través de la difusión facilitada por GLUT-2. Dentro de las células beta, la glucosa se fosforila a G6P por la actividad de la glucoquinasa, que se considera el «sensor de glucosa», ya que controla la tasa de retención de glucosa en las células beta que, a su vez, controla la tasa de liberación de insulina. La síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) por G6P en las células beta aumenta la relación ATP / difosfato de adenosina (ADP) que, a su vez, cierra los canales de  $K^+$  sensibles al ATP, despolariza las membranas de las células beta y aumenta los niveles de calcio intracelular al abrir el voltaje de los canales de  $Ca^{2+}$  regulados. Los niveles elevados de  $Ca^{2+}$  intracelular inducen la exocitosis de los gránulos secretores que contienen insulina / proinsulina de las células beta.<sup>5</sup>



**Figura 2:** **A.** Micrografía electrónica de una célula  $\beta$  humana. Los cuerpos esféricos con alta densidad electrónica del citoplasma son gránulos de insulina **B.** Ampliación de un gránulo de insulina para destacar esquemáticamente su compleja estructura: además de hexámeros de insulina, en la membrana de la vesícula y el gránulo se encuentran canales iónicos, transportadores y otras proteínas.<sup>13</sup>

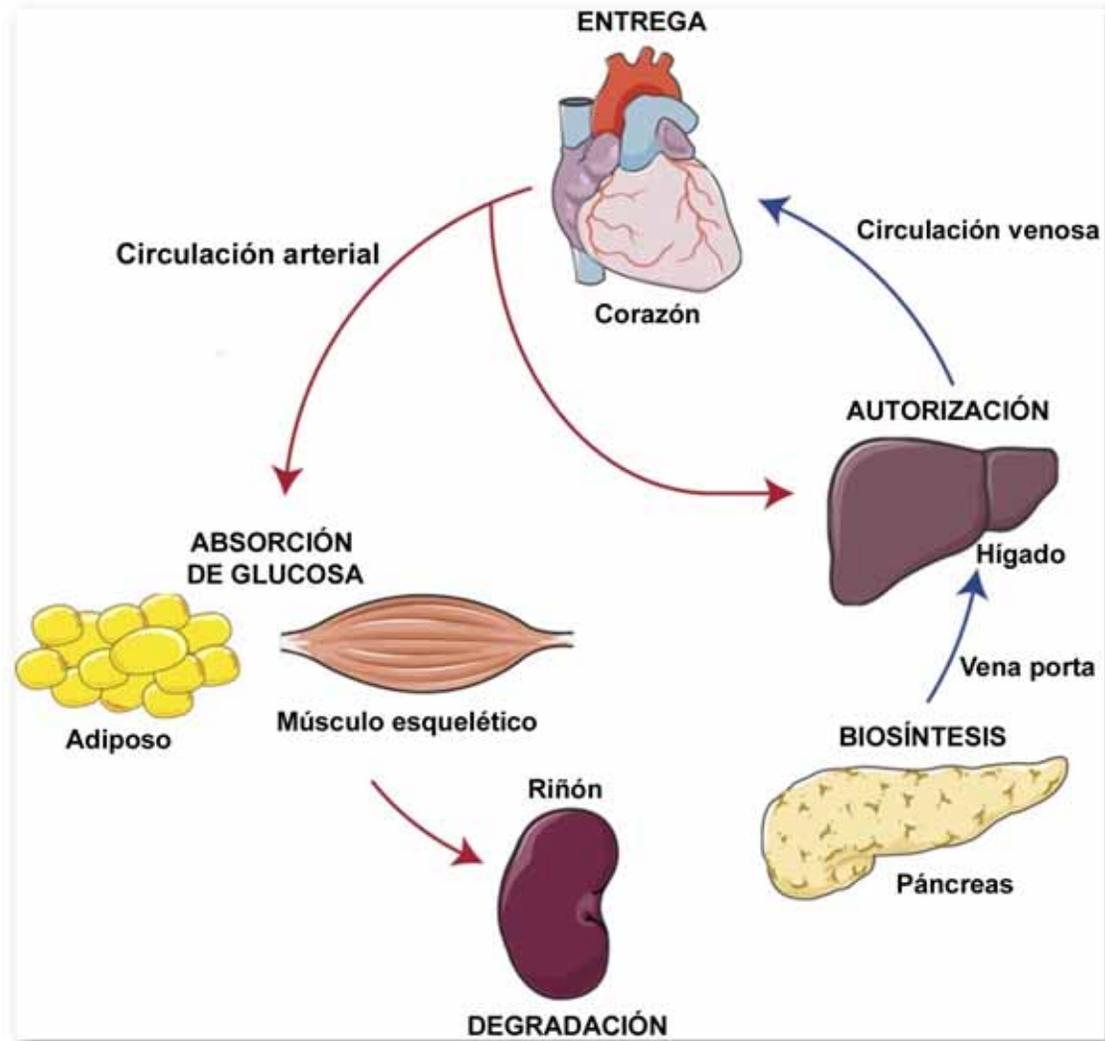
El hígado es el primer órgano que encuentra la insulina a lo largo de su viaje. Por consiguiente, está expuesto de forma única a concentraciones más altas de insulina que otros tejidos que responden a la insulina, como el músculo y la grasa. La vena porta libera insulina desde el páncreas al hígado en pulsos discretos que ocurren cada ~5 min, donde la amplitud de estos pulsos de insulina es de 0.5 a 1 nmol / litro en ayunas y se elevan a ~5 nmol / litro después de una comida. El suministro de insulina pulsátil al hígado es una señal fisiológica importante que regula tanto la acción de la insulina hepática como el aclaramiento de insulina.<sup>6</sup>

La circulación portal entrega insulina a los capilares de los sinusoides, que no están sostenidos por una membrana basal y sus células endoteliales contienen fenestraciones, que en conjunto permiten el intercambio de contenidos entre la sangre y células hepáticas circundantes. La estructura única de los sinusoides

hepáticos permite que la insulina se difunda fácilmente fuera de la circulación y hacia el espacio perisinusoidal, donde entra en contacto con los hepatocitos.<sup>6</sup>

Durante este paso, los hepatocitos del hígado eliminan más del 50% de la insulina y la insulina restante sale del hígado a través de la vena hepática, donde sigue la circulación venosa hasta el corazón. La insulina se distribuye al resto del cuerpo a través de la circulación arterial promoviendo la vasodilatación; Posteriormente la insulina sale de la circulación a nivel de la microvasculatura, llegando a las células musculares y adiposas, donde estimula la translocación de GLUT4 y la captación de glucosa. La insulina circulante restante es administrada y finalmente degradada por el riñón (figura 3).<sup>6</sup>

La insulina ejerce todos sus efectos fisiológicos conocidos al unirse al receptor de insulina en la membrana plasmática de las células diana



**Figura 3:** Viaje de la insulina en el cuerpo.<sup>6</sup>

el cual es un receptor de tirosina quinasa heterotetramérico formado a partir de dos subunidades  $\alpha$  extracelulares, que se unen a la insulina, y dos subunidades  $\beta$  que atraviesan la membrana, cada una de las cuales contiene un dominio de tirosina quinasa. Existen dos isoformas de receptor de insulina, A y B el cual es más específico para la insulina; es la isoforma primaria expresada en hígado, músculo y el tejido adipocitario blanco diferenciados; y, por tanto, se cree que media la mayoría de los efectos metabólicos de la insulina.<sup>7</sup>

La unión de la insulina a las subunidades  $\alpha$  de su receptor estimula la actividad tirosina de la subunidad  $\beta$  del receptor; Esta tirosina quinasa

fosforila varias proteínas intracelulares que conducen a la activación de diferentes vías de señalización. Aunque la vía de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) participa principalmente en el crecimiento, la activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) está involucrada en las acciones metabólicas de la insulina. Tales acciones están mediadas por la fosforilación catalizada por el receptor de insulina de los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina (IRS1, IRS2). Las proteínas IRS fosforiladas con tirosina luego interactúan y activan PI3K, un jugador crítico en la señalización de la insulina, particularmente con respecto a la homeostasis de la glucosa. PI3K parece facilitar la translocación a la membrana plasmática del transportador de gluco-

sa que responde a la insulina (GLUT4), que reside principalmente en los sitios de almacenamiento intracelular. El proceso juega un papel crucial en el transporte de glucosa mediado por insulina al músculo esquelético, pero el vínculo entre PI3K y el transporte de glucosa no se conoce por completo. Es probable que el mecanismo esté mediado por el reclutamiento y la activación de cinasas dependientes de 3-fosfoinosítidos (PDK) y la fosforilación posterior dependiente de PDK de una serina/treonina cinasa, proteína cinasa B (PKB/AKT). Aunque AKT tiene varios sustratos, incluidas las isoformas atípicas de la proteína quinasa C (PKC) y la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), otro sustrato de 160 kDa (AS160), ha surgido como una molécula adicional importante en la activación del transporte de glucosa en el músculo. AS160 es una proteína que en forma activada previene la translocación de GLUT4 a la membrana. Es fosforilada e inactivada por AKT de modo que, por inhibición de AS160, la insulina promueve la translocación de GLUT4 desde las vesículas internas, promoviendo la fusión a la membrana plasmática y consecuentemente la captación de glucosa.<sup>8</sup>

El papel de la insulina en la homeostasis de la glucosa se caracteriza por los efectos directos de esta sobre el músculo esquelético, el hígado y el tejido adipocitario blanco y la diversidad de las respuestas fisiológicas de la insulina en los diferentes tipos de células se debe en gran parte a distintos efectores distales.<sup>4</sup>

El músculo esquelético es un tejido que consume energía y toda la energía que almacena el miocito es principalmente para su propio uso; En el músculo esquelético, la insulina le da la indicación de que la glucosa es abundante promoviendo la utilización y el almacenamiento de esta, aumentando su transporte y además la síntesis neta de glucógeno.<sup>6</sup>

Lo anterior descrito se debe a una exquisita serie de señales que cooperan para llevar los transportadores de glucosa (isoforma GLUT4) a la superficie celular, proceso conocido como translocación GLUT4.<sup>6</sup>

La translocación de GLUT4 tiene lugar a los pocos minutos de la unión de la insulina a sus

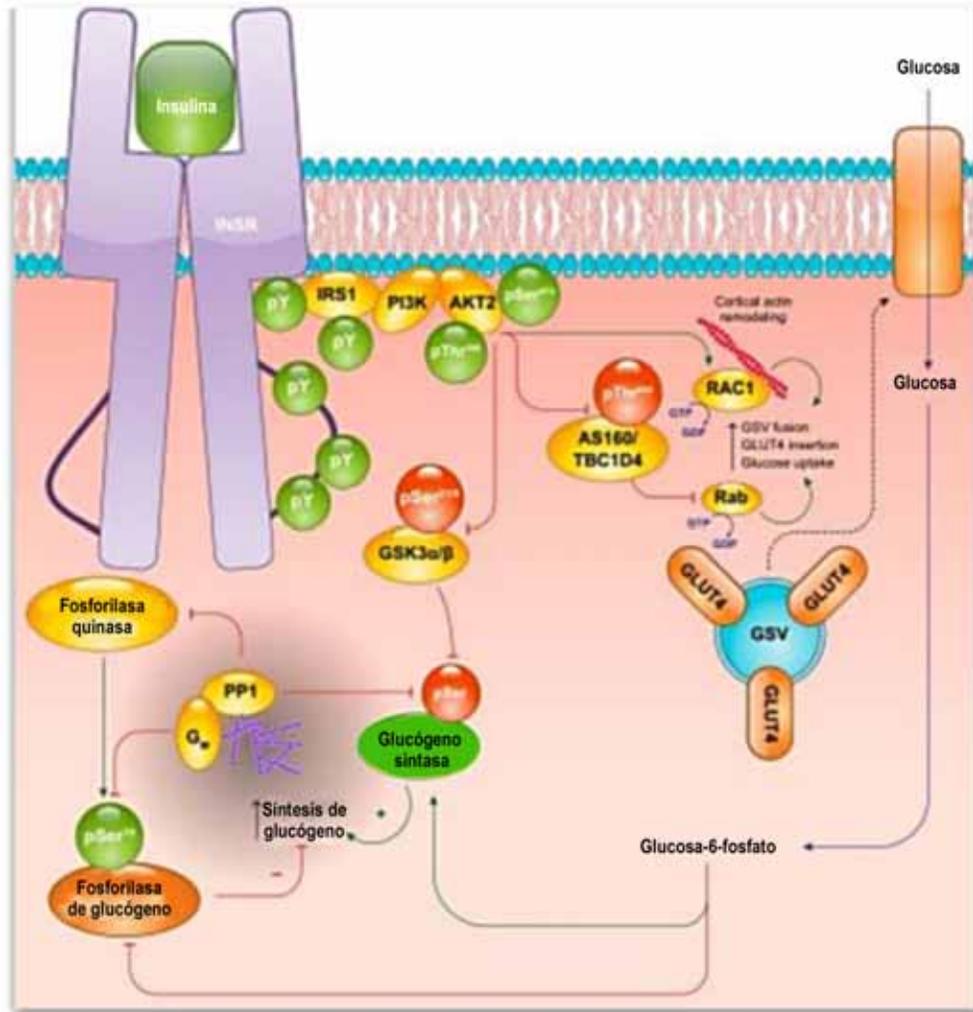
receptores en la superficie de los miocitos y adipocitos y no implica la internalización de la hormona (figura 4).<sup>6</sup>

En el hígado, la insulina activa la síntesis de glucógeno, aumenta la expresión de genes lipogénicos y disminuye la expresión de genes gluconeogénicos.<sup>4</sup>

En el tejido adiposo la insulina es un regulador crítico de prácticamente todos los aspectos de la biología de los adipocitos, y los adipocitos son uno de los tipos de células con mayor respuesta a la insulina. La insulina promueve las reservas de triglicéridos en los adipocitos mediante una serie de mecanismos, que incluyen el fomento de la diferenciación de preadipocitos en adipocitos y, en los adipocitos maduros, estimulando el transporte de glucosa y la síntesis de triglicéridos (lipogénesis), así como inhibiendo la lipólisis (figura 5). La insulina también aumenta captación de ácidos grasos derivados de las lipoproteínas circulantes al estimular la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo. Los efectos metabólicos de la insulina están mediados por una amplia gama de acciones específicas de tejido que implican cambios rápidos en la fosforilación y función de las proteínas, así como cambios en la expresión génica.<sup>9</sup>

La insulina también activa la cascada de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos ras (ras-MAPK). Esta vía parece ser importante para los efectos mitogénicos de la insulina, pero la mayoría de los datos no implican a la vía MAPK en las acciones metabólicas bien estudiadas de la insulina. La acción de la insulina en los adipocitos adicionalmente implica cambios en la transcripción de genes, al inducir genes implicados en la lipogénesis y reprimir a los implicados en la oxidación de ácidos grasos. Los factores de transcripción de la familia forkhead también pueden desempeñar un papel importante en la transducción de señales de insulina al núcleo.<sup>9</sup>

El término «resistencia a la insulina» hace referencia a una situación patológica donde hay una respuesta disminuida a la estimulación de la insulina lo que hace que los tejidos diana no



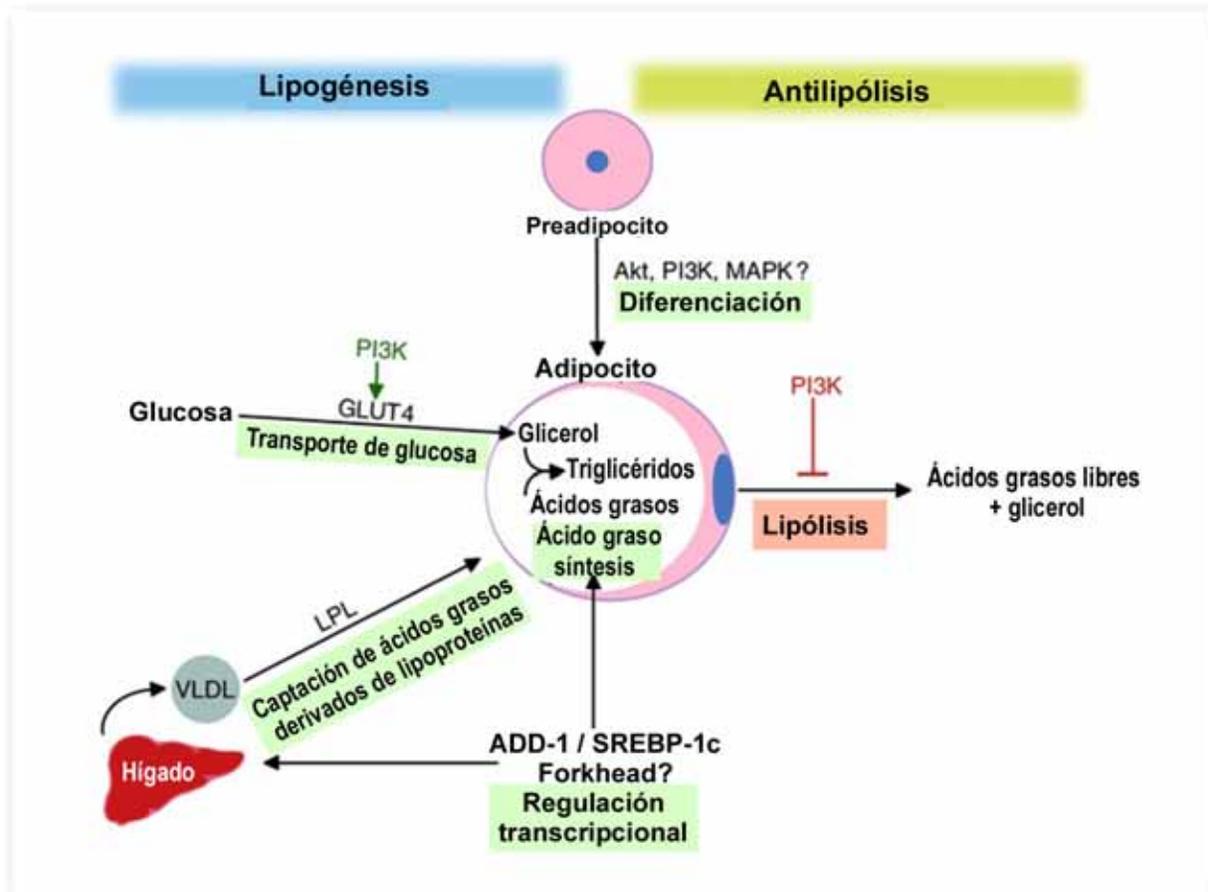
**Figura 4:** La cascada de señalización de insulina en el músculo esquelético. La activación del receptor de insulina tiene dos funciones metabólicas principales en el miocito esquelético: captación de glucosa y almacenamiento de glucógeno. La estimulación por insulina de la captación de glucosa se produce a través de la translocación de las vesículas de almacenamiento que contienen GLUT4 a la membrana plasmática. El aumento resultante en la producción intracelular de glucosa-6-fosfato, junto con una desfosforilación coordinada de las proteínas metabólicas del glucógeno, permite la síntesis neta de glucógeno. Los círculos y flechas verdes representan eventos de activación; los círculos rojos y las flechas representan eventos inhibitorios. GSK3, glucógeno sintasa quinasa 3; PI3K, fosfoinositido-3-quinasa; PP1, proteína fosfatasa 1.<sup>6</sup>

eliminen adecuadamente la glucosa en sangre, inhiban la lipólisis, estimulen la síntesis de glucógeno e inhiban la producción de glucosa hepática. Tradicionalmente visto como una respuesta compensatoria, la secreción de insulina aumenta y conduce a hiperinsulinemia.<sup>10</sup>

Estos defectos pueden ser reversibles con pérdida de peso, ejercicio y dietas nutricionales

adecuadas; sin embargo, si se deja sin oposición, la resistencia a la insulina es un evento precursor que probablemente contribuya a la disfunción de las células  $\beta$ .<sup>10</sup>

Existen múltiples mecanismos moleculares que pueden producir resistencia a la acción fisiológica de la insulina, como los defectos prerreceptor (alteración en la molécula de



**Figura 5:** Efectos pleiotrópicos de la insulina para promover el almacenamiento adiposo. La insulina estimula la diferenciación de preadipocitos en adipocitos. En los adipocitos, la insulina promueve la lipogénesis estimulando la captación de glucosa y ácidos grasos derivados de lipoproteínas e induciendo ADD-1 / SREBP-1c, que regula los genes que promueven la síntesis de ácidos grasos y la lipogénesis, no solo en los adipocitos sino también en los hepatocitos. La insulina también puede regular la transcripción a través de factores de transcripción de Forkhead. La insulina disminuye la degradación de los triglicéridos al inhibir la lipólisis. Muchas de estas vías metabólicas están reguladas por la vía de señalización PI3K.<sup>9</sup>

insulina) y la existencia de receptores anómalos para la insulina (por mutaciones genéticas). Sin embargo, las formas frecuentes de resistencia a la insulina asociadas a la diabetes de tipo 2 suelen deberse a defectos postreceptor, es decir, alteraciones en la transmisión de señales intracelulares. En los tejidos diana de la insulina, la transmisión de señales a través de la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa es responsable de la translocación del transportador de glucosa GLUT4, que es necesario para que la célula capte la glucosa. Se han descrito varios defectos en esta vía en pacientes con resistencia a la insulina, entre otras alteraciones en el sustrato 1 del receptor de insulina y la proteína cinasa B/

Akt2. Se han identificado algunas mutaciones genéticas específicas asociadas a la resistencia a la insulina, pero esta puede ser adquirida como consecuencia de la obesidad, el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, algunos fármacos (glucocorticoides, niacina) y estados inflamatorios.<sup>11</sup>

Los tres sitios principales de resistencia a la insulina son el músculo, el hígado y el tejido adiposo y se postula que la resistencia a la insulina comienza en el tejido muscular con un cambio inflamatorio inmunomediado y un exceso de ácidos grasos libres, lo que provoca el depósito de lípidos ectópicos. El músculo representa has-

ta el 70% de la eliminación de glucosa. Con la captación muscular deficiente, el exceso de glucosa regresa al hígado aumentando la lipogénesis de novo (DNL) y los ácidos grasos libres circulantes, lo que contribuye aún más a la deposición de grasa ectópica y la resistencia a la insulina.<sup>12</sup>

La evaluación epidemiológica de la resistencia a la insulina se mide típicamente en relación con la prevalencia del síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina y desde un punto de vista demográfico, la resistencia a la insulina afecta a todas las razas con datos limitados sobre las comparaciones entre diferentes grupos raciales.<sup>12</sup>

En cuanto a los factores de riesgo para la resistencia a la insulina, junto con el sobrepeso o la obesidad o llevar un estilo de vida sedentario, numerosos componentes genéticos pueden aumentar las posibilidades de que ocurra, y existen algunas circunstancias particulares correlacionadas con la resistencia a la insulina.<sup>12,13</sup>

#### **Factores de riesgo**

>45 años  
Sobrepeso u obesidad.  
Tener un padre, hermano o hermana con diabetes.  
Afroamericano, nativo de Alaska, indio americano, asiático americano, hispano / latino, nativo de Hawái o de las islas del Pacífico.  
Ociosidad física.  
Condiciones de salud, por ejemplo: HTA e hipercolesterolemia.  
Antecedentes de diabetes gestacional.  
Antecedentes de enfermedad coronaria o ECV.  
SOA.  
Las personas que tienen un trastorno metabólico.  
Desequilibrios hormonales, por ejemplo: trastorno de Cushing y acromegalia.  
Problemas de sueño, en particular apnea en reposo.  
Medicamentos: Glucocorticoides, fármacos contra el virus de la inmunodeficiencia humana, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del fosfatidilinositol 3-cinasa, estatinas

La presencia de sobrepeso u obesidad aumenta de forma importante el riesgo de diabetes tipo 2 y posiblemente explique el incremento de la prevalencia de diabetes durante las últimas décadas. De hecho, la presencia de sobrepeso u obesidad es el predictor clínico aislado más importante de diabetes tipo 2, sobre todo en individuos jóvenes o de mediana edad. La relación entre el IMC y la diabetes tipo 2 es lineal, y se puede observar un aumento del riesgo incluso dentro del rango de valores del IMC considerado normal ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ). Los factores relacionados, como la vida sedentaria y la dieta (aumento del consumo de alimentos de alta carga glucémica y de grasas *trans* y saturadas), pueden también contribuir al riesgo de diabetes independientemente del IMC. La distribución de la grasa corporal también juega un importante papel, y la obesidad visceral (que se mide con el perímetro de la cintura y el cociente entre cintura y cadera) es un factor de riesgo de diabetes especialmente importante en las poblaciones asiáticas, que tienden a desarrollar diabetes tipo 2 con valores de IMC inferiores a otros grupos raciales o étnicos. La acumulación ectópica de tejido adiposo en el hígado, que se suele manifestar como esteatosis hepática no alcohólica, se asocia también de forma importante a un aumento del riesgo de diabetes.<sup>11</sup>

El aumento de la masa de tejido adiposo altera la acción de la insulina a través de una serie de mecanismos, entre los que se incluyen la alteración del metabolismo de los ácidos grasos, la acumulación de triglicéridos en el hígado y la inflamación sistémica de baja intensidad. Los macrófagos del tejido adiposo producen citocinas proinflamatorias, entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleucina 6, que pueden interferir en la transmisión de señales por la insulina.<sup>11</sup>

La obesidad se asocia también a una menor concentración del péptido derivado de la grasa, adiponectina, que tiene una actividad antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina. El aumento de los ácidos grasos libres circulantes característico del obeso puede interferir en la acción de la insulina en el músculo esquelético y el hígado, y el incremento de los lípidos dentro de las células musculares se asocia también a resistencia

a la insulina. Además, el aumento de la acumulación de lípidos en los islotes pancreáticos también puede alterar la secreción de insulina. Es interesante que algunos obesos muestran una sensibilidad a la insulina y un metabolismo de la glucosa aparentemente normales, lo que se denomina a veces la paradoja de la obesidad. Los mecanismos que protegen a algunas personas de los efectos diabéticos del exceso de grasa se desconocen, pero un buen estado cardiorrespiratorio puede tener influencia.<sup>11</sup>

Entre los principales factores etiológicos en la patogénesis de la resistencia a la insulina se encuentra el efecto de la lipotoxicidad que corresponde a un tipo de estrés celular inducido por la acumulación de intermediarios lipídicos como diacilgliceroles (DAG), ceramidas y triglicéridos que facilitan el desarrollo de resistencia a la insulina en los músculos, el hígado y el tejido adiposo. Además, en el músculo esquelético, la sobreabundancia de ácidos grasos intermedios impide la señalización de la insulina a través de la reducción de los transportadores GLUT4 en la superficie de la membrana del miocito. En otros tejidos como el hígado, la acumulación de triglicéridos intrahepáticos (IHTG) y el eje DAG - PKC  $\epsilon$  se han relacionado con la patogenia de la resistencia a la insulina hepática. En cuanto al tejido adiposo, se ha teorizado que un aumento de la lipólisis, gobernado por una cascada similar que se encuentra en el tejido esquelético y hepático, es la causa de resistencia a la insulina (figura 6).<sup>10</sup>

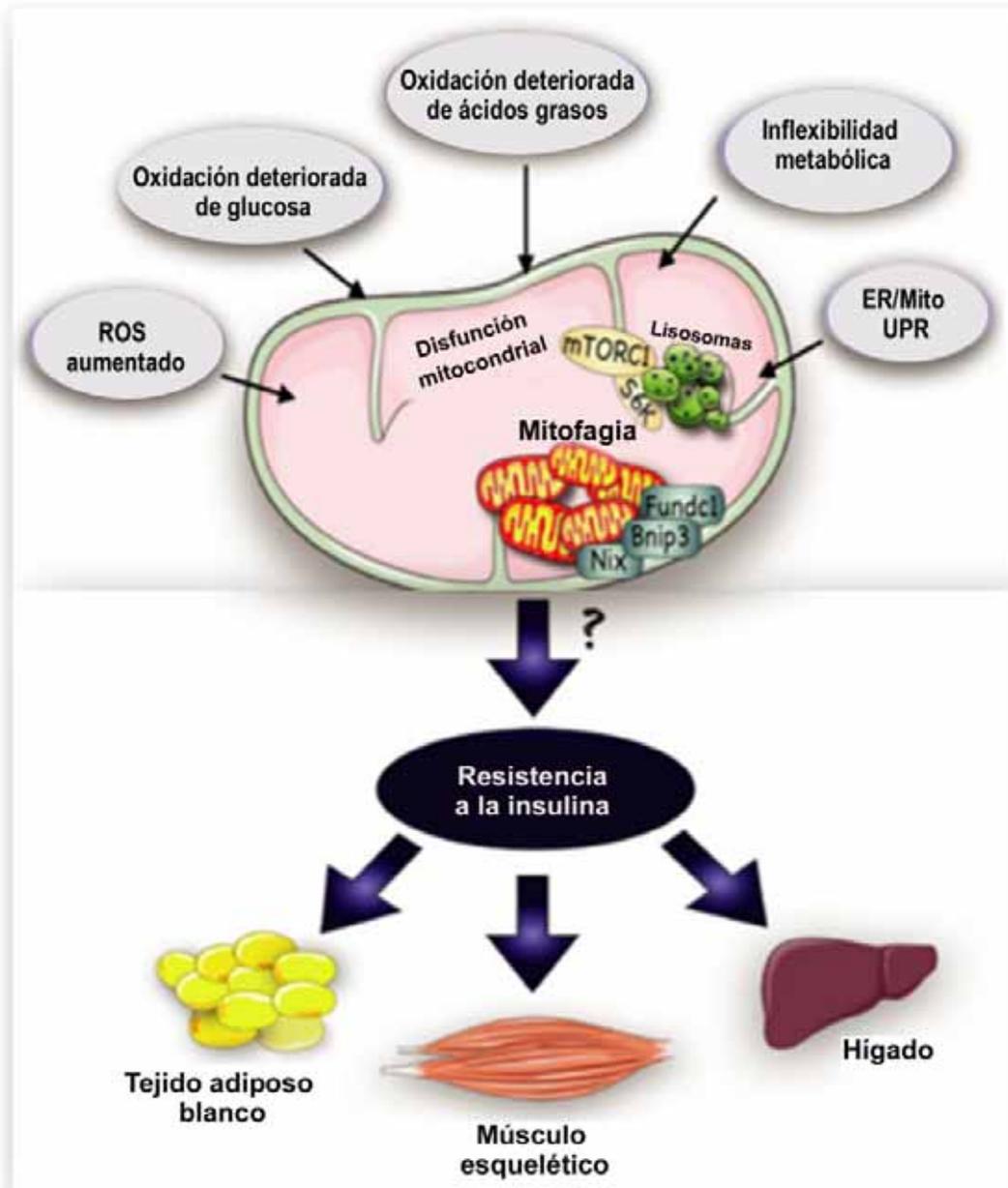
La flexibilidad metabólica se describe como la capacidad de un organismo para adaptar la oxidación del combustible a la disponibilidad de combustible. En consecuencia, la inflexibilidad metabólica se caracteriza por un cambio de combustible deficiente y una desregulación energética, conceptos que están estrechamente asociados con la resistencia a la insulina y la enfermedad cardio metabólica. La capacidad de cambio de combustible disminuida puede resultar en la acumulación de lípidos intramio-celulares (IMCL), así como la activación de DAG - PKC  $\theta$  y el deterioro de las vías proximales de señalización de la insulina. Este último, en última instancia, altera la señalización de la

insulina a través de diferentes mecanismos, ya sea un aumento de la fosforilación de serina de IRS1 en Ser - 1101 y / o una reducción de la fosforilación de serina de PKB / Akt.<sup>10</sup>

En respuesta a un exceso de disponibilidad de ácidos grasos, los transportadores de ácidos grasos pueden limitar la absorción de ácidos grasos celulares y mitocondriales, reduciendo así la oxidación de grasas y aumentando la acumulación de metabolitos lipotóxicos, lo que contribuye a la aparición de resistencia a la insulina. En última instancia, los defectos en el cambio de combustible pueden intensificarse con un contenido y/o funciones mitocondriales deficientes, lo que contribuye aún más a la resistencia a la insulina y la disfunción mitocondrial (figura 6).<sup>10</sup>

### ***Resistencia a la insulina en el músculo esquelético***

Una de las primeras teorías propuestas para explicar los mecanismos de la resistencia a la insulina muscular fue postulada por Randle y colegas en la década de 1960, donde concluyeron que un aumento agudo de la oxidación de los ácidos grasos musculares conduce a acumulación de citrato, que inhibe la fosfofructoquinasa (PFK), enzima fundamental en la glucólisis, dando como resultado el deterioro de la utilización de la glucosa. Otros estudios han elaborado más que la reducción de la síntesis de glucógeno muscular estimulada por la insulina y la oxidación de la glucosa pueden impulsar la resistencia crónica a la insulina. Sin embargo, estudios en humanos que evalúan la función de GLUT4 han sugerido que la activación fallida de la cascada de señalización de INSR y la translocación alterada de GLUT4 es el defecto principal en la resistencia a la insulina del músculo esquelético. Además, en pacientes con diabetes tipo 2, se informó que la fosforilación de tirosina de IRS1 estaba gravemente afectada como consecuencia de la hiperglucemia. Por lo tanto, los defectos en el nivel proximal de la señalización de la insulina que involucran las vías INSR, IRS1, PI3K y Akt son más evidentes en la resistencia a la insulina del músculo esquelético, lo que resulta en una disminución en la captación de glucosa estimulada por insulina.<sup>10</sup>



**Figura 6.** Posibles mecanismos que conducen a la resistencia a la insulina. (a) una mayor producción de especies oxidativas reactivas (ROS). Los ROS son subproductos necesarios del metabolismo energético mitocondrial; sin embargo, si su producción no está adecuadamente acoplada por antioxidantes intracelulares, puede ocurrir daño oxidativo al ADN mitocondrial (ADNmt). (b) El deterioro de la oxidación de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos puede deberse a la inflexibilidad metabólica. En última instancia, estos eventos pueden conducir tanto al desarrollo de ROS como a la acumulación de lípidos ectópicos, resultando en daño mitocondrial y eliminación a través de vías de mitofagia. Una mayor investigación sobre los genes implicados en la mitofagia (es decir, Bnip3, Nix, Fundc1) puede permitir el descubrimiento de vías que expliquen la correlación entre la disfunción mitocondrial y la resistencia a la insulina en el tejido muscular adiposo, hepático y esquelético. (c) El estrés del retículo endoplásmico (RE) también está involucrado en la patogénesis de la disfunción mitocondrial. La lipotoxicidad y la glucotoxicidad pueden inducir estrés en el RE, que puede desencadenar una vía de señalización adaptativa, conocida como respuesta de proteína desplegada (UPR). Si el estrés del RE no se alivia con esta UPR, entonces esto puede conducir a la provocación de vías de muerte celular tanto dependientes como independientes de las mitocondrias. Juntos, la capacidad de las mitocondrias para responder a las alteraciones metabólicas es esencial para una bioenergética celular saludable, y la interferencia con este proceso puede provocar una biogénesis mitocondrial y mitofagia no reguladas, contribuyendo así a la resistencia a la insulina.<sup>10</sup>

En cuanto a las teorías modernas, estas sostienen que la exposición a los lípidos del músculo esquelético es una de las principales causas de resistencia a la insulina del músculo. Las infusiones de lípidos en humanos dieron como resultado un aumento en la señalización de DAG y PKC $\theta$ , lo que altera la fosforilación de tirosina de la activación de IRS1. Como IRS1 es el activador principal de PKB / Akt, la inhibición de esta vía bloquea los eventos en cascada de señalización de la insulina y previenen la captación de glucosa estimulada por la insulina en el músculo esquelético.<sup>10</sup>

Otro mecanismo propuesto implica la presencia de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), ya que se demostró que estos están elevados en pacientes obesos con DM2. De manera similar, estudios en animales y humanos han demostrado que la infusión de aminoácidos provocó un deterioro de la captación de glucosa del músculo esquelético. Los mecanismos de los BCAA no están claros, pero se ha relacionado con la lipotoxicidad que conduce a la resistencia a la insulina.<sup>10</sup>

Las teorías recientes sostienen que la acumulación excesiva de  $\beta$ -oxidación y de acilcarnitina en las mitocondrias está relacionada con el desarrollo de resistencia a la insulina muscular. En este entorno desequilibrado de  $\beta$ -oxidación excesiva, las mitocondrias se vuelven más susceptibles a la acumulación de acil-CoAs y acilcarnitina, lo que posiblemente contribuya a la insuficiencia mitocondrial.<sup>10</sup>

Las matrices de expresión génica realizadas en biopsias de músculos humanos encontraron que una serie de genes involucrados en el metabolismo oxidativo estaban regulados a la baja en pacientes con diabetes tipo 2. Esta incapacidad para cambiar la oxidación del combustible por la disponibilidad de nutrientes probablemente contribuya a la resistencia a la insulina.<sup>10</sup>

Finalmente, evidencia actual sugiere que la inflamación ocurre en el músculo esquelético en la obesidad, caracterizada por una mayor infiltración de células inmunes y activación proinflamatoria en el tejido intermiocelular. Los niveles elevados de citocinas como TNF  $\alpha$  e IL

- 1 $\alpha$  activan las vías PKC, JNK e IKK / NF -  $\kappa$ B en los miocitos y pueden afectar la señalización de la insulina a través de la fosforilación de serina o treonina, que interrumpe la fosforilación de tirosina estimulada por insulina de IR o IRS.<sup>10</sup>

### **Resistencia a la insulina en el hígado:**

Los estudios sugieren que la desregulación de FOXO1 contribuye a un aumento de la gluconeogénesis hepática en humanos con DM2. FOXO1 aumenta la producción de enzimas necesarias para la gluconeogénesis; por lo que su regulación positiva da como resultado una mayor conversión de sustrato en glucosa hepática.<sup>10</sup>

Evidencia reciente sugirió que la PGC 1 $\alpha$  hepática baja en pacientes con DM2 también se asocia con resistencia a la insulina hepática. PGC 1 $\alpha$  impulsa la proporción de IRS1 e IRS2 en los hepatocitos, y los niveles bajos de la misma dieron como resultado la interrupción de la expresión de IRS1 y 2 que afecta la homeostasis normal de la glucosa.<sup>10</sup>

Como la insulina también juega un papel en el metabolismo de los lípidos a través de SREBP - 1C, las personas resistentes a la insulina pueden presentar una lipogénesis disminuida. Como se muestra en modelos animales de resistencia a la insulina hepática, hay una disminución en el DNL.<sup>10</sup>

La acumulación de lípidos ectópicos en el músculo o el hígado es consecuencia de un estado de sobrealimentación o de un metabolismo defectuoso de los ácidos grasos de los adipocitos. Como resultado, esto conduce a la activación del eje DAG - PKC $\epsilon$  en el hígado y la posterior inhibición de la señalización de INSR a través de la fosforilación de INSR en Thr1160). Alternativamente, también se ha demostrado que las ceramidas activan una isoforma PKC $\zeta$  (Zeta) atípica y median la resistencia a la insulina hepática. Por lo tanto, algunas de las principales consecuencias de este estado de resistencia a la insulina inducida por lipotoxicidad son la alteración de la estimulación de la síntesis de glucógeno hepático por insulina, la alteración de la regulación positiva de los genes de transcripción de

DNL y la alteración de la regulación negativa de los genes de transcripción gluconeogénica.

Es importante destacar que en el hígado, la resistencia a la insulina originada por lipotoxicidad no tiene relación con la capacidad mitocondrial deteriorada, que se ha atribuido a una adaptación mitocondrial para promover una mayor lipólisis.<sup>10</sup>

### **Resistencia a la insulina en el tejido adiposo**

El tejido adiposo es un regulador esencial de la salud en general. Por tanto, la función deteriorada del mismo puede conducir a una serie de graves complicaciones de salud global como resistencia a la insulina, DM2, entre otras enfermedades metabólicas.<sup>9</sup>

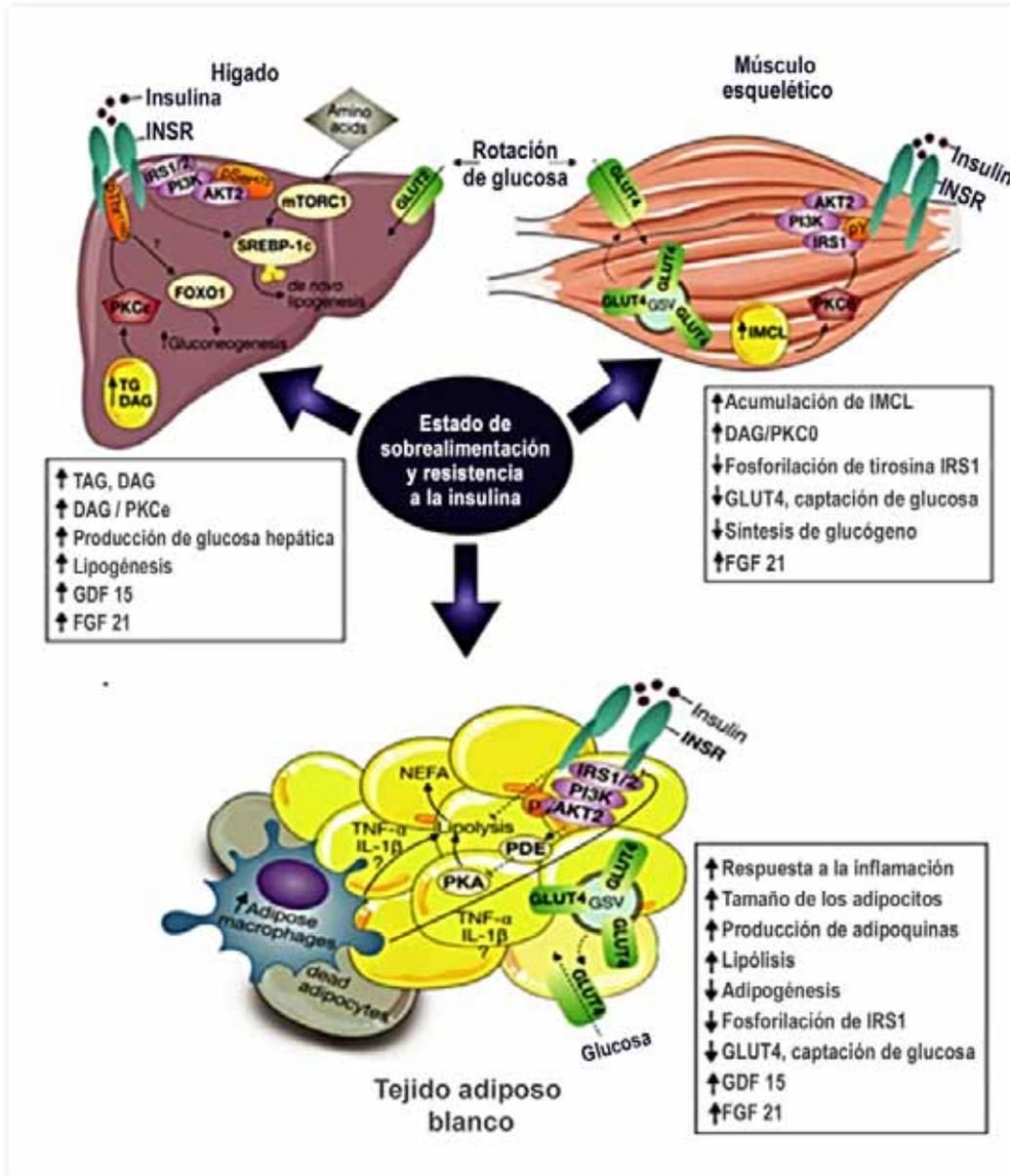
Los mecanismos por los cuales la activación del tejido adiposo conduce a la resistencia a la insulina dependen de la activación de las citocinas. Las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , la interleucina - 1 beta y la 6 (IL - 1 $\beta$ , IL - 6), aumentan en los seres humanos y roedores diabéticos obesos y la neutralización de el TNF -  $\alpha$  mejora la sensibilidad a la insulina en roedores obesos. Además, se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  induce la fosforilación de la serina del IRS-1, disminuyendo así su asociación con PI3K e impidiendo la señalización de la insulina. Además, los mediadores inflamatorios, TNF o IL -1 $\beta$  aumentan la lipólisis e inhiben INSR; por lo tanto, la alteración de la señalización de la insulina. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a la insulina inducida por la obesidad puede resultar parcialmente de un desequilibrio en la secreción de adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.<sup>10</sup>

La supresión de la lipólisis junto con una disminución en la captación de triglicéridos, como se observa en presencia de niveles elevados de insulina, puede aumentar aún más los efectos deletéreos de la acumulación de lípidos ectópicos. Se cree que la hiperinsulinemia, o secreción excesiva de insulina, causa resistencia a la insulina, a través de mecanismos desconocidos. La hiperinsulinemia se asocia con un exceso de adiposidad. Posteriormente, las manipulaciones dietéticas y farmacológicas que reducen la

insulina pueden conducir a una reducción del tejido adiposo y una mayor sensibilidad a la insulina, aunque los resultados de tales intervenciones han sido mixtos (figura 7).<sup>10</sup>

La presentación clínica de la resistencia a la insulina es variable y depende del subconjunto de resistencia a la insulina presente, la duración de la afección, el nivel de función de las células beta y la propensión del individuo a las enfermedades secundarias debido a la resistencia a la insulina. Las presentaciones incluyen: pacientes asintomáticos con obesidad, hipertensión o hiperlipidemia, aquellos con síndrome metabólico, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, aquellos con enfermedad microvascular sintomática (retinopatía, neuropatía o nefropatía), aquellos con enfermedad macrovascular (accidente cerebrovascular, PAD y CAD), aquellos con SOA, aquellos con resistencia a la insulina tipo A o tipo B, presión sanguínea elevada, aumento de la circunferencia de la cintura en función del género y la raza, aquellos con xantelasma o xantomas, los estigmas del SOA (irregularidades menstruales, hirsutismo, acné y alopecia), acantosis nigricans, una pigmentación parda aterciopelada irregular alrededor de la axila del cuello y las regiones de la ingle, los estigmas de uno de varios síndromes genéticos que incluyen la resistencia a la insulina.<sup>13</sup>

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora juegan un papel importante en la patogenia del SOA. El SOA parece ser un estado en el que los tejidos esteroideogénicos y adiposos son paradójicamente sensibles a la insulina en un estado de resistencia general a los efectos metabólicos de la glucosa. Se han descrito distintos defectos de unión al postreceptor en la señalización de la insulina en fibroblastos, adipocitos y células del músculo esquelético en el síndrome de ovario androgénico. Estos defectos están específicamente asociados con la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa deficientes y no involucran la señalización mitocondrial. En contraste con el músculo esquelético y los fibroblastos de la piel, no hay evidencia de defectos intrínsecos en la señalización de la insulina en el linaje de células adiposas del SOA, aunque no se puede excluir la posibilidad de que el entorno *in vivo* ejerza efectos.<sup>14</sup>



**Figura 7.** Mecanismos de resistencia a la insulina muscular y la intercomunicación con el hígado y el tejido adiposo.<sup>10</sup>

La relación entre la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo parece resultar principalmente del efecto de la hiperinsulinemia compensadora sobre la esteroidogénesis; En el ovario, la insulina actúa junto con la LH para regular al alza la unión de la LH y potenciar la respuesta androgénica a la LH. La evidencia clínica indica uniformemente que la esteroidogénesis en el SOA procede como si fuera sensible a la insulina. La insulina puede actuar a través de su propio receptor en las células de la

teca, mediante una vía de señalización separada de la que media sus efectos metabólicos. Los estados resistentes a la insulina también suprimen la SHBG, lo que aumenta la biodisponibilidad de la testosterona.<sup>14</sup>

En una minoría de estudios se ha informado que el exceso de andrógenos causa resistencia a la insulina in vitro. En uno de ellos, altas dosis de andrógenos indujeron resistencia a efectos de la insulina como la estimulación de la captación

de glucosa en adipocitos cultivados de mujeres normales. El tratamiento con el antiandrógeno flutamida durante 12 meses redujo significativamente la masa grasa visceral y mejoró la sensibilidad a la insulina.<sup>14</sup>

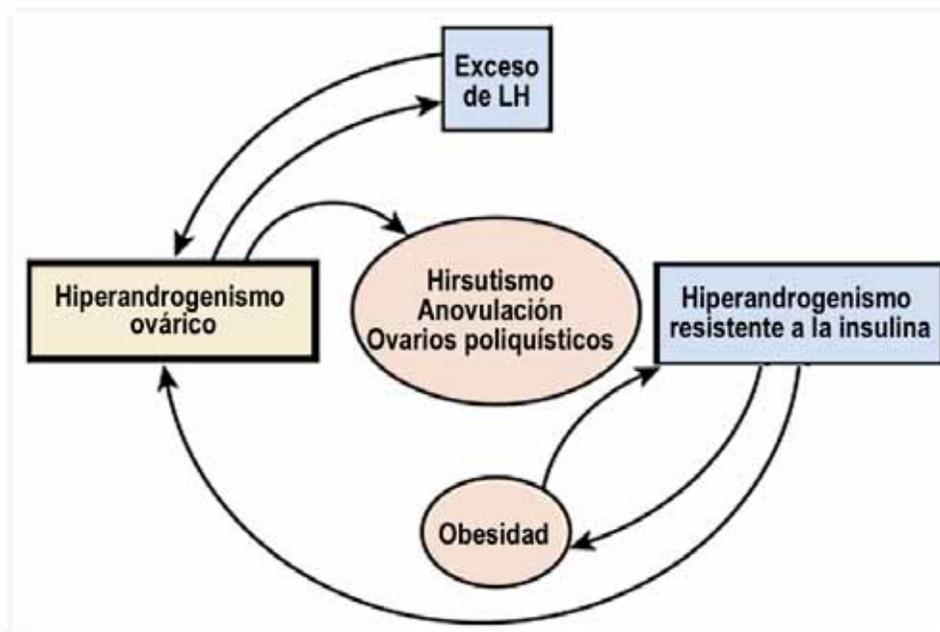
Los andrógenos pueden contribuir indirectamente a la resistencia a la insulina. Se ha pensado que la grasa visceral, que se caracteriza por una mayor actividad lipolítica, es importante para la patogénesis de la resistencia a la insulina del SOA y subyace al aumento de los niveles de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres provocan resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Así, se ha especulado que la hiperandrogenemia puede afectar la sensibilidad a la insulina de los adipocitos de tal manera que favorezca la distribución de la grasa corporal visceral, lo que resulta en aumentos relativos de ácidos grasos libres, que, a su vez, inducen resistencia a la insulina del músculo esquelético (figura 8).<sup>14</sup>

La acantosis nigricans es una manifestación cutánea de una afección subyacente. Suele de-

sarrollarse en los pliegues cutáneos, como la nuca, la axila y la ingle, donde se presenta como placas aterciopeladas hiperpigmentadas con bordes poco definidos. La acantosis nigricans se asocia más comúnmente con diabetes y resistencia a la insulina.<sup>15</sup>

Hay múltiples factores involucrados en el desarrollo de la acantosis nigricans.

- Aumento de la insulina circulante que activa los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina de los queratinocitos, en particular el IGF-1. A altas concentraciones, la insulina puede desplazar al IGF-1 de la proteína de unión a IGF. El aumento de IGF circulante puede conducir a la proliferación de queratinocitos y fibroblastos dérmicos.
- Las variantes hereditarias están asociadas con defectos del factor de crecimiento de fibroblastos.



**Figura 8.** El hiperandrogenismo ovárico es casi universal y causa las características clínicas cardinales del síndrome. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen hiperinsulinismo resistente a la insulina, que agrava el hiperandrogenismo ovárico y contribuye a la adiposidad. El exceso de andrógenos también puede causar un exceso de LH, que agrava el hiperandrogenismo ovárico en presencia de hiperinsulinismo. La obesidad aumenta la resistencia a la insulina y el aumento del hiperinsulinismo resultante agrava aún más el hiperandrogenismo.<sup>14</sup>

- El aumento del factor de crecimiento transformante (TGF) parece ser el mecanismo de la acantosis nigricans asociada a malignidad. El TGF actúa sobre el tejido epidérmico a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

La acantosis nigricans se diagnostica clínicamente y se confirma con una biopsia de piel. En la biopsia se puede observar hiperqueratosis, infiltración de leucocitos, plegamiento epidérmico y proliferación de melanocitos. El diagnóstico se centra en descartar la malignidad. Dado que la gran mayoría de los casos están asociados con la resistencia a la insulina y / o la obesidad, se recomienda la detección de diabetes y la medición de la hemoglobina glicosilada.<sup>15</sup>

### **Valoración de la resistencia a la insulina**

Se cuenta con una serie de métodos directos e indirectos que permiten realizar una medición cuantitativa del efecto biológico de la insulina endógena o exógena en relación con niveles de glucosa sanguínea.

#### *Métodos directos:*

- **Clamp hiperinsulinémico-euglicémico:** Es el estándar de oro para la medición de la resistencia a la insulina. Demuestra resistencia a la acción de la insulina principalmente en los tejidos periféricos (menor capacidad de estimular la captación de glucosa en el músculo y la grasa), pero también en el hígado (menor capacidad de la insulina de suprimir la producción de glucosa hepática). Se suministra a un paciente una infusión constante de insulina para producir hiperinsulinemia. Al mismo tiempo, se suministra una segunda infusión que contiene glucosa y se ajusta para producir euglicemia. En este procedimiento la insulinemia se incrementa agudamente a un nivel de 100 uUI/ml, y el nivel de glucosa basal se mantiene constante mediante una infusión continua de glucosa. Es una prueba compleja que se reserva principalmente para fines de investigación y rara vez se realiza en entornos clínicos.<sup>12</sup>

- **Modelo mínimo de Bergman:** comúnmente usado para analizar resultados de tolerancia de glucosa en humanos y animales de laboratorio. El método más utilizado es proporcionar una dosis de glucosa a un paciente de manera intravenosa, durante un periodo de 60 segundos, y los niveles de glucosa e insulina se registran.<sup>16</sup>

- **Test de supresión de la insulina:** infusión continua de acetato de octreotide (0.27 µg/m<sup>2</sup>/min) para bloquear la secreción endógena de insulina (en la versión original se usaba propanolol + epinefrina), insulina (32 mU/m<sup>2</sup>/min) y glucosa (267 mg/m<sup>2</sup> /min) por 180 minutos. Se toman muestras de sangre cada 30 minutos 21 hasta los 150 minutos para monitorear la glucosa y luego cada 10 minutos hasta los 180 minutos para medir insulina adicionalmente. La medición de la glucosa los últimos 30 minutos en estado estable es una medida de la sensibilidad tisular a la insulina exógena. Los que tienen valores mayores tienen resistencia a la insulina.<sup>16</sup>

**Métodos indirectos:** Estos métodos prescinden de la infusión de glucosa o insulina. Pueden estimarse de una sola muestra de glucosa o de los resultados de la prueba de sobrecarga oral a la glucosa. Estos índices están basados en la determinación de insulina plasmática.<sup>17</sup>

- La medición de insulina plasmática es el estimador más fácil de obtener y usar. Un valor de  $\geq 20.7$  uUI/ml indica resistencia a la insulina, corroborado con el clamp euglicémico con una sensibilidad y especificidad de 84.9 % y 78.7 %, respectivamente. Lamentablemente, el ensayo para la determinación de insulina no está estandarizado, sino que varía entre los diferentes laboratorios, y por radioinmunoensayo se incluye en la determinación proinsulina.<sup>18</sup>
- El logaritmo de la recíproca de la concentración de insulina tiene una correlación de 0.88 con el índice de sensibilidad a la insulina calculado por el método de Bergman.<sup>18</sup>

- El índice de Raynaud, usado en personas no diabéticas, presenta un  $r = 0.88$  con el índice de sensibilidad a la insulina calculado con el método de Bergman.<sup>18</sup>
- La relación glucosa/insulina tiene una correlación de 0.73 con el SI del método de Bergman. Un valor  $< 4.5$  tiene una sensibilidad de 95 % y especificidad de 84 % para el diagnóstico de resistencia a la insulina.<sup>18</sup>
- El índice Quicki desarrollado en sujetos normales y diabéticos tiene un  $r = 0.73$  con el índice de sensibilidad calculado con el clamp euglicémico hiperinsulinémico. Se define como  $1/(\log \text{insulina ayunas } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{glucosa en ayunas } [\text{mg / dl}])$ .<sup>19,20</sup>
- El índice de HOMA-IR es uno de los más usados y de mayor utilidad en no diabéticos. Tiene un  $r = 0.88$ ,  $p < 0.0001$ , con respecto al IS del clamp. Se define como  $\text{insulinemia } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia } (\text{mmol/ l}) / 22,5$ .<sup>20</sup>
- Índice de Matsuda: Tiene un  $r = 0.77$  con el clamp euglicémico hiperinsulinémico. Un valor menor de 2.5 es indicativo de resistencia a la insulina. Un valor normal es  $> 1$ .<sup>21</sup>

Teste de Speroff: insulina basal, insulina 2 horas post 75 gs glucosa oral. Valores  $< 20$  y menor de 100 UI/l respectivamente. Sensibilidad 88% y especificidad 90% respectivamente.

- El índice de sensibilidad a la insulina (glicémico) ha tenido una limitada aplicación.<sup>19</sup>

### Manejo

La piedra angular del tratamiento está representada en las intervenciones en el estilo de vida. La intervención dietética debe incluir una combinación de restricción calórica y reducción de carbohidratos de alto índice glucémico. Adicionalmente la actividad física mejora el gasto calórico y la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular.

El Programa de Prevención de la Diabetes y su Estudio de Resultados (DPP & DPPOS) demos-

traron que la intervención en el estilo de vida era una intervención significativa y rentable.

Si bien no hay medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la resistencia a la insulina, los enfoques generales incluyen:

- Metformina: considerada terapia de primera línea para el tratamiento con medicamentos de la DM2 y aprobada para su uso en el SOA. El estudio DPP/DPPO mostró que la adición de metformina y las intervenciones en el estilo de vida combinadas eran médicamente útiles y rentables.
- Agonistas del receptor de GLP-1 estimulan los receptores de GLP-1 en el páncreas, aumentando así la liberación de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón. El uso de agonistas de GLP-1 se asocia con la pérdida de peso, lo que puede reducir la resistencia a la insulina.
- Inhibidores SGLT2: aumentan la excreción de glucosa urinaria, reduciendo así los niveles de glucosa plasmática y los requerimientos de insulina exógena. El uso de inhibidores de SGLT2 también se ha asociado con la pérdida de peso, lo que puede reducir la resistencia a la insulina.
- Tiazolidinedionas: mejoran la sensibilidad a la insulina al aumentar la eliminación de glucosa dependiente de insulina en el tejido muscular y adiposo, así como al disminuir la producción de glucosa hepática. Uso limitado por aumento de peso secundario, retención de líquidos y alteraciones cardiovasculares asociados al uso.
- Inhibidores de la DPP-4 prolongan la actividad del GLP-1 endógeno y del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) al prevenir su degradación.

Para personas en terapia con insulina:

- El uso de preparaciones de insulina concentrada cuando se requieren grandes dosis (más de 200 unidades por día) de insulina para mejorar la tolerancia y la absorción.

## Cirugía

La intervención quirúrgica en forma de manga gástrica, banda y bypass está disponible para personas calificadas con obesidad. La pérdida excesiva de grasa asociada con la cirugía bariátrica mejora la sensibilidad a la insulina.<sup>22,23,24</sup>

## Bibliografía

1. Gleason, Christine A., and Sandra E. Juul, eds. Avery. Enfermedades del recién nacido. Elsevier Health Sciences, 2018.
2. Feldman, Mark, Lawrence S. Friedman, and Lawrence J. Brandt, eds. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Elsevier Health Sciences, 2017.
3. Melmed, Shlomo, ed. Williams. Tratado de endocrinología. Elsevier Health Sciences, 2021.
4. Petersen, Max C., and Gerald I. Shulman. «Mechanisms of insulin action and insulin resistance.» *Physiological reviews* 98.4 (2018): 2133-2223.
5. Yaribeygi, Habib, et al. «Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms.» *Journal of cellular physiology* 234.6 (2019): 8152-8161.
6. Tokarz, Victoria L., Patrick E. MacDonald, and Amira Klip. «The cell biology of systemic insulin function.» *Journal of Cell Biology* 217.7 (2018): 2273-2289.
7. Belfiore, Antonino, et al. «Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view.» *Endocrine reviews* 38.5 (2017): 379-431.
8. Di Meo, Sergio, Susanna Iossa, and Paola Venditti. «Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources.» *Journal of Endocrinology* 233.1 (2017): R15-R42.
9. Kahn, Barbara B., and Jeffrey S. Flier. «Obesity and insulin resistance.» *The Journal of clinical investigation* 106.4 (2000): 473-481.
10. da Silva Rosa, Simone C., et al. «Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue.» *Physiological Reports* 8.19 (2020): e14607.
11. Ausiello, Dennis Arthur, and Lee Goldman. Cecil Tratado de medicina interna. Elsevier España, 2009.
12. Freeman, Andrew M., and Nicholas Pennings. «Insulin resistance.» *StatPearls* [Internet] (2021).
13. Suckale J, Solimena M. El gránulo secretor de insulina como centro de señalización. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21 [10]: 599–609
14. Jameson, J. Larry, and Leslie J. De Groot. *Endocrinology-E-Book: Adult and Pediatric.* Elsevier Health Sciences, 2010.
15. Brady, Mark F., and Prashanth Rawla. «Acanthosis nigricans.» (2017).
16. Zaman, Gaffar S. «Pathogenesis of insulin resistance.» *Cellular metabolism and related disorders.* IntechOpen, 2020.
17. Steil G, Volund A, Kahn S, Bergman R. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. *Diabetes.* 1993; 42: 250-256.)
18. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Medical Research Methodology.* 2011; 11: 158
19. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic. *Diabetes Care.* 2000; 23: 171-175
20. Cuartero, B. García, et al. «Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular.» *Anales de Pediatría.* Vol. 66. No. 5. Elsevier Doyma, 2007.
21. Henríquez, Sandra, et al. «Variability of formulas to assess insulin sensitivity and their association with the Matsuda index.» *Nutrición hospitalaria* 28.5 (2013): 1594-1598.
22. Rác O, Linková M, Jakubowski K, Link R, Kuzmová D. [Barriers of the initiation of insulin treatment in type 2 diabetic patients - conquering the «psychological insulin resistance»]. *Orv Hetil.* 2019 Jan;160(3):93-97.
23. Yaribeygi H, Atkin SL, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *J Cell Physiol.* 2019 Aug;234(8):12385-12392.
24. He X, Wu D, Hu C, Xu T, Liu Y, Liu C, Xu B, Tang W. Role of Metformin in the Treatment of Patients with Thyroid Nodules and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019 Mar;29(3):359-367.

# Terapia hormonal en los años posmenopáusicos: considerando beneficios y riesgos en la práctica clínica. I

---

ANDREA R. GENAZZANI<sup>1</sup>, PATRIZIA MONTELEONE<sup>2</sup>, ANDREA GIANNINI<sup>1</sup>, Y TOMMASO SIMONCINI<sup>1</sup>

## Resumen

**Antecedentes:** Los síntomas de la menopausia pueden ser muy angustiantes y afectar considerablemente la vida personal y social de la mujer. Se está haciendo cada vez más evidente que dejar los síntomas molestos sin tratamiento en la mediana edad puede provocar una alteración de la calidad de vida y una reducción de la productividad del trabajo y, posiblemente, deterioro general de la salud. Sin embargo, la terapia hormonal (TH) para el alivio de los síntomas de la menopausia ha sido objeto de mucha controversia durante las dos últimas décadas. En efecto, a principios de siglo, se ensombreció el uso de la TH debido a la preocupación por las enfermedades cardiovasculares y los riesgos cerebrovasculares y el cáncer de mama, que surgen después de la publicación de un gran ensayo aleatorizado controlado con placebo.

No obstante, resultados de un subanálisis de los datos del ensayo y estudios de seguimiento extendidos, junto con otros ensayos clínicos y estudios observacionales más modernos, han proporcionado nueva evidencia sobre los efectos de la TH.

**Objetivo y justificación:** El objetivo del siguiente artículo es evaluar la literatura clínica más significativa sobre los efectos de las hormonas en mujeres posmenopáusicas, para informar los beneficios y riesgos de la TH para el alivio de los síntomas de la menopausia.

**Métodos de búsqueda:** Se realizó una búsqueda en Pubmed de ensayos clínicos, utilizando los siguientes términos: estrógenos, progestágenos, bazedoxifeno, tibolona, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, complejo de estrógenos selectivos de tejidos, andrógenos y menopausia.

**Resultados:** La TH es un tratamiento eficaz para los molestos síntomas vasomotores de la menopausia, el síndrome genitourinario y la prevención de fracturas osteoporóticas. Las mujeres deben ser conscientes de que existe un pequeño aumento del riesgo de accidente cerebrovascular que tiende a persistir a lo largo de los años así como el riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado de estrógeno-progestina. Sin embargo, las mujeres sanas que comienzan la TH poco después de la menopausia probablemente obtengan más beneficios que daños del tratamiento con TH que puede mejorar los síntomas molestos, al mismo tiempo que confiere beneficios de compensación como la reducción del riesgo cardiovascular, un aumento de la densidad mineral ósea y una reducción del riesgo de fractura ósea. Además, se ha observado que una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal se puede obtener en mujeres tratadas con terapia de estrógeno-progestina, y una reducción general pero no significativa de la mortalidad en mujeres tratadas con estrógenos equinos conjugados solos o combinados con terapia de estrógeno-progestina donde, posiblemente, se deben preferir las vías transdérmicas

---

1 Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

2 Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pisa, Italy.

de administración de TH, ya que tienen el menor impacto sobre la coagulación. Con tratamiento combinado se debe favorecer la progesterona natural, ya que carece de las propiedades antiapoptóticas de otros progestágenos en las células mamarias.

Al comenzar la TH, se deben usar dosis bajas y aumentar gradualmente hasta lograr un control efectivo de los síntomas. Salvo desarrollar contraindicaciones, las pacientes pueden optar por continuar con la TH siempre que los beneficios superen los riesgos. Es obligatoria la reevaluación periódica del estado de salud de la mujer. Las mujeres con menopausia prematura que comienzan la TH antes de los 50 años parecen tener la ventaja más significativa en términos de longevidad.

**Implicaciones más amplias:** En mujeres con síntomas menopáusicos molestos, la TH debe considerarse uno de los pilares del tratamiento.

Los médicos clínicos deben adaptar la TH según el historial de la paciente, las características físicas y el estado de salud actual para que los beneficios superen los riesgos.

**Palabras clave:** menopausia, estrógenos, progestágenos, andrógenos, tibolona, complejo estrogénico selectivo de tejidos.

## Abstract

**Background:** Menopausal symptoms can be very distressing and considerably affect a woman's personal and social life. It is becoming more and more evident that leaving bothersome symptoms untreated in midlife may lead to altered quality of life, reduced work productivity and, possibly, overall impaired health. Hormone therapy (HT) for the relief of menopausal symptoms has been the object of much controversy over the past two decades. At the beginning of the century, a shadow was cast on the use of HT owing to the concern for cardiovascular and cerebrovascular risks, and breast cancer, arising following publication of a large randomized placebo-controlled trial.

Findings of a subanalysis of the trial data and extended follow-up studies, along with other more modern clinical trials and observational studies, have provided new evidence on the effects of HT.

**Objective and rationale:** The goal of the following paper is to appraise the most significant clinical literature on the effects of hormones in postmenopausal women, and to report the benefits and risks of HT for the relief of menopausal symptoms.

**Search methods:** A Pubmed search of clinical trials was performed using the following terms: estrogens, progestogens, bazedoxifene, tibolone, selective estrogen receptor modulators, tissue-selective estrogen complex, andropause, and menopause.

**Outcomes:** HT is an effective treatment for bothersome menopausal vasomotor symptoms, genitourinary syndrome, and prevention of osteoporotic fractures. Women should be made aware that there is a small increased risk of stroke that tends to persist over the years as well as breast cancer risk with long-term estrogen-progestin use. However, healthy women who begin HT soon after menopause will probably earn more benefit than harm from the treatment. HT can improve bothersome symptoms, all the while conferring offset benefits such as cardiovascular risk reduction, an increase in bone mineral density and a reduction in bone fracture risk. Moreover, a decrease in colorectal cancer risk is obtainable in women treated with estrogen-progestin therapy, and an overall but nonsignificant reduction in mortality has been observed in women treated with conjugated equine estrogens alone or combined with estrogen-progestin therapy. Where possible, transdermal routes of HT administration should be preferred as they have the least impact on coagulation. With combined treatment, natural progesterone should be favored as it is devoid of the antiapoptotic

properties of other progestogens on breast cells. When beginning HT, low doses should be used and increased gradually until effective control of symptoms is achieved. Unless contraindications develop, patients may choose to continue HT as long as the benefits outweigh the risks. Regular reassessment of the woman's health status is mandatory. Women with premature menopause who begin HT before 50 years of age seem to have the most significant advantage in terms of longevity.

**Wider implications:** In women with bothersome menopausal symptoms, HT should be considered one of the mainstays of treatment. Clinical practitioners should tailor HT based on patient history, physical characteristics, and current health status so that benefits outweigh the risks.

**Key words:** menopause, estrogens, progestogens, androgens, tibolone, tissue-selective estrogen complex.

## Introducción

La historia de la terapia hormonal (TH) para la menopausia comenzó en 1942, cuando la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC), una mezcla de más de diez compuestos estrogénicos aislados de la orina de yeguas preñadas, para el tratamiento de los síntomas resultantes de la deficiencia de estrógenos (Stefanick, 2005). Durante las siguientes tres décadas, la droga se convirtió en un tratamiento establecido para el alivio de los síntomas de la menopausia, apoyado por estudios independientes. En 1972, la FDA publicó un Aviso Federal de registro que indica que los productos de estrógenos, incluido el EEC, fueron eficaces en el tratamiento de los síntomas de la menopausia (Stefanick, 2005).

Sin embargo, en 1975 estudios críticos asociaron el uso de estrógenos con cáncer de endometrio (Ziel y Finkle, 1975), lo que hizo que la FDA emitiera un boletín de advertencia de este riesgo con el uso prolongado de estas hormonas.

Este problema se superó fácilmente combinando estrógenos con una molécula de progestina en mujeres con útero. Durante las décadas que siguieron, varios productos que contienen diferentes compuestos estrogénicos y diferentes progestinas, usando diferentes vías de administración, fueron desarrollados para tratar no solo las consecuencias a corto plazo sino también a largo plazo de la menopausia. La TH se propuso

como tratamiento para una amplia gama de las dolencias asociadas al envejecimiento.

## Datos de estudios observacionales de la posmenopausia en 1995

El ensayo Postmenopausal Estrogens Progestins Interventions (PEPI) sugirió beneficios de la TH sobre marcadores de enfermedades cardiovasculares (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995). El ensayo PEPI incluyó a mujeres sanas con útero, de 45 a 64 años, que tenían al menos 1, pero no más de 10, años de posmenopausia y probaron cuatro regímenes diferentes (EEC 0,625 mg diariamente; EEC 0,625 al día más acetato de medroxiprogesterona [AMP] 10 mg los días 1 a 12 por ciclo de 28 días; EEC 0,625 al día más AMP 2,5 mg al día, o 0,625 de EEC al día más progesterona micronizada [PM] 200 mg los días 1 a 12 por ciclo de 28 días) frente a placebo. En el PEPI, el estrógeno solo o combinado con una progestina mejoró el perfil lipídico y redujo los niveles de fibrinógeno (dos factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular) en comparación con placebo (The Writing Group para el ensayo PEPI, 1995). La lección más importante aprendida del PEPI fue que los regímenes que utilizan progesterona natural fueron los mejor tolerados metabólicamente y causaron los cambios más beneficiosos en los lípidos y las lipoproteínas, ya que dieron como resultado un nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) –C comparable al de la CEE oral sola, pero que carecía del «efecto de atenuación» del AMP en este aumento (The Writing Group for

the PEPI Trial, 1995). La teoría de que la TH podría ser beneficiosa para la prevención de enfermedades cardíacas fue desafiada por el estudio Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (4), en el que mujeres mayores no histerectomizadas y con enfermedad cardiovascular establecida fueron aleatorizadas a TH oral (0,625 mg de CEE más 2,5 mg de AMP al día) o placebo.

Durante un seguimiento medio de 4,1 años al tratamiento con EEC oral plus, el AMP no redujo la tasa general de eventos de enfermedad coronaria (ECV) en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria (Hulley et al., 1988) y un aumento en la tasa de eventos tromboembólicos. Aunque este fue un ensayo de prevención secundaria, la publicación del estudio HERS por Hulley et al. (1998) afectó fuertemente las recomendaciones clínicas sobre el uso de TH para la prevención de la cardiopatía coronaria.

Mientras tanto, en 1993, se lanzó un estudio nacional en EE. UU.: el Women's Health Initiative (WHI). Esta investigación inscribió a 161.808 mujeres, de 50 a 79 años, en un estudio nacional de salud a largo plazo que se concentra en estrategias para prevenir enfermedades del corazón, cáncer de mama y colorrectal, y osteoporosis en pacientes mujeres posmenopáusicas. Un componente del WHI, el WHI TH, consistió en dos ensayos controlados con placebo de EEC-AMP oral (0,625 mg de EEC más 2,5 mg de AMP al día) en mujeres no histerectomizadas (n=16.608) y EEC solo en mujeres histerectomizadas (n=10.739), en la prevención de enfermedades cardíacas y fracturas osteoporóticas, y riesgo asociado para cáncer de mama. La edad promedio de las mujeres en el WHI TH fue de 63 años, con una media de 12 años desde la menopausia (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). En julio de 2002, el grupo de estrógeno más progestina del estudio fue detenido, 3 años antes de su conclusión programada, debido a un pequeño aumento de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso (TEV) en las mujeres que tomaron el TH (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). Se encontró también un ligero aumento en el cáncer de mama,

aunque no estadísticamente significativo (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). En este punto, muchos médicos aconsejaron a sus pacientes abandonar la TH, tal vez demasiado influenciados por titulares de miedo a la salud en los medios. En marzo de 2004, también se dio por terminado el ensayo de estrógenos solos prematuramente debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y porque extender el ensayo a su duración total no resultaría en un hallazgo estadísticamente significativo para un criterio de valoración primario o compuesto (The Women's Health Initiative Steering Committee, 2004).

Además, en ambos estudios, se demostró que la TH previene las fracturas osteoporóticas, con beneficios para muchas mujeres. Sin embargo, la consecuencia de la extrema atención ofrecida por los medios de comunicación a los peligros declarados de TH afectó profundamente no solo a la opinión pública sino también a los patrones de prescripción médicos, y el uso de TH continuó disminuyendo de manera importante.

Entre 2004 y 2007, hubo un cambio crucial gracias a la publicación de análisis adicionales del ensayo WHI, lo que indica que se habían sobrestimado los riesgos para determinados aspectos. Estratificando la cohorte WHI por edad, encontraron que los datos apuntaban hacia una reducción del riesgo de enfermedad cardíaca, menor riesgo de muerte por cualquier causa, y no aumento aparente del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que inician TH entre las edades de 50 y 59 años, o menos de 10 años después de la menopausia a diferencia de las mujeres que comienzan la TH después de los 60 años (Rossouw et al., 2007). Estos hallazgos llevaron a la base de la «hipótesis del tiempo», según el cual hay una ventana de oportunidad donde el inicio de la TH podría influir positivamente en el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres más jóvenes. Incluso estudios prolongados de seguimiento postintervención mostraron resultados favorables para el infarto de miocardio, todas las causas de mortalidad, y un índice global en mujeres en los países de Europa central y oriental, en el grupo 50-59 años (Harman, 2014). Además, y muy importante,

los autores de las publicaciones de WHI afirmaron que el uso de EEC solo no afectó la incidencia global de cáncer de mama invasivo y se asoció con tasas reducidas estadísticamente significativas en el cáncer de mama ductal (Manson et al., 2013). El WHI sigue siendo el más significativo y el único ensayo aleatorizado controlado con placebo hasta la fecha sobre los resultados de enfermedad y muerte después de TH, y los datos deben tenerse en cuenta.

Con el tiempo, se diseñaron dos estudios más esenciales para evaluar la seguridad de la TH en mujeres sanas posmenopáusicas tempranas: el Kronos Early Estrogen Preventin (KEEPS) (Miller et al., 2009) y el ensayo de intervención temprana versus tardía con estradiol (ELITE) (Hodis et al., 2016). En el KEEPS, un estudio de 4 años aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, ensayo prospectivo, no hubo efectos beneficiosos o dañinos de TH (CEE 0,45 mg/día oral o estradiol transdérmico 50 mg semanales, ambos en combinación con PM oral cíclico 200 mg durante 12 días por 28 días ciclo) sobre la progresión de la aterosclerosis evaluada por la íntima-media espesor de la carótida o calcificación arterial coronaria. El estudio ELITE fue explícitamente con la intención de probar la hipótesis del tiempo, comparando mujeres en posmenopausia temprana y mujeres mayores tratadas con TH (estradiol oral 1 mg por día, más gel vaginal de progesterona [45 mg] administrado secuencialmente una vez al día durante 10 días por ciclo de 28 días) versus placebo (Hodis et al., 2016). Durante 5 años, la progresión de la aterosclerosis fue más lenta para el grupo de mujeres con menos de 6 años después de la menopausia tratadas con estradiol (E2), en comparación con sus contrapartes que tomaban placebo, mientras que no hubo ningún beneficio para las mujeres que se encontraban 10 años después de la menopausia.

Dos estudios extensos también fueron vitales para cambiar el punto de vista sobre la TH. El ensayo danés de prevención de la osteoporosis (Schierbeck et al., 2012) fue un estudio longitudinal de etiqueta abierta y no controlado con placebo, con un período de seguimiento de 10 años. En este ensayo, las mujeres que recibían TH (E2 oral 2 mg/día o acetato de estró-

geno-noretisterona oral, en terapia trisecucional [2 mg de E2 durante 12 días, 2 mg de E2 más 1 mg de acetato de noretisterona durante 10 días, y 1 mg de E2 durante 6 días]) tuvieron una reducción significativa de riesgo de eventos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio.

Un gran estudio finlandés basado en el Registro Nacional de Defunciones encontró un índice de riesgo elevado (HR) para muerte cardíaca y accidente cerebrovascular en el primer año para las mujeres que dejaron de tomar la TH en comparación con las mujeres que continuaron usándola (Mikkola et al., 2015). Las mujeres en TH habían usado uno de los siguientes regímenes: E2 asociado con una liberación de levonorgestrel en dispositivo intrauterino (DIU), o varias progestinas, de las cuales las más comunes fueron acetato de noretisterona (44%), MPA (27%), didrogesterona (12%), durante 10 a 14 días al mes, o en intervalos de 3 meses, o continuamente. Sin embargo, no hubo un aumento similar en las enfermedades cardiovasculares (ECV) que ocurrieron después de suspender la TH en los ensayos del WHI (Manson et al., 2013).

En los últimos 5 años, las principales sociedades científicas han emitido nuevas recomendaciones con respecto al tratamiento de los síntomas de la menopausia con TH (Sarri et al., 2015; Baber et al., 2016; NAMS, 2017 [Panel Asesor de Declaración de Posición de Terapia Hormonal, 2017]) basadas en datos de los ensayos mencionados anteriormente, entre otros, para orientar a los médicos en la práctica de la medicina menopáusica. Estas recomendaciones tranquilizan sobre el hecho de que, con el uso adecuado de TH, los beneficios de las hormonas generalmente superan los riesgos. Los estudios europeos han abierto el camino a vías alternativas de administración, principalmente la ruta transdérmica, que puede influir positivamente en el riesgo cardiovascular.

Además, en los últimos 70 años, la historia también ha cambiado para las mujeres en los países de Occidente. En primer lugar, la esperanza de vida de las mujeres ha aumentado en aproximadamente 18 años en el siglo pasado,

extendiendo así la vida más allá del último período menstrual de manera significativa. Es más, el papel social de la mujer ha evolucionado. En la mayoría de los países occidentalizados, las mujeres representan un componente significativo de la fuerza laboral. La maternidad también se ha pospuesto a una edad más avanzada.

De manera que, en el momento de la menopausia, una mujer a menudo tiene un trabajo de tiempo completo, cuida la familia y, muchas veces, también se ocupa de los padres ancianos. Y en medio de todo esto, dicha menopausia provoca casi siempre síntomas vasomotores y urogenitales que pueden ser muy angustiantes y afectan considerablemente la vida personal y social; pueden sobrevenir, entonces, cambios negativos en el estado de ánimo, el sueño, la memoria y la calidad de vida en general.

Además, aproximadamente el 30 al 40% de las mujeres informan que los síntomas de la menopausia reducen el rendimiento en el lugar de trabajo, además de producir sentimientos de vergüenza o agravar la discapacidad social (Griffiths et al., 2016). Así, los proveedores de atención médica que atienden a mujeres en todos los niveles del sistema sanitario deben estar bien preparados para orientar a las pacientes y brindarles consejos para mejorar su calidad de vida. La TH podría ser una opción. La elección de una mujer de usar hormonas debe ser un asunto personal y plenamente informado sobre los posibles riesgos y beneficios.

La decisión de continuar con la TH a largo plazo debe revisarse periódicamente con base basado en el estado de salud.

Los objetivos de esta revisión son evaluar la literatura clínica más significativa sobre los efectos de las hormonas en mujeres posmenopáusicas e informar sobre los beneficios y riesgos de la TH para el alivio de los síntomas de la menopausia.

## **Indicaciones de terapia hormonal**

Los estrógenos ejercen una señalización crítica en una variedad de órganos diana y tejidos

humanos. En consecuencia, la caída de los niveles de estrógeno que acompaña a la menopausia desencadena una serie de molestias, y en ocasiones síntomas angustiosos. Primero, el 75% de las mujeres experimentan síntomas vasomotores (SVM) frente a la menopausia (Woods y Mitchell, 2005), los cuales comienzan tan solo 11 años antes del último período menstrual (FMP) y continúan hasta 11 o 12 años después de la fecha del último parto, FUP (Politi et al., 2008; Freeman et al., 2011; Gartoulla et al., 2018), hasta bien entrados los sesenta (Gartoulla et al., 2018). Los sofocos y la sudoración disminuyen el funcionamiento del día de la mujer; sin embargo, muchas mujeres también se lamentan de síntomas por la noche, con mayor inquietud en la cama, menos eficiencia del sueño y una menor sensación de descanso por la mañana (Pien et al., 2008). Una disminución en la calidad del sueño se ha relacionado con síntomas relacionados con la menopausia, a saber sofocos y síntomas de depresión, en un estudio poblacional longitudinal (Kravitz y Joffe, 2011). La presencia de SVM moderados a graves parece estar asociada con más quejas de funcionamiento de la memoria (Drogos et al., 2013). Además, porque el sueño es vital para el aprendizaje y la consolidación de la memoria (Medic et al., 2017), los trastornos de él probablemente contribuyan a los lapsos de memoria lamentados por muchas mujeres menopáusicas.

Síntomas que rara vez informan las mujeres, pero que pueden ser muy problemáticos, son la sequedad vaginal, la dispareunia, la picazón y el ardor vulvar, y la disuria, la frecuencia y la urgencia urinaria, y las infecciones recurrentes del tracto urinario (Nappi et al., 2019). Los cambios urogenitales pueden tener un impacto tremendamente negativo en la calidad de vida (Nappi et al., 2016) y, junto con un deseo sexual reducido, impulsado por hormonas (Avis et al., 2009), pueden causar disfunción sexual en mujeres que se enfrentan con la menopausia (Avis et al., 2009).

Uno de los problemas de salud más importantes, causados por la menopausia con la deficiencia de estrógenos, es la pérdida de fuerza ósea, que se vuelve sintomática cuando causa osteoporosis posmenopáusica y, por consiguiente, provoca

fracturas de la columna vertebral, la cadera o la muñeca (Cummings y Melton, 2002). La densidad mineral ósea (DMO) parece cambiar poco durante la perimenopausia, la premenopausia o la menopausia temprana, pero luego disminuye considerablemente durante la perimenopausia tardía, aumentando el riesgo de discapacidad por fracturas óseas (Finkelstein et al., 2008). Una reducción del tropismo y el tono de músculo pueden favorecer estos eventos (Maltais et al., 2009).

Uno de los principios rectores de las principales sociedades de menopausia es que la TH es la terapia más eficaz para SVM y atrofia urogenital (Baber et al., 2016; The NAMS 2017 Hormone

Panel Asesor de Declaración de Posición de Terapia, 2017). Además, la TH tiene un efecto positivo probado sobre la osteoporosis y la prevención del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas (Baber et al., 2016).

Los beneficios fuera del objetivo de la TH pueden incluir una mejoría en cambios de humor, trastornos del sueño y disfunción sexual y, en general, calidad de vida (Baber et al., 2016; The NAMS 2017, Panel asesor de declaraciones de posición de terapia hormonal, 2017).

## **Terapia hormonal: riesgos y beneficios**

El WHI fue un estudio histórico. Hasta la fecha, no existen otros ensayos clínicos de TH de esa magnitud. Desafortunadamente, la investigación en la medicina menopáusica se vio empañada por la publicidad negativa en torno a la TH producida por el WHI, y la mayoría de los datos sobre los efectos clínicos con otras dosis, preparaciones y vías de administración de TH siguen siendo observacionales. Sin embargo, creemos que grandes estudios de cohortes, especialmente aquellos basados en registros nacionales, pueden proporcionar números suficientes para reducir los sesgos potenciales y reflejar los datos médicos reales en la práctica y, por lo mismo, pueden ayudarnos en la toma de decisiones.

## **Sistema cardiovascular y metabolismo**

La TH tiene el potencial de afectar los sistemas arterial y venoso del sistema cardiovascular a través de efectos sobre la función endotelial, los lípidos, el metabolismo de la glucosa y la coagulación.

## **Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno**

El intento de reducir la ECV con TH en prevención secundaria a finales de la década de 1990 no tuvo éxito. Los resultados del WHI indicando los efectos nocivos de la TH en mujeres posmenopáusicas produjeron confusión en la comunidad científica y las mujeres en todo el mundo (Grupo de redacción para Investigadores de la Iniciativa de Salud de la Mujer, 2002). Subanálisis posteriores y estudios de seguimiento del WHI a los 13 años y a los 18 años postintervención nos permitieron contextualizar mejor los primeros hallazgos en mujeres del rango de edad más joven (Rossouw et al., 2007; Manson et al., 2013, 2017). En verdad, la relación entre la TH y el riesgo de ECV parece ser compleja. Depende de la edad cronológica y la edad menopáusica, el estado de salud individual, la vía de administración de estrógenos y, posiblemente, de la dosis y el tipo de progestágeno.

## **Mujeres jóvenes posmenopáusicas tempranas vs. mujeres posmenopáusicas mayores**

Analizando los datos basados en la edad cronológica, los investigadores del WHI (Rossouw et al., 2007) reconocieron que la TH (datos combinados CEE y CEE 0,625 mg/día más MPA 2,5 mg/día) no causó complicaciones cardiovasculares en la mujeres del grupo de menor edad (50 a 59 años). De hecho, la HR para eventos cardiovasculares en este grupo fue de 0,93, con una reducción absoluta de 2 casos/10.000 personas-año, en comparación con placebo. La HR fue de 0,98 en mujeres de 60 a 69 años, con un riesgo de 1 por 10.000 personas-año, mientras que fue solo mayor (HR 1,26)

en el grupo de mujeres de 70 a 79 años, con un exceso de riesgo de 19 por 10.000 personas-año. ECC solo parecía estar asociado con un menor riesgo de cardiopatía coronaria que EEC-MPA.

Los autores informaron que, aunque la edad y los años desde la menopausia estaban altamente correlacionados, en sus análisis, los años desde la menopausia parecían influir en los efectos hormonales en la cardiopatía coronaria más que la edad cronológica.

De hecho, la HR para la cardiopatía coronaria fue de 0,76 en mujeres con menos de 10 años desde la menopausia, 1,10 para mujeres con 10 a menos de 20 años desde la menopausia y 1,28 para mujeres con más de 20 años desde la menopausia (datos combinados de EEC solo y EEC/MPA).

Por lo tanto, las mujeres más jóvenes, más cercanas a la fecha de la última menstruación (FUM), experimentan síntomas que requieren TH, con la cual pueden tener el beneficio adicional de una reducción en eventos de ECV. De hecho, un subanálisis de los datos originales del WHI mostró que las mujeres que iniciaron TH más cerca de la menopausia tenían entre 50 y 59 años, y dentro de los 10 años de su FUM, tuvieron una tendencia hacia la reducción del riesgo de ECV (cardiopatía coronaria, injerto de derivación de la arteria coronaria) o intervención coronaria percutánea y mortalidad por todas las causas (Rossouw et al., 2007). Mujeres más alejadas de la menopausia, envejecidas (60 a 69 años) y a 10 años o más de la FUM, por el contrario, experimentan un aumento del riesgo (Rossouw et al., 2007). La cohorte general del WHI apenas representó a las mujeres sintomáticas más jóvenes en los estudios observacionales. Fue malinterpretado, pero este primer reanálisis confirmó los robustos datos observacionales previos a favor de la TH como un factor neutral para los eventos de ECV que había impulsado el estudio WHI en el primer lugar (Stampfer et al., 1985; Bush et al., 1987; Henderson et al., 1991). En el seguimiento ampliado del WHI posterior a la intervención de 13 años, las mujeres que habían sido aleatorizadas para el tratamiento con EEC a

una edad más temprana (50 a 59 años) tuvieron mejores resultados para el infarto de miocardio y la mortalidad por todas las causas. En mujeres mayores, de 60 a 69 años, los EEC tuvieron un efecto neutral sobre estos resultados; en mujeres 70 a 79 años de edad, los EEC determinaron una tendencia hacia un mayor riesgo de estos eventos (Manson et al., 2013). Durante el seguimiento de 18 años, los resultados no demostraron diferencias en todas las causas a largo plazo y en las causas específicas de mortalidad en mujeres tratadas con TH versus placebo a cualquier edad (Manson et al., 2017). Según datos de la etiqueta abierta aleatorizada de 2012 El ensayo danés (estudio DOPS), que incluyó a 1006 mujeres, mostró que el criterio de valoración combinado de riesgo de muerte, insuficiencia cardíaca o infarto miocardio disminuyó significativamente cuando se inició TH a principios de la posmenopausia en mujeres sanas (Schierbeck et al., 2012). El beneficio efecto ocurrió en la fase de aleatorización de 10 años y fue mantenido durante 6 años adicionales de seguimiento no aleatorizado (Schierbeck et al., 2012). Un análisis comparativo y reciente entre datos del Nurses'Health Study (NHS) y el WHI demostró que entre las mujeres de 50 a 59 años al inicio de la TH, asociaciones de EEC solos o CEE+MPA fueron altamente concordantes con respecto a la mayoría de los resultados (Bhupathiraju et al., 2017). Sin embargo, para el infarto del miocardio, los resultados para EEC más AMP tendieron a la elevación del riesgo en el WHI y hacia la reducción del mismo en el NHS. Pero cuando se examinó según el número de años desde la FUM (menos de 10 años) en lugar del grupo de edad, los resultados no fueron significativos ni concordantes para ambos estudios (Bhupathiraju et al., 2017). Los médicos, por lo tanto, deben ser conscientes de que la edad, especialmente la menopáusica, es un factor determinante en la decisión de administrar TH a una paciente y que las pacientes más jóvenes, con menos factores de riesgo, pueden disfrutar de más beneficios. Por otro lado, la mujer mayor puede tener más factores de riesgo de ECV (Swica et al., 2018) y eventos relacionados.

**Sincronización de la terapia hormonal: la ventana de oportunidad.** La edad y el tiempo

transcurrido desde la menopausia al inicio de la TH son dos de los factores más críticos que influyen en los efectos de la TH sobre el riesgo de enfermedades crónicas. En nuestra opinión, el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia es especialmente importante porque transcurre en ausencia de los efectos del estrógeno en el endotelio que marcan la diferencia en términos de riesgo ateroesclerótico (Tuomikoski y Mikkola, 2014). Con la menopausia, el efecto inhibitorio de los estrógenos en el crecimiento y la proliferación de músculo liso de los vasos se pierden (Mendelsohn, 2000). Esto conduce a una aceleración del proceso de aterosclerosis y la producción de citocinas y adipocinas proinflamatorias en el tejido adiposo visceral (Pou et al., 2007; Lee et al., 2009). Los perfiles de lípidos en sangre tienden a volverse aterogénicos en mujeres dentro de un año de la FUM, con aumentos significativos en el colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B (ApoB), independientemente del origen étnico, la edad o el peso (Matthews et al., 2009). Los aumentos en los niveles de colesterol HDL están asociados paradójicamente con una progresión más significativa del espesor de la íntima-media carotídea (El Khoudary et al., 2016). Además, los niveles de presión arterial tienden a aumentar en la posmenopausia (Taddei, 2009).

En la proximidad de la menopausia las mujeres todavía tienen arterias sanas, y presentan una «ventana de oportunidad» para que la TH produzca efectos cardiovasculares beneficiosos. Las arterias envejecidas, sin embargo, se vuelven menos sensibles a los efectos beneficiosos de los estrógenos, posiblemente relacionados con una regulación a la baja de los receptores de estrógeno, ER (Smiley y Khalil, 2009). Los estrógenos producen diferentes efectos en las arterias, según la etapa del proceso ateroesclerótico. En una etapa temprana, estos esteroides inhiben o ralentizan el desarrollo de la placa ateroesclerótica al prevenir la acumulación de células espumosas en el endotelio. En etapas más tardías exacerban la inflamación, y precipitan la ruptura de placas vulnerables al aumentar la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) y promover eventos trombooclusivos (Khalil, 2013). Considerables aumen-

tos de MMP conducen a una remodelación excesiva y a la interrupción de placas de ateroma existentes (Wingrove et al., 1998). Por lo tanto, la condición endotelial anterior de una mujer es el verdadero factor determinante del resultado cardiovascular de la TH. La gran mayoría de las mujeres incluidas en el ensayo original probablemente tenían una vasculatura gravemente enferma por la edad, el número de años desde la menopausia y enfermedades cardiovasculares preexistentes y factores de riesgo (obesidad, colesterol alto e hipertensión). En el WHI, aquellas mujeres que iniciaron TH poco después de la menopausia mostraron mejores resultados cardiovasculares, con aterosclerosis menos avanzada.

De hecho, en WHI-CACS, aproximadamente 8,7 años después de la aleatorización, las mujeres de 50 a 59 años que recibieron CEE solo presentaron una menor prevalencia y cantidad de calcio en las arterias coronarias —un marcador de progresión de la aterosclerosis— que las que recibieron placebo (et al., 2007).

Con base en esta hipótesis, un grupo de investigadores diseñó el Early versus Late Intervention Trial (ELITE), un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ensayo prospectivo doble ciego para evaluar los efectos de la TH en la progresión de la aterosclerosis, con espesor de la íntima-media carotídea (CIMT) y calcificación arterial coronaria (CAC) como resultados (Hodis et al., 2016). El objetivo del estudio ELITE fue específicamente probar la hipótesis del momento oportuno de la TH, al comparar estos resultados en mujeres en la posmenopausia temprana (menos de 6 años después de la menopausia) y en mujeres en la posmenopausia tardía (10 años después de la menopausia) (Hodis et al., 2016). Se realizaron mediciones del CIMT cada 6 meses, y tomografías cardíacas computarizadas en 643 mujeres posmenopáusicas sanas, aleatorizadas a TH o placebo durante 6 a 7 años. La tasa de progresión de aterosclerosis por CIMT fue similar en los grupos E2 y placebo en mujeres a 10 años después de la menopausia. Al mismo tiempo, fue más lenta en el grupo de mujeres con menos de 6 años después de la menopausia, para las mujeres en TH, en comparación con

placebo. La tomografía computarizada no reveló diferencias para CAC, estenosis total y placa entre E2 y mujeres tratadas con placebo en el grupo de edad menopáusica. Esto puede atribuirse a la corta duración del ensayo con respecto al largo período de incubación de CAC (Loria et al., 2007), y por lo tanto, el estudio puede no haber durado lo suficiente como para observar un cambio (Hodis et al., 2016).

Además, el análisis posterior al ensayo de los datos de ELITE reveló que con niveles plasmáticos más altos de E2 logrados a través de la terapia, la progresión de la tasa CIMT disminuyó entre las mujeres en la posmenopausia temprana pero aumentó entre las mujeres en la posmenopausia tardía. Estos datos están perfectamente en línea con la hipótesis del tiempo (Miller et al., 2020).

El KEEPS también fue diseñado para centrarse en las mujeres más jóvenes y saludables mediante la inclusión de las que se encontraban dentro de los 3 años de la menopausia y excluyendo a aquellas con aterosclerosis clínica y subclínica conocida (Miller et al., 2009). En el KEEPS, el CIMT aumentó de manera comparable en el tratamiento y en las mujeres tratadas con placebo de manera similar durante los 4 años del estudio. La desalineación entre los resultados del KEEPS de ningún beneficio en la progresión del CIMT y los resultados del ensayo ELITE pueden explicarse por un efecto dosis-respuesta de E2 o un efecto dependiente del tiempo (Hodis et al., 2016; Sriprasert et al., 2019). De hecho, el tratamiento consistió en 0,45 mg/día de CEE o por vía transdérmica E2 50 mcg/día, ambos con progesterona oral (200 mg/día para 12 días/mes), o pastillas y parches de placebo. Aunque los niveles circulantes de E2 y E1 aumentaron con ambos tratamientos versus placebo, difirieron entre las mujeres asignadas a E2 transdérmico o CEE oral. Además, la duración del estudio (4 años) fue más corta que la del ELITE.

El CIMT se evaluó después de un período de 3 años de suspender la TH o el placebo en un subgrupo de 76 participantes de KEEPS. No se produjeron cambios acelerados en el grosor arterial y no hubo diferencias entre grupos de

tratamiento a largo del tiempo, aunque para las mujeres asignadas al azar a tratamiento oral de E2, hubo un aumento significativo en el postratamiento CIMT con respecto a los años en tratamiento activo (Miller et al., 2019).

Un informe reciente del registro nacional de recetas de Finlandia informó que la TH reduce el riesgo de muerte relacionado con la cardiopatía coronaria, cuanto antes se inicia (Savolainen-Peltonen et al., 2016).

**Ruta de administración.** Los estrógenos transdérmicos y vaginales parece que confieren un menor riesgo de eventos de VD, muy probablemente gracias al menor impacto en la función hepática. Los factores hemostáticos hepáticos son significativamente menos afectados por la terapia no oral (Canonico, 2014). Las vías de administración no orales respetan más de cerca la fisiología femenina, ya que las hormonas ováricas se liberan directamente en el torrente sanguíneo. La evidencia observacional muestra que la terapia transdérmica con estrógenos, en la dosis de 50 mg, se asocia con un menor riesgo de trombosis de venas profundas, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en comparación con el tratamiento oral (Simon et al., 2016). Los datos de TEV se confirmaron en un reciente estudio utilizando datos de QResearch y Clinical Practice Research del Reino Unido y bases de datos de Datalink, CPRD (Vinogradova et al., 2019). Las mujeres incluidas en el estudio habían estado expuestas a preparaciones orales de estrógeno solo (EEC y E2) y preparaciones combinadas (EEC o E2 con AMP, didrogesterona, acetato de noretisterona, norgestrel/levonorgestrel o drospirenona) o E2 transdérmico solo o combinado con una progestina, principalmente acetato de noretisterona. En este estudio, ninguna preparación transdérmica (E2 solo o combinado, combinado cíclico o continuo) se asoció con un mayor riesgo de TEV, y la dosis (> 50 µg E2 transdérmico) no supuso ninguna diferencia (Vinogradova, 2019).

Se observó una menor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva y TEV en un estudio de cohortes emparejadas en el que participaron 5102 mujeres tratadas con trata-

miento transdérmico, terapia con estrógenos versus uso de terapia con estrógenos orales; los eventos de ECV impulsados en gran parte por eventos de TEV fueron un 19% más bajos en las mujeres tratadas con E2 transdérmico (Sriprasert et al., 2019). En comparación con EEC oral, el E2 transdérmico también se asoció con un menor riesgo de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular, aunque no significativamente (Shufelt et al., 2014). Curiosamente, los datos del estudio observacional WHI (Crandall et al., 2017) mostraron que la EEC oral por debajo de 0,625 mg/día resultó ser igualmente segura en comparación a E2 transdérmico, cuando el índice global (definido como ECV, cáncer de mama, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, fractura de cadera, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio o muerte) fue considerado. E2 vaginal (25 mg comprimidos dos veces por semana o anillo de 7,5 mg/día) para aliviar la atrofia vaginal también parece ser beneficioso, ya que la mortalidad por ECV se disminuyó significativamente con esta terapia en una cohorte finlandesa a nivel nacional en un estudio de 195.756 mujeres (Mikkola et al., 2016). Estos hallazgos fueron confirmados por los datos del estudio Women's Health Initiative Observational, donde los riesgos de cardiopatía coronaria y mortalidad por todas las causas fueron menores en usuarias que en las no usuarias de estrógenos vaginales en una población de mujeres blancas, delgadas, con una educación e ingresos superiores. Al mismo tiempo, las posibilidades de accidente cerebrovascular y embolia pulmonar/trombosis venosa profunda fueron similares (Crandall et al., 2018). Finalmente, muy recientemente los datos del NHS confirmaron la seguridad cardiovascular de los estrógenos (Bhupathiraju et al., 2018).

**Tipo de estrógeno oral utilizado.** Entre las preparaciones orales, los EEC se han asociado con mayores riesgos de TEV con respecto al E2 oral en un estudio observacional muy reciente (Vinogradova et al., 2019).

**Progestágeno utilizado en terapia combinada.** La observación del estudio WHI, de que los resultados cardiovasculares más favorables fueron obtenidos en el brazo de estrógeno solo en comparación con el brazo de estrógeno-

progestágeno provocó la pregunta de si el componente progestágeno podría oponerse a los efectos bien conocidos del estrógeno en el sistema cardiovascular. Por ejemplo, entre las mujeres del grupo de edad de 50 a 59 años, la frecuencia de episodios cardíacos fue menor (FC  $\frac{1}{4}$  0,63 [0,36–1,09]) en el grupo que recibía CEE que en el grupo que recibía CEE/AMP (HR = 1,29 [0,79–2,12]) (Rossouw et al., 2007). Tal como se describió antes, el AMP tiene una amplia variedad de efectos debido a su capacidad para interactuar con varios receptores endocrinos. De hecho, en ensayos controlados (ECA) no aleatorizados AMP y norepregnanos, como nomegestrol acetato y promegestona, determinaron un aumento significativo en el riesgo de complicaciones venosas (Scarabin, 2018; Vinogradova et al., 2019). Derivados de progesterona y pregnano, como la didrogesterona y el acetato de clormadinona, por otro lado, resultaron ser neutrales sobre el riesgo de TEV (Canónico et al., 2010; Vinogradova et al., 2019). Los datos de observación indican que el mayor riesgo de TEV parece estar asociado con el uso de formulaciones TH que contienen AMP (Sweetland et al., 2012; Vinogradova et al., 2019). En el informe de la base de datos CPRD del Reino Unido, el riesgo de TEV con CEE/AMP fue 2.1, muy cercano a ese informado por WHI para la misma formulación (Scarabin, 2018). Para el riesgo de accidente cerebrovascular, no se encontró asociación con el uso de progesterona, pregnano y nortestosterona-progestinas, mientras que una asociación positiva se ha informado para formulaciones que contienen derivados del norepregnano (Canónico et al., 2016).

**Dosis.** La TH puede tener efectos cardiovasculares beneficiosos en pacientes posmenopáusicas, en mujeres sin enfermedad clínica manifiesta, incluso con dosis más bajas (Casanova et al., 2015). En un subconjunto de 1246 mujeres del estudio WHI observacional seguido durante una mediana de 10,4 años, dosis bajas por vía oral de EEC (<0,625 mg/día) se asociaron con una reducción no significativa de tasas de cardiopatía coronaria, ECV total y mortalidad por ECV en comparación con las mujeres que utilizaron EEC en dosis convencional oral, 0,625 mg/día (Shufelt et al., 2014). Los hallazgos con

respecto al riesgo de accidente cerebrovascular no son homogéneos. Dosis bajas de TH (equivalentes a 0,3 mg de estrógenos conjugados orales [CE] al día) no fueron asociadas con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con TH a dosis convencional en el NHS (Grodstein et al., 2000).

Otro estudio de la base de datos del seguro nacional de salud francés identificó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico dependiente de la dosis con estrógenos orales en una población de mujeres entre 51 y 62 años; el riesgo era significativamente límite con una dosis de estrógeno baja a media (<1 mg/día) y mayor en aquellas mujeres que usaban dosis altas (> 1 mg/día) de estrógeno (Canónico et al., 2016). No se encontró que el riesgo de accidente cerebrovascular se incrementara al aumentar la dosis de estrógenos transdérmicos (Canónico et al., 2016).

En el Estudio observacional WHI, no se encontró ninguna diferencia significativa en el riesgo de accidente cerebrovascular cuando se compararon dosis de EEC orales bajas (0,625 mg) y medias (> 0,625 mg) (Shufelt et al., 2014). Sin embargo, al menos en teoría, comenzar la TH con dosis bajas, especialmente en mujeres mayores y más lejos de la FUM, podría ser un enfoque inteligente, ya que E2 aumenta la actividad de las MMP y posiblemente causa la interrupción de las placas de ateroma de manera dependiente de la dosis (Wingrove et al., 1998).

Los datos sobre la interacción entre las diversas preparaciones de estrógenos-progestágenos y el sistema cardiovascular femenino son muy difíciles de interpretar y muy debatidos; se han ilustrado en detalle para esta razón. Sin embargo, estos hallazgos requieren confirmación a través de ECA.

## **Modulador selectivo del receptor de estrógenos y complejo de estrógenos tejido selectivos**

**Raloxifeno.** Los resultados múltiples de 4 años de la evaluación de raloxifeno como ensayo de tratamiento de la osteoporosis (MORE) y el seguimiento de 4 años al Continuing

Outcomes Relevant to Evista (CORE), diseñado para determinar el efecto del raloxifeno sobre la incidencia de cáncer de mama invasivo, produjeron un primer conjunto de datos sobre el perfil de seguridad cardiovascular de esta droga. En mujeres posmenopáusicas con riesgo relativamente bajo de eventos de enfermedad cardiovascular que participaron en estos ensayos (Ensrud et al., 2006), no hay evidencia de un impacto del raloxifeno en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, eventos generales o eventos coronarios o cerebrovasculares. En el ensayo histórico sobre el uso de raloxifeno para el corazón (RUTH), las mujeres que tenían 55 años de edad o más, un año o más posmenopáusicas, con enfermedad coronaria establecida o con mayor riesgo de enfermedad coronaria, tratadas con raloxifeno por vía oral a la dosis de 60 mg/día durante una mediana de 5,6 años, no se desarrollaron más eventos coronarios o CHD (Barrett-Connor et al., 2006). El riesgo general de accidente cerebrovascular no aumentó, aunque en mujeres con una puntuación de riesgo de accidente cerebrovascular elevada, la incidencia de accidente cerebrovascular fatal aumentó en 49%. El raloxifeno también provocó un mayor riesgo de TEV. El riesgo general de muerte por causas cardiovasculares o muerte por cualquier motivo no fue significativamente afectado por la administración de raloxifeno durante ese tiempo (Barrett-Connor et al., 2006).

En un análisis *post hoc* de los datos del ensayo RUTH, mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de cardiopatía coronaria o aquellas con cardiopatía coronaria establecida, menores de 60 años, no experimentaron un aumento o disminución en la incidencia de eventos coronarios con el tratamiento con raloxifeno (Barrett-Connor et al., 2006). La incidencia de eventos coronarios fue significativamente menor en mujeres posmenopáusicas con menos de 60 años de edad, asignadas raloxifeno en comparación con placebo. De hecho, el HR fue de 0,59 con una reducción absoluta del riesgo de 36 casos/1000 mujeres (Collins et al., 2009). Es más, el raloxifeno no causó daños tempranos en la cardiopatía coronaria a ninguna edad (Collins et al., 2009). El raloxifeno no afectó la incidencia de eventos coronarios en cualquier otro subgrupo (Collins et al., 2009).

**Complejo de estrógenos selectivo de tejidos (BDZ/CE).** En mujeres posmenopáusicas saludables, con BZA/EC administrado por vía oral a las dosis diarias de EC 0,45 mg/BZA 20 mg (n=1585) o EC 0,625 mg/BZA 20 mg (n=1583), se demostró que cualquiera de estas dosis del complejo (n=4868) durante 2 años presentó un perfil de seguridad cardiovascular aceptable, con tasas de accidente cerebrovascular y ECV comparables al placebo (n=1241). El riesgo de TEV fue bajo (Komm et al., 2015).

### **Tibolona**

Hay pocos datos de ECA sobre los efectos cardiovasculares de la tibolona. Resultados de la investigación OPAL (Bots et al., 2006), un estudio de tres brazos, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo para determinar los efectos de la tibolona administrada por vía oral (2,5 mg al día) y EEC/AMP (0,625/2,5 mg al día) en 866 mujeres posmenopáusicas sanas de 45 a 79 años, han mostrado una progresión más significativa del CIMT de ambos tratamientos hormonales versus placebo. En el LIFT (Cummings et al., 2008) un estudio aleatorizado realizado en 4538 mujeres, de edades comprendidas entre 60 y 85 años, con tibolona administrada por vía oral a la dosis diaria de 1,25 mg/día (edad media 68 años), determinó un aumento en eventos de accidente cerebrovascular. Las mujeres tratadas con tibolona tuvieron un aumento en el valor absoluto de riesgo de accidente cerebrovascular de 2,3 (IC del 95%, 0,4-4,2) por 1000 personas-año y un aumento del riesgo relativo de 2,19 (IC del 95%, 1,14-4,23). El riesgo de accidente cerebrovascular fue mayor (6,6 por 1000 personas-año) en mujeres mayores de 70 años de edad tratadas con tibolona versus 3,4 por 1000 personas año tratadas con placebo.

La conclusión que surgió plantea que, como el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta exponencialmente con la edad, la tibolona generalmente no debe utilizarse en mujeres de edad avanzada. Además, no debe administrarse a las mujeres que tienen fuertes factores de riesgo de accidente cerebrovascular, como hipertensión, tabaquismo, diabetes y fibrilación auricular (Cummings, 2008). La tibolona no

parece conferir un mayor riesgo de TEV (Barrett-Connor et al., 2006) o aumento de eventos de cardiopatía coronaria (Cummings et al., 2008).

### **Andrógenos**

El tratamiento de testosterona transdérmica a corto plazo —24 semanas— (300 mg/ día) no produce eventos adversos graves (Achilli et al., 2017). Además, en cuanto al efecto sobre el perfil lipídico sérico, el metabolismo de los carbohidratos, y la función renal y hepática según la evaluación de la química sérica y la hematología, los índices parecen ser neutrales (Achilli et al., 2017). El suministro transdérmico de testosterona (300 mg/día) también se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en mujeres con insuficiencia cardíaca; el tratamiento de 24 semanas se asoció con mejoras funcionales significativas, en comparación con el placebo, en términos de consumo máximo de oxígeno y la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos (Iellamo et al., 2010). Sin embargo, faltan estudios a largo plazo.

El tratamiento vaginal con dehidroepiandrosterona (DHEA) (6,5 mg/día) no aumenta los niveles circulantes de DHEA, E2 o testosterona por encima del rango posmenopáusico normal y los datos de un ensayo de 52 semanas en mujeres posmenopáusicas, por lo demás sanas, no revelaron efectos adversos (Sauer et al., 2018). Ningún estudio robusto investigó específicamente los efectos cardiovasculares del tratamiento sistémico con DHEA en mujeres posmenopáusicas.

### **Peso corporal, distribución de la grasa y metabolismo de la glucosa**

#### **Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno**

La distribución central de la grasa está íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico y, por tanto, el mayor riesgo de ECV. La menopausia da como resultado un aumento de la grasa visceral

central (Genazzani et al., 2006). Es un hecho conocido que la TH no ayudará con la pérdida de peso, pero puede ayudar a prevenir los cambios menopáusicos en la distribución de la grasa corporal, con una disminución en la masa grasa visceral (Jensen et al., 2003; Papadakis et al., 2018).

El Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) mostró que las mujeres que reciben TH ganan menos grasa que los controles (Jensen et al., 2003). Un estudio observacional, longitudinal de 2 años en mujeres que tomaban predominantemente por vía oral EEC 0,625 mg/día de forma continua combinada con AMP 2,5 mg/día arrojó resultados similares (Gower et al., 2006).

El ensayo PEPI informó niveles medios de insulina en ayunas; eran del 16,1% de glucosa en ayunas: 2,2 mg/dl más bajos en mujeres aleatorizadas a EEC 0,625 mg/día con o sin un agente progestacional con respecto al placebo. Los niveles de glucosa a las dos horas fueron, sin embargo, significativamente más altos, lo que posiblemente indica un aclaramiento sanguíneo de glucosa más lento en mujeres en TH (Espeland et al., 1998).

El WHI mostró una disminución pequeña pero estadísticamente significativa en el IMC y la circunferencia de la cintura durante el primer año de tratamiento en mujeres asignadas a TH (Margolis et al., 2004). Se encontraron resultados similares en el HERS, donde las mujeres asignadas a TH experimentaron leves pero significativas pérdidas de peso, disminución del IMC y una reducción de la relación cintura-cadera, y circunferencia de la cintura, durante el seguimiento, en comparación con placebo (Kanaya et al., 2003). Como consecuencia, la TH mejora la resistencia a la insulina y reduce la incidencia de diabetes en mujeres posmenopáusicas.

En HERS y WHI (Kanaya et al., 2003; Margolis et al., 2004), la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el brazo de TH se redujo en un 35% y un 21%, respectivamente. Estos datos están de acuerdo con los de extensos estudios observacionales, el NHS (Manson et al., 1992), y el estudio de cohorte francés

E3N en el que las mujeres estuvieron expuestas a E2 transdérmico solo o combinado con progesterona, MPA o didrogesterona (de Lauzon-Guillain et al., 2009). De acuerdo con el efecto de TH, en el seguimiento postintervención de los ensayos WHI, las reducciones del riesgo de diabetes desaparecieron en los años posteriores a la interrupción de TH (Manson, 2013). Así, la TH tiene un efecto favorable sobre el metabolismo de la glucosa, incluso en mujeres con DM2 preexistente (Salpeter et al., 2006; Slopian et al., 2018).

En KEEPS, la resistencia a la insulina tendió a disminuir en ambos grupos de TH (CEE oral (0,45 mg/día) o 17β-E2 transdérmico [50 mg/día]), ambos con progesterona (200 mg/día durante 12 días / mes), lo cual es consistente con los datos reportados previamente (Miller et al., 2019).

## **Moduladores selectivos del receptor de estrógenos y complejo de estrógenos tejidos selectivos**

En mujeres posmenopáusicas sanas, el tratamiento con raloxifeno (60 mg/día) demostró que administrado durante 12 meses previene el aumento de peso corporal y la distribución de grasa de tipo ginecoide favorecida (Francucci et al., 2005). En otro estudio, el raloxifeno administrado durante el mismo período alteró notablemente la composición corporal al aumentar la masa libre de grasa y el agua total del cuerpo (Jacobsen et al., 2010). Un ensayo pequeño informó que en 12 meses de tratamiento con raloxifeno (60 mg/día) no se modificó la glucosa en ayunas o la tolerancia a la glucosa; sin embargo, disminuyó la sensibilidad a la insulina (Lasco et al., 2004).

En un metaanálisis de cinco RCT, Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) en mujeres posmenopáusicas, el tratamiento oral con bazedoxifeno (BZA) 0,45 mg/EC 0,625 mg durante 2 años no afectó el peso corporal (Black et al., 2016). En el estudio SMART-1, BZA/CE mejoró los parámetros de lípidos y los niveles de homocisteína, y no cambió significativamente los niveles de glucosa en

sangre o insulina en ayunas durante un período de 12 semanas (Lobo et al., 2009). Por otro lado, mujeres obesas tratadas con BZA/CE en un estudio piloto aleatorizado controlado con placebo de 12 semanas, se beneficiaron de una mejora en ayunas de la función de las células beta pancreáticas y las concentraciones de glucosa (Lovre et al., 2019).

### **Tibolona**

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, fue demostrado que la tibolona (2,5 mg/día) reduce la sensibilidad a la insulina. Por tanto, puede que no sea aconsejable recetar tibolona a mujeres con diabetes o con mayor riesgo de padecerla (Manassiev, 2013).

### **Sistema nervioso central**

La ciencia básica y los estudios con animales nos han enseñado que E2 ejerce efectos beneficiosos sobre el cerebro, como el mantenimiento de la integridad sináptica (Tang, 2004), facilitando la producción de  $\beta$ -amiloide soluble y aumentando el número de espinas dendríticas en la corteza prefrontal y el hipocampo (Jaffe et al., 1994; Hara et al., 2015). Sin embargo, los datos clínicos han sido equívocos y controvertidos en cuanto a los beneficios de TH en el cerebro de mujeres posmenopáusicas.

### **Síntomas vasomotores**

*Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno.* No hay duda de que la TH con estrógeno o estrógeno-progestágeno sea el mejor opción de tratamiento para aliviar los SVM en mujeres (Maclennan et al., 2004), al punto que todas las sociedades científicas importantes recomiendan el uso de TH para este propósito (Sarri et al., 2015; Baber et al., 2016; The NAMS 2017 Panel asesor de declaraciones de posición de terapia hormonal, 2017).

La terapia hormonal combinada de estrógeno y progestágeno es más eficaz que el estrógeno solo en el tratamiento de los fogajes (Maclennan et al., 2004). Datos del KEEPS

confirmaron esto recientemente con décadas de estudios (Santoro et al., 2017).

Se demostró que las dosis bajas son eficaces para resolver el SVM en casi todas las mujeres sintomáticas (Santoro et al., 2017). Por esta razón, en la práctica clínica, es apropiado comenzar la TH a dosis bajas y aumentar gradualmente en caso de persistencia de los síntomas.

### **Moduladores selectivos del receptor de estrógenos y complejo de estrógenos tejidos selectivo**

Mientras que el raloxifeno empeora los fogajes (Yang et al., 2013), la combinación BZA/EC(BZA 20 mg/día/CE 0,45 mg) es acertada y, gracias al componente EC, es eficaz y homologada para el tratamiento de SVM (Komm et al., 2014).

**Tibolona.** La tibolona (2,5 mg/día) es más eficaz que un placebo en la reducción de SVM; sin embargo, tiene menos éxito que la TH combinada en pacientes posmenopáusicas (Formoso et al., 2016).

### **Deterioro cognitivo**

#### **Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno. Cognición**

Los estudios de mujeres sanas que viven en la comunidad son concordantes sobre la observación de que las mujeres que usan TH (ya sea estrógenos sin oposición o estrógenos más progestágeno) funcionan mejor que los no usuarias en un amplio espectro de habilidades cognitivas (Maki et al., 2001; Miller et al., 2002; Sherwin, 2003; Whitmer et al., 2011). Esto es particularmente cierto para mujeres sometidas a menopausia quirúrgica (Verghese et al., 2000). En el estudio Women's Health Across the Nation (SWAN), las mujeres que iniciaron TH antes de su FUM tuvieron un efecto cognitivo positivo. Por el contrario, aquellas que iniciaron TH mucho después de la FUM tuvieron un efecto peor sobre el rendimiento cognitivo (Greendale et al., 2009). El NHS, sin embargo, no encontró

una mejora significativa en la cognición a largo plazo con el uso de TH (Kang et al., 2004). Además, las mujeres que habían comenzado con TH mucho después de su FUM exhibieron un deterioro cognitivo más rápido (Kang et al., 2004). WHIMS, un estudio complementario del WHI, tuvo como objetivo evaluar el efecto de estrógenos más progestágenos sobre la incidencia de demencia o deterioro cognitivo leve en comparación con placebo (Shumaker et al., 2003). Las tasas de demencia en mujeres de 65 años o más aleatorizadas a EEC más AMP se incrementaron, pero no en las que tomaron EEC solo. Al final temprano del estudio, se diagnosticó a 40 mujeres con probable demencia (HR 2,05) en el grupo de tratamiento, después de un seguimiento promedio de 4,05 años versus 21 en el grupo de placebo.

La incidencia de deterioro cognitivo leve no difirió entre grupos. Sin embargo, las mujeres inscritas en el ensayo clínico WHIMS tenían, en promedio, 72 años en el momento del inicio de la TH, aproximadamente 15 años después de su FUM. Esto nos lleva a plantear la hipótesis de que, como para las enfermedades cardiovasculares, existe una ventana de oportunidad de tratamiento para la prevención del deterioro cognitivo en la posmenopausia temprana. De hecho, los estudios contemporáneos han demostrado un efecto protector de la TH contra el deterioro cognitivo en mujeres sometidas a ooforectomía, cuando comienzan cerca de la menopausia quirúrgica (Bagger et al., 2005; Rocca et al., 2007). Este efecto persiste, incluso años después de la interrupción del tratamiento. En un estudio de sección transversal en el que participaron 428 sujetos, mujeres que recibieron TH antes de la edad de 56 años obtuvieron puntajes más altos en una prueba de función cognitiva global y había mejor atención en comparación con las que comenzaron la terapia después 56 años de edad (MacLennan et al., 2006).

Además, las mujeres que comenzaron la terapia después de los 56 años se desempeñaron peor que aquellas que nunca usaron TH (MacLennan et al., 2006). La plausibilidad biológica del fenómeno radica en la evidencia de la ciencia básica de que la densidad de RE cere-

bral disminuye después de la menopausia y con el envejecimiento (Jaffe et al., 1994), y que los efectos benéficos metabólicos y endoteliales de E2 sobre la función celular de los tejidos sanos en el cerebro son suplantados por efectos perjudiciales de tejido no saludables en personas afectadas por la edad (Clarkson, 2007; Brinton, 2008). Hasta ahora, los ensayos aleatorizados controlados con placebo para probar esta hipótesis han demostrado un efecto neutral de la TH sobre cognición en mujeres que comenzaron el tratamiento cerca de la menopausia. El KEEPS-Cog, otro ECA, reclutó a mujeres más jóvenes (Gleason et al., 2015) —edad media 52,6 años, edad media de la menopausia 1,4 años—. Seiscientas noventa y tres mujeres fueron asignadas al azar a E2 oral o E2 transdérmico más AMP (12 días al mes), o placebo. No hubo ningún beneficio o daño; por lo tanto, el efecto fue neutral, según se informó sobre las medidas cognitivas de las mujeres tratadas con TH en comparación al placebo. El estudio WHIMS-Young (WHIMS-Y) investigó 1326 mujeres que habían participado en los ECA basados en WHI CEE a la edad de 50 a 55 años (Espeland et al., 2013). Un promedio de 14,2 años después de la aleatorización al tratamiento y 7,2 años después de la interrupción del tratamiento, cuando las mujeres tenían 67,2 años de edad en promedio, una batería de las pruebas se administró a través de una entrevista telefónica.

Contrariamente a los resultados iniciales de WHI, estos datos no indicaron ni daño ni beneficio a la capacidad cognitiva en mujeres que inician TH en la posmenopausia temprana. La ausencia de efectos cognitivos durante e inmediatamente después de la TH también es consistente con el Early versus Late Intervention with Estradiol en mujeres recientemente menopáusicas (Henderson, 2016). Muchos factores pueden afectar la cognición en las mujeres, y esta área de la medicina de género todavía necesita mucha investigación para aclarar los conflictivos resultados obtenidos de ensayos observacionales y controlados aleatorizados. Hasta la fecha, ningún ECA ha confirmado la ventana de oportunidad para la cognición. Sin embargo, en un análisis más reciente de los datos del estudio Cache County 12-year longitudinal population-based, en una pobla-

ción de más de 2000 mujeres sanas, se encontró que el mayor beneficio de la TH sobre las medidas objetivas de la cognición fue obtenido cuando la exposición a la terapia, ya fuera con estrógenos solos o combinados, comenzó dentro de los 5 años posteriores a la menopausia. De acuerdo con esta hipótesis (Matyi et al., 2019), la TH que se inició más de 5 años después de la menopausia todavía producía efectos beneficiosos en comparación con quienes nunca la usaron (Matyi et al., 2019).

**Enfermedad de Alzheimer.** Los estudios observacionales también han proporcionado indicaciones de que el momento del inicio de la TH podría ser protector contra el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Zandi et al., 2002; Henderson et al., 2005; Imtiaz et al., 2017), un trastorno típicamente relacionado con el género.

En un extenso estudio observacional, el Cache County (Matyi et al., 2019), la exposición a TH se asoció con una mejor cognición global y disminución atenuada durante un intervalo de 3 años. En mujeres que recibieron TH durante más de 10 años en el mismo estudio, el exceso de riesgo de enfermedad de Alzheimer relacionado con el género desapareció. Un reanálisis post-WHI (Shao et al., 2012) de los mismos datos, con seguimiento extendido, mostró que las mujeres que habían usado cualquier tipo de TH en 5 años de la menopausia tenían un 30% menos de riesgo de enfermedad de Alzheimer, especialmente si la terapia se prolongó durante 10 años o más. El riesgo de enfermedad de Alzheimer no se redujo entre los que habían iniciado TH a los 5 años o más después de la menopausia (Shao et al., 2012). Investigadores finlandeses informaron recientemente que la exposición prolongada a E2, especialmente durante más de 10 años después de la menopausia natural con el uso de TH, podría determinar un pequeño aumento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer (Savolainen-Peltonen et al., 2019). Sin embargo, este estudio adolece de varios sesgos importantes, entre los que se destaca, en nuestra opinión, que las mujeres a las que se les prescribió TH tenían SVM y, debido a esto, eran más propensas a desarrollar disfunción cognitiva independientemente del uso de TH (Maki y Henderson,

2016). La asociación entre el uso de TH y la enfermedad de Alzheimer en este estudio, por tanto, no implica una relación causal.

**Estrés y cognición.** La exposición al estrés alrededor de la menopausia puede interferir con procesos cognitivos prefrontales, como la memoria de trabajo (Kudielka y Kirschbaum, 2005; Ycaza Herrera y Mather, 2015), y esto está mediado por una respuesta en la secreción de cortisol (Oei et al., 2006). Un subestudio del ensayo ELITE demostró que la TH limita los efectos del estrés en la memoria de trabajo, tal vez ayudando en el mantenimiento de reactividad adecuada del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (Herrera et al., 2017). La TH a largo plazo parece reducir el cortisol libre en respuesta al estrés físico, independientemente del momento de inicio de la TH —menos o más de 6 años después de la menopausia— (Ycaza Herrera et al., 2015). Además, parece beneficiar el rendimiento cognitivo después de un episodio de estrés agudo en comparación con el placebo (Greendale et al., 2009).

**Dehidroepiandrosterona.** Niveles de dehidroepiandrosterona (DHEAS sulfato) endógena más altos están asociados de forma independiente y positiva con varias medidas de la función cognitiva, como la función ejecutiva, la concentración y la memoria de trabajo (Genazzani et al., 2006).

En consecuencia, la suplementación con DHEA puede parecer una oportunidad de tratamiento emocionante. El tratamiento con DHEA en mujeres posmenopáusicas puede inducir la síntesis de esteroides neuroactivos, particularmente alopregnanolona, y neuropéptidos, como la  $\beta$ -endorfina, que son cruciales para la modulación del estado de ánimo, la memoria y la sensación de bienestar durante el envejecimiento reproductivo (Genazzani et al., 2006). Además, bajo suplementación con DHEA, las mujeres muestran una menor respuesta a ACTH en términos de la producción de cortisol, mientras que las respuestas de otros esteroides suprarrenales están conservadas (Pluchino et al., 2008). Nuestros datos más recientes muestran que en mujeres posmenopáusicas con DHEAS basal más bajo (percentil 5), incluso la

administración oral de DHEA en dosis bajas (10 mg/día) mejora los síntomas climatéricos (Genazzani et al., 2006) y revierte algunos síntomas relacionados con los cambios de las vías enzimáticas adrenales (Genazzani et al., 2006). En nuestro estudio, la secreción de cortisol se redujo en mayor medida en mujeres tratadas con DHEA (DHEA oral 25 mg/día) que en las tratadas con TH (E2 transdérmico 50 mg/día más MP 100 mg/día); en efecto, creemos que podría ser beneficioso para el funcionamiento cognitivo a largo plazo, de acuerdo con los datos descritos anteriormente (Herrera et al., 2017).

### ***Estado anímico***

Hasta hace solo unos años, los datos de los ECA apuntaban hacia la eficacia de E2 como antidepresivo solo en perimenopáusicas deprimidas, pero no en mujeres posmenopáusicas (Rubinow et al., 2015). Por otro lado, el uso de estrógenos para tratar a mujeres deprimidas con más de varios años después de la menopausia está destinado a ser un fracaso (Rubinow et al., 2015). Este hallazgo es consistente con la «hipótesis de la ventana crítica», lo que sugiere que E2 ejerce efectos beneficiosos solo si se administra cerca del cese de la actividad ovárica. En el ensayo KEEPS, los EEC (0,45 mg/día, con progesterona cíclica) pero no E2 transdérmico (50 mg/día, con progesterona cíclica) mejoraron los síntomas depresivos en comparación con placebo (Gleason et al., 2015). Un ensayo muy reciente, por primera vez, demostró que una administración de 12 meses de E2 (0,1 mg/día) y PM (200 mg/día transdérmica durante 12 días cada 3 meses) fue más eficaz que el placebo incluso para prevenir el desarrollo de síntomas depresivos clínicamente significativos entre mujeres perimenopáusicas eutímicas y posmenopáusicas tempranas (Gordon et al., 2018).

### ***Efecto del componente progestágeno de la terapia hormonal sobre el estado de ánimo***

Los progestágenos pueden atenuar el efecto antidepresivo de la terapia con estrógenos en mujeres no deprimidas (Sherwin, 1991; Zweifel y O'Brien, 1997). En una encuesta transversal realizada en 176 mujeres sanas, en su mayoría

posmenopáusicas, progesterona micronizada, PM, oral demostró ser más neutral en el estado de ánimo que AMP (Fitzpatrick et al., 2000). En un cruce de un estudio doble ciego, AMP cíclico oral (10 mg/día durante 12 días por ciclo de 28 días), a su vez, era mejor para el estado de ánimo que el acetato de noretisterona oral cíclico (1 mg/día durante 12 días por ciclo de 28 días) en mujeres sin antecedentes del síndrome premenstrual recibiendo 2 mg/día de E2 de forma continua (Björn et al., 2000). Las mujeres con antecedentes de síndrome premenstrual experimentaron efectos adversos del estado de ánimo con ambos progestágenos (Björn et al., 2000).

La vía de administración puede afectar la influencia de la progesterona en el estado anímico. En un estudio sobre mujeres posmenopáusicas que viven en la comunidad, el E2 transdérmico asociado con la progestina sintética causó un aumento del riesgo de síntomas depresivos, mientras que el E2 transdérmico solo o en combinación con progesterona natural tuvo un efecto neutro (Scali et al., 2010).

La dosis de progestina puede influir en la respuesta a los síntomas del estado de ánimo. En un estudio aleatorio, doble ciego, cruzado, mujeres tanto con antecedentes como sin antecedentes de síndrome premenstrual, que recibieron 2 mg por vía oral de E2 combinado de forma continua con 10 mg o 20 mg de AMP oral de forma secuencial durante 12 días por ciclo, respondieron con más síntomas negativos del estado de ánimo con la dosis más baja de AMP. En mujeres con antecedentes del síndrome premenstrual, la dosis más alta de AMP aumentó los síntomas positivos del estado de ánimo (Björn et al., 2002). En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, estudio cruzado, la progesterona vaginal natural causó de manera similar efectos adversos del estado de ánimo en mujeres sin síndrome premenstrual previo, cuando se administraba en una dosis de menos de 400 mg en comparación con una dosis de más de 800 mg (Andréen et al., 2003). En contraste, las mujeres con síndrome premenstrual previo no informaron ciclicidad de los síntomas inducidos por progesterona (Andréen et al., 2003).

## **Sueño**

**Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno.** La gran mayoría de los ECA que comparan la TH con placebo han encontrado que la TH mejora la calidad del sueño percibida y los problemas de sueño autoinformados más que el placebo (Hays et al., 2003; Brunner et al., 2005; Welton et al., 2008; Cintron et al., 2017). Un metaanálisis reciente de la literatura reveló que la TH se asocia con una mejor calidad del sueño en mujeres con perturbación del sueño asociada con SVM (Hays et al., 2003), pero que el efecto de TH en mujeres sin SVM no está claro (Cintron et al., 2017). En el reciente informe KEEPS (Cintron et al., 2018), la calidad general del sueño mejoró con ambos regímenes de TH (EEC 0,45 mg/día por vía oral versus E2 transdérmico 50 mg/día) en comparación con placebo. Sin embargo, el E2 transdérmico se desempeñó modestamente mejor que el EEC oral. El alivio de los SVM se asoció positivamente con mejoras en la calidad del sueño en general, confirmando informes anteriores (Cintron et al., 2018). Por lo tanto, parece que son las alteraciones del sueño acompañadas de fogajes nocturnos las que responden mejor a la TH. Pequeños estudios han sugerido que la progesterona natural mejora la calidad y los beneficios subjetivos del sueño basados en parámetros de polisomnografía más que AMP en terapias combinadas (Montplaisir et al., 2001; Gambacciani et al., 2005). Este efecto biológico es plausible debido a la pronta metabolización de la progesterona natural a la alopregnanolona, un GABAérgico agonista de inducción hipnótica.

**Complejo estrogénico tejido selectivo.** Datos del ensayo SMART-5 indican que la combinación de BZA 20 mg/EC 0,45 mg/día tiene efectos favorables sobre el sueño. Estos efectos se observaron en mujeres posmenopáusicas con SVM moderado a grave y más leve (Pinkerton et al., 2014).

## **Sistema musculoesquelético**

### **Hueso**

*Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno.* La dosis convencional de TH previene todas las

fracturas, incluidas las vertebrales y de cadera (Marjoribanks et al., 2017). Los datos del WHI fueron los primeros en proporcionar evidencia sustancial de este hecho (Grupo de Redacción para mujeres. Investigadores de iniciativas de salud, 2002; Cauley et al., 2003, 2006). En efecto, mujeres sometidas a TH se beneficiaron de una reducción del 34% en las fracturas de cadera y del 24% en el total de fracturas (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). La TH también provoca una disminución de fracturas vertebrales (Zhu et al., 2016). Esto es paralelo a un aumento en la DMO (Manson et al., 2013), efecto que ya se había demostrado en PEPI (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995) y otros ensayos.

La TH es la única terapia disponible con eficacia probada para la reducción de fracturas en pacientes sin osteoporosis en los primeros años posmenopáusicos (Bagger et al., 2004). El efecto preventivo de la TH, sin embargo, es probablemente atenuado cuando se inicia después de los 60 años (Zhu et al., 2016). En el seguimiento postintervención se ha informado que, para exusuarias de TH en comparación con exusuarias de placebo, detener la TH no tiene un efecto de rebote en el hueso, ya que no aumenta el riesgo de fractura, ya sea sostenido o transitorio (Watts et al., 2017). Aunque algunos estudios han informado una pérdida en la DMO después de suspender la TH (Karim et al., 2011; Zhu et al., 2016), los datos de WHI indican un beneficio residual significativo para el total de fracturas que persistieron durante 13 años en los años posteriores al cese de la terapia en mujeres asignadas a EEC más AMP (Manson et al., 2013).

La TH en dosis bajas puede mejorar la DMO en mujeres tratadas (1 mg E2 ± 0,5 mg de acetato de noretisterona o 0,5 mg de 17beta-E2 y 0,25 mg de acetato de noretisterona); sin embargo, no hay resultados hasta la fecha sobre la prevención de fracturas (Gambacciani et al., 2008; Zang et al., 2010).

**Raloxifeno y complejo estrogénico tejido selectivo.** El raloxifeno y los BZA son agonistas de ER en el hueso. En cuanto al raloxifeno, dos grandes estudios, los ensayos MORE y RUTH,

mostraron una reducción en el riesgo de fractura, pero no en la incidencia de fractura de cadera (Delmas et al., 2002; Collins et al., 2009). Se ha demostrado que BZA 20 mg/día reduce de manera similar el riesgo de fractura vertebral, especialmente en mujeres con mayor riesgo de fractura (Reginster et al., 2014; Palacios et al., 2015). No hay datos sobre el riesgo de fractura con BZA 20 mg/EC 0,45 mg/día, pero se observó mejora en la DMO total de cadera y cuello femoral en un gran ECA versus placebo (Lindsay et al., 2009). En comparación con la terapia estrógeno-progestina, complejo estrogénico selectivo tisular (BZA oral 20 mg/EC 0,45), las mejoras en la DMO fueron menores que en las mujeres tratadas con EEC 0,45 mg/MPA 1,5 mg (Pinkerton et al., 2014).

**Tibolona.** Los estudios controlados aleatorios muestran que la tibolona, incluso en dosis bajas (1,25 mg/día), aumenta la DMO y reduce el riesgo de fracturas (Ettinger 2007; Cummings et al., 2008; Biglia et al., 2010; Zang et al., 2010). Se demostró que la tibolona (2,5 mg/día) tiene la misma eficacia que la terapia combinada de estrógeno-progestina (Biglia et al., 2010) a largo plazo (Rymer et al., 2002) —más de 10 años—, tanto al comienzo como al final de la posmenopausia y en mujeres con osteoporosis establecida. En mujeres mayores de 60 años tratadas con tibolona (Cummings et al., 2008), este beneficio se ve ensombrecido por el aumento de riesgo de accidentes cerebrovasculares.

## **Músculos**

En las mujeres de mediana edad, la masa muscular magra, contrariamente a la masa grasa, parece disminuir, contribuyendo así al cambio en la composición corporal. La sarcopenia es más manifiesta en mujeres de edad avanzada que en hombres de edad avanzada y, aunque no se puede atribuir a la menopausia, este proceso degenerativo parece evolucionar más rápidamente después de la FUP (Bondarev et al., 2018). Sin embargo, la TH no parece conferir un beneficio en términos de ganancia de masa corporal magra. Aunque estudios anteriores habían indicado preservación de músculo en mujeres tratadas con TH (E2 oral/noretisterona acetato) en comparación con placebo (Sipila et al., 2001; Sorensen et

al., 2001), los datos de ensayos grandes más recientes no han confirmado estos resultados (Kenny et al., 2005; Sites et al., 2005; Thorneycroft et al., 2007; Bea et al., 2011). Datos de los centros WHI BMD (Bea et al., 2011) mostraron que la pérdida de masa corporal magra era menor con estrógenos o tratamiento con estrógeno-progestágeno en comparación con placebo a los 3 años. Sin embargo, el resultado se perdió en 6 años, lo que no dio lugar a diferencias entre grupos de tratamiento con placebo y TH. El DOPS, igualmente, no encontró diferencia significativa para el cambio en la masa corporal magra entre tratamientos y control durante 5 años (Jensen et al., 2003).

## **Articulaciones**

Los datos del WHI han revelado que los tratamientos con estrógeno y estrógeno-progestina dan como resultado menos dolor en las articulaciones en comparación con el placebo (Barnabei et al., 2005; Chlebowski et al., 2018). Además, las mujeres tratadas con TH desarrollan menos síndrome del túnel carpiano (Al-Rousan et al., 2018). Los datos del WHI también han demostrado una reducción en el porcentaje de mujeres que se someten a una cirugía de reemplazo de articulaciones entre las mujeres que toman TH comparado con placebo, lo que posiblemente indica un papel de la TH en la preservación de cartílago (Cirillo et al., 2006).

## **Discos intervertebrales**

El tratamiento con estrógeno-progestágeno parece tener un efecto positivo en la altura del disco intervertebral, que se correlaciona con la puntuación T (Muscat Baron et al., 2007; Baron et al., 2009). La altura adecuada del disco es vital para el mantenimiento de las propiedades de absorción de impactos del disco intervertebral y proteger la columna de las fracturas vertebrales por compresión (Muscat Baron et al., 2007; Baron et al., 2009).

## **Piel y cabello**

El uso de estrógenos después de la menopausia aumenta el contenido de colágeno, y por tanto, la capacidad de retener agua, con mayor

grosor dérmico y elasticidad (Calleja-Agius et al., 2013). La prevención del envejecimiento cutáneo parece ser máxima con el uso de TH durante la perimenopausia (Phillips et al., 2008). La TH puede ejercer un efecto beneficioso sobre la piel del rostro y la apariencia aumentando las propiedades reológicas; sin embargo, no limita el número y la profundidad de las arrugas (Phillips et al., 2008; Owen et al., 2016). A través de una mejora del flujo sanguíneo de la piel, la TH puede afectar positivamente la cicatrización y la prevención de heridas. Las usuarias de TH de edad avanzada, en un estudio de la Base de datos de Investigación de Práctica General del Reino Unido, manifestaron desarrollar menos úlceras crónicas en las piernas y úlceras inducidas por la presión que las no usuarias (Margolis et al., 2002).

## Sistema urogenital

La menopausia conduce inevitablemente a una constelación de síntomas urogenitales, como sequedad vaginal, dispareunia, picazón y ardor vulvar, disuria, incontinencia urinaria e infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, denominado síndrome genitourinario de la menopausia. A pesar de que el impacto de los síntomas genitourinarios es comparable al de los síntomas graves de condiciones médicas (Di Bonaventura et al., 2015), las mujeres son reacias a informar de estas perturbaciones, por lo que a menudo se descuidan.

### **Atrofia vulvovaginal**

**Combinaciones de estrógeno o estrógeno-progestágeno.** Los síntomas de atrofia vulvovaginal se pueden tratar con estrógenos tópicos o sistémicos (Rahn et al., 2014). La terapia con estrógenos restaura la normalidad de la flora vaginal, reduce el pH y espesa y revasculariza el revestimiento vaginal. Gracias a su eficacia y excelente perfil de seguridad (Marjoribanks et al., 2017; Crandall et al., 2018), el estrógeno vaginal es generalmente el enfoque de primera línea para tratar los síntomas de la atrofia vulvovaginal en la mayoría de las mujeres. De hecho, mientras que la TH sistémica elimina los síntomas de atrofia vulvovaginal en

el 75% de los casos, la terapia vaginal tiene éxito en el 80 al 90% de los casos (Goldstein, 2010).

Compuestos estrogénicos locales para el síndrome genitourinario incluyen E2, estriol, EEC y promestriene. Es preferible el estrógeno vaginal en dosis bajas, y está disponible en la forma de insertos vaginales de 4 µg, un anillo vaginal E2 de 7,5 µg o una tableta de E2 de 10 µg (Zdravkovic et al., 2001; Constantine et al., 2018). Por definición, la dosis baja del estrógeno vaginal se caracteriza por la absorción sistémica dentro niveles normales de E2 posmenopáusico y, lo que es más importante, no induce hiperplasia endometrial (Zdravkovic et al., 2001).

### **Moduladores selectivos del receptor de estrógenos y complejo estrogénico tejido selectivo**

*Ospemifeno.* El ospemifeno es el primer tratamiento no estrogénico aprobado para la dispareunia moderada a grave en mujeres con atrofia vulvovaginal (Paton, 2014). El efecto del ospemifeno sobre los síntomas de atrofia vaginal y dispareunia, el epitelio vaginal y el pH de la vagina es comparable al de los estrógenos vaginales (Goldstein, 2010). Características histológicas mejoradas del revestimiento vaginal con una reducción de las células parabasales y un aumento de las células superficiales son alcanzables con esta terapia (Di Donato et al., 2019). En mujeres posmenopáusicas saludables el ospemifeno administrado por vía oral 60 mg/día hasta 52 semanas es seguro. Aunque se han realizado estudios sobre ospemifeno de corta duración, no se ha informado aumento de eventos de cardiovasculares, tromboembólicos, con respecto al placebo durante un período de 52 semanas (Di Donato et al., 2019). El tratamiento con ospemifeno es estadísticamente asociado con un mayor grosor del endometrio en mujeres con un útero intacto tanto a las 12 semanas como a las 52 semanas; sin embargo, este aumento no es clínicamente relevante y no ha resultado en patología endometrial en mujeres tratadas durante este período (Di Donato et al., 2019).

*Andrógenos: DHEA y testosterona.* DHEA vaginal. DHEA vaginal pasa por conversión local

por enzimas (metabolismo intracrino) a estrógenos y andrógenos como androstenediol, androstenediona, testosterona y DHT (Labrie et al., 2015). En ensayos clínicos controlados con placebo (Parish, 2013; Archer, 2015; Labrie et al., 2015; Sauer et al., 2018), la aplicación diaria de 0,50% (6,5 mg) de DHEA mejoró el parámetro objetivo de atrofia vaginal: pH vaginal, índice de maduración epitelial vaginal, espesor e integridad epitelial y lubricación (Labrie et al., 2016). La activación de los receptores de estrógenos y andrógenos a través de los metabolitos de la DHEA en la vagina afecta las tres capas de la pared vaginal, incluidas las fibras del colágeno de la membrana basal y la pared muscular, y da como resultado una mejora significativa de la dispareunia (Labrie et al., 2016).

**Testosterona vaginal.** Los investigadores están evaluando la testosterona intravaginal para mejorar la atrofia vulvovaginal; esto puede ser una nueva opción, prometedora, para sobrevivientes de cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromataza (Santen et al., 2017; Davis et al., 2018), para quienes las opciones disponibles son muy escasas. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo (Davis et al., 2018), se probó la testosterona intravaginal en forma de una crema autoadministrada (300 lg por dosis) al día durante 2 semanas y luego tres veces por semana durante 24 semanas.

**Tibolona.** Reduce los síntomas de atrofia vulvovaginal a un grado de nivel similar como la terapia con hormonas combinadas continuas de dosis bajas convencionales, ambas a la dosis de 2,5 mg (Swanson et al., 2006; Hammar et al., 2007) y 1,25 mg/día (Swanson et al., 2006).

### **Incontinencia urinaria**

Se prefiere la vía vaginal para el tratamiento estrogénico de síntomas urinarios como frecuencia, nicturia, vejiga hiperactiva, urgencia e incontinencia (Nappi y Davis, 2012). La terapia vaginal con estrógenos también puede ayudar a prevenir infecciones recurrentes del tracto urinario con estrógenos vaginales (Constantine et al., 2018). Ningún beneficio, por otro lado, es alcanzable en incontinencia de esfuerzo (Townsend et al., 2010; Cody et al., 2012; Nappi y Davis, 2012).

Como para el tratamiento sistémico de TH, los resultados del ensayo HERS revelaron un resultado negativo del impacto de 0,625 mg de EC más 2,5 mg de AMP en pacientes posmenopáusicas mayores con incontinencia, que ya se hizo evidente a los 4 meses de tratamiento (Grady et al., 2001). Los datos de seguimiento del WHI confirmaron los datos en mujeres asignadas a EEC más AMP (Hendrix et al., 2005) y mostraron que la misma tendencia ocurrió con EEC solo (Manson et al., 2013). Los efectos negativos se atenuaron, pero persistieron después de suspender ambos ensayos (Manson et al., 2013).

Un estudio observacional reciente mostró que la exposición a agentes sistémicos de regímenes de TH, así como E2 vaginal, pueden favorecer el desarrollo de novo o el empeoramiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo preexistente (Rahkola-Soisalo et al., 2019). La TH puede debilitar los músculos del suelo pélvico y también provocar prolapso de órganos pélvicos (Rahkola-Soisalo et al., 2019). Las mujeres con este problema que buscan alivio para los síntomas de la menopausia deben ser conscientes de este riesgo.

### **Roles de los autores**

Andrea R. Genazzani es la autora principal y responsable de la redacción del manuscrito y la discusión crítica.

Patrizia Monteleone es responsable de la búsqueda de literatura, la redacción del manuscrito y la discusión crítica.

Andrea Giannini es responsable de la búsqueda de la literatura, la discusión crítica, las figuras y las tablas.

Tommaso Simoncini es responsable de la discusión crítica.

### **Fondos**

Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiación.

## Conflicto de intereses

El profesor Tommaso Simoncini declara haber recibido subvenciones de Shionogi y Gedeon Richter, honorarios de consultoría de Astellas, Gedeon Richter, Mitsubishi Tanabe, Sojournix, Estetra, Actavis y honorarios por conferencias, manuscrito, escritura o eventos educativos de Shionogi e Intuitive Quirúrgico. La profesora Andrea R. Genazzani, la Dra. Patrizia Monteleone y la Dra. Andrea Giannini declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475–482.e15.
- Aedo AR, Landgren BM, Diczfalusy E. Pharmacokinetics and biotransformation of orally administered oestrone sulphate and oestradiol valerate in postmenopausal women. *Maturitas* 1990;12:333–343.
- Al-Rousan T, Sparks JA, Pettinger M, Chlebowski R, Manson JE, Kauntiz AM, Wallace R. Menopausal hormone therapy and the incidence of carpal tunnel syndrome in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *PLoS One* 2018;13:e0207509.
- Farrell R; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93–e96.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, Aggerwal A, David Curb J, Hendrix SL, Allan Hubbell F. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–115.
- Andréon L, Bixo M, Nyberg S, Sundström-Poromaa I, Bäckström T. Progesterone effects during sequential hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2003;148:571–577.
- Archer DF. Dehydroepiandrosterone intravaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;145:139–143.
- Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, Greendale GA. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16(3):442–452.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG. et al.; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531–539.
- Avis NE, Colvin A, Karlamangla AS, Crawford S, Hess R, Waetjen LE, Brooks M, Tepper PG, Greendale GA. Change in sexual functioning over the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2017;24:379–390.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–150.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have longterm preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–735.
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen GC; PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005;12:12–17.
- Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V. et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144–156.
- Barginear MF, Muss H, Kimmick G, Owusu C, Mrozek E, Shahrokni A, Ballman K, Hurria A. Breast cancer and aging: results of the U13 conference breast cancer panel. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:1–6.

- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B. et al. Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063–1073.
- Baron YM, Brincat MP, Calleja-Agius J, Calleja N. Intervertebral disc height correlates with vertebral body T-scores in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int* 2009;15:58–62.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125–137.
- Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem* 2014;60:68–77.
- Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, LaCroix AZ, Bassford T, Lewis CE, Jackson RD, Tylavsky FA, Chen Z. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials. *Menopause* 2011;18:44–52.
- Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543–1551.
- Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835–1842.
- Bernardi F, Pluchino N, Pieri M, Begliuomini S, Lenzi E, Puccetti S, Casarosa E, Luisi M, Genazzani AR. Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. *Neuroendocrinology* 2006;83:348–359.
- Bhupathiraju SN, Grodstein F, Rosner BA, Stampfer MJ, Hu FB, Willett WC, Manson JE. Hormone therapy use and risk of chronic disease in the Nurses' Health Study: a comparative analysis with the women's health initiative. *Am J Epidemiol* 2017;186:696–708.
- Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, Manson JE. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause* 2018;26:603–610.
- Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804–814.
- Björn I, Bixo M, Nöjd KS, Nyberg S, Bäckström T. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1419–1426.
- Björn I, Bixo M, Nöjd KS, Collberg P, Nyberg S, Sundström-Poromaa I, Bäckström T. The impact of different doses of medroxyprogesterone acetate on mood symptoms in sequential hormonal therapy. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:1–8.
- Black D, Messig M, Yu CR, Assaf AR, Komm BS, Mirkin S, Boucher M. The effect of conjugated estrogens/bazedoxifene therapy on body weight of postmenopausal women: pooled analysis of five randomized, placebo-controlled trials. *Menopause* 2016;23:376–382.
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015;350:1193–1198.
- Bluming AZ, Tavri C. What are the real risks for breast cancer? *Climacteric* 2012;15:133–138.
- Bondarev D, Laakkonen EK, Finni T, Kokko K, Kujala UM, Aukee P, Kovanen V, Sipilä S. Physical performance in relation to menopause status and physical activity. *Menopause* 2018;25:1432–1441.
- Bots ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE, Investigators OPAL. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima/media thickness: the osteoporosis prevention and arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006;27:746–755.
- Brandts L, van Poppel FWA, van den Brandt PA. Female reproductive factors and the likelihood of reaching the age of 90 years. The Netherlands Cohort Study. *Maturitas* 2019;125:70–80.

- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C. et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582–1589.
- Bray PF, Larson JC, Lacroix AZ, Manson J, Limacher MC, Rossouw JE, Lasser NL, Lawson WE, Stefanick ML, Langer RD. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol* 2008;101:1599–1605.
- Brinton RD. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci* 2008;31:529–537.
- Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976–1986.
- Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, Lane D, Ockene J, Woods NF, Yasmien S. et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010;17:946–954.
- Brzezinski A, Brzezinski-Sinai NA, Seeman MV. Treating schizophrenia during menopause. *Menopause* 2017;24:582–588.
- Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, Schoultz B, Vassilopoulou-Sellin R, Galta RE, Lieshout EV. et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012;14:R13.
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75:1102–1109.
- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944–952.
- Calleja-Agius J, Brincat M, Borg M. Skin connective tissue and ageing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27:727–740.
- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J. et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–845.
- Canonico M. Hormone therapy and hemostasis among postmenopausal women: a review. *Menopause* 2014;21:753–762.
- Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke* 2016;47:1734–1741.
- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon FOISE, Scarabin P-Y. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism. Results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–345.
- Carpenter JS, Woods NF, Otte JL, Guthrie KA, Hohensee C, Newton KM, Joffe H, Cohen L, Sternfeld B, Lau RJ. et al. MsFLASH participants' priorities for alleviating menopausal symptoms. *Climacteric* 2015;18:859–866.
- Casanova G, Bossardi Ramos R, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1028–1037.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J. 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;290:1729–1738.

- Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669–683.
- Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K, Calhoun K, Pommier RF. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:1015–1019. Discussion 1019–21.
- Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002;137:798–804.
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–1032.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE. et al.; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–1692.
- Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, Simon MS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ. et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015;1:296–305.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, Thomson CA, Howard BV, Wactawski-Wende J, Chen C. et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jncij* 2015;108:djv350
- Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, Stefanick ML, Pettinger M, Carbone LD, Johnson KC, Simon MS, Woods NF, Wactawski-Wende J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause* 2018;25:1313–1320.
- Ciccone MA, Whitman SA, Conturie CL, Brown N, Dancz CE, Özel B, Matsuo K. Effectiveness of progestin-based therapy for morbidly obese women with complex atypical hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:801–808.
- Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, Gunjal S, Farrell AM, Miller VM, Murad MH. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:702–711.
- Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE, Neal-Perry G, Pal L, Taylor HS, Wharton W. et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause* 2018;25:145–153.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194–3204.
- Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause N Menopause* 2007;14:373–384.
- Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Estrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
- 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;394:1159–1168.
- Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, Effron MB, Dowsett SA, Barrett-Connor E, Wenger NK. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation* 2009;119:922–930.
- Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, Archer DF, Bernick B, Graham S, Mirkin S. Estradiol vaginal inserts (4 mg and 10 mg) for treating moderate to severe vulvar and vaginal atrophy: a review of phase 3 safety, efficacy and pharmacokinetic data. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2131–2136.
- Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased incidence of endometrial cancer following the Women's Health Initiative: an assessment of risk factors. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28:237–243.

- Courtin A, Communal L, Vilasco M, Cimino D, Mourra N, de Bortoli M, Taverna D, Faussat AM, Chaouat M, Forgez P. et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:49–63.
- Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, Manson JE, LeBlanc E, Wallace R, Wactawski-Wende J, LaCroix A, O’Sullivan MJ, Vitolins M. et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:524–534.
- Crandall CJ, Hovey KM, Andrews C, Cauley JA, Stefanick M, Shufelt C, Prentice RL, Kaunitz AM, Eaton C, Wactawski-Wende J. et al. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2017;24:1145–1153.
- Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA. et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11–20.
- Cray LA, Woods NF, Herting JR, Mitchell ES. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women’s Health Study. *Menopause* 2012;19:864–869.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761–1767.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.
- Cushman M, Larson JC, Rosendaal FR, Heckbert SR, Curb JD, Phillips LS, Baird AE, Eaton CB, Stafford RS. Biomarkers, menopausal hormone therapy and risk of venous thrombosis: the Women’s Health Initiative. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:310–319.
- Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, Dowsett M, Forbes JF, Ford L, LaCroix AZ. et al. SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827–1834.
- Dalgård C, Benetos A, Verhulst S, Labat C, Kark JD, Christensen K, Kimura M, Kyvik KO, Aviv A. Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause vs age effects. *Int J Epidemiol* 2015;44:1688–1695.
- Davis SR, Robinson PJ, Jane F, White S, White M, Bell RJ. Intravaginal testosterone improves sexual satisfaction and vaginal symptoms associated with aromatase inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4146–4154.
- Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, Islam RM, Kaunitz AM, Kingsberg SA, Lambri-noudaki I, Liu J. et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22:429–434.
- de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l’Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092–2100.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST. et al.; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609–3617.
- de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;206:174–180.
- Di Bonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakina AG, Kumar M, Bobula J. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and western Europe. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:713–722.
- Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D’oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part I: evaluation of efficacy. *Maturitas* 2019;121:86–92.
- Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D’oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti

- Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part II: evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* 2019;121:93–100.
- Domchek SM, Mitchell G, Lindeman GJ, Tung NM, Balmaña J, Isakoff SJ, Schmutzler R, Audeh MW, Loman N, Scott C. et al. Challenges to the development of new agents for molecularly defined patient subsets: lessons from BRCA1/2-associated breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4224–4226.
- Dören M, Rübigen A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;75:554–558.
- Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2013;20:1236–1242.
- Dubaut JP, Dong F, Tjaden BL, Grainger DA, Duong J, Tatpati LL. Prescribing bioidentical menopausal hormone therapy: a survey of physician views and practices. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:859–866. doi: 10.1089/jwh.2017.6637.
- Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, Kim-Sing C, Neuhausen SL, Gilbert L, Ghadirian P et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361–1367.
- El Khoudary SR, Wang L, Brooks MM, Thurston RC, Derby CA, Matthews KA. Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. *J Clin Lipidol* 2016;10:962–969.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, McNabb M, Dowsett SA, Cox DA, Barrett-Connor E. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006;97:520–527.
- Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL; The Pepi Investigators. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*. *Diabetes Care* 1998;21:1589–1595.
- Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, Manson JE, Brown CM, LeBlanc ES, Vaughan L, Robinson J, Rapp SR, Goveas JS. et al.; WHIMSY Study Group. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1429–1436.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–451.
- Ettinger B. Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2007;57:35–38.
- Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen AH, Friis S, Sørensen HT, Pedersen L, McLaughlin JK, Olsen JH. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005;92:1293–1297.
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, Lo JC, Johnston JM, Cauley JA, Danielson ME. et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:861–868.
- Fitzpatrick LA, Pace C, Wiita B. Comparison of regimens containing oral micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on quality of life in postmenopausal women: a cross-sectional survey. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:381–387.
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C. et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD008536.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–111.
- Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:535–543.
- Francucci CM, Pantaleo D, Iori N, Camilletti A, Massi F, Boscaro M. Effects of raloxifene on

- body fat distribution and lipid profile in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005;28:623–631.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1095–1104.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Vacca F, Genazzani AR. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50:91–97.
- Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra-low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59:2–6.
- Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2018;25:1331–1338.
- Gass ML, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, Lane DS, LaValleur J, Ockene JK, Mouton CP. et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women’s Health Initiative. *Menopause* 2011;18:1160–1171.
- Gass M, Larson J, Cochrane B, Manson JE, Lane D, Barnabei V, Ockene J, Stefanick ML, Mouton C. Sexual activity and vaginal symptoms in the postintervention phase of the Women’s Health Initiative Hormone Therapy Trials. *Menopause* 2018;25:252–264.
- Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2017;23:481–500.
- Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:145–150.
- Genazzani AR, Pluchino N, Begliuomini S, Stomati M, Bernardi F, Pieri M, Casarosa E, Palumbo M, Genazzani AD, Luisi M. Longterm low-dose oral administration of dehydroepiandrosterone modulates adrenal response to adrenocorticotropic hormone in early and late postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:627–635.
- Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2007;13:175–187.
- Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Pot E, Casarosa E, Merlini S, Giannini A, Luisi M. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric* 2011;14:661–668.
- Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, Brinton EA, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR. et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833.
- Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health* 2010;19:425–432.
- Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200.
- Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, Schrubbe L, Girdler SS. Naturally occurring changes in estradiol concentrations in the menopause transition predict morning cortisol and negative mood in perimenopausal depression. *Clin Psychol Sci* 2016;4:919–935.
- Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:149–157.
- Gower BA, Muñoz J, Desmond R, Hilario-Hailey T, Jiao X. Changes in intra-abdominal fat in early postmenopausal women: effects of hormone use. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1046–1055.
- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, HERS, Research G. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116–120.
- Grady D, Ettinger B, Tosteson ANA, Pressman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1233–1239.

- Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, Kornitzer M, Mosca L, Collins P, Wenger NK, Song J, Mershon J, Barrett-Connor E; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:854–861.
- Greendale GA, Huang M-H, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, Johnston J, Karlamangla AS. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850–1857.
- Griffiths A, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, van der Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC. et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women. *Maturitas* 2016;85:79–81.
- Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, Fuchs C, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128:705–712.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–941.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861–866.
- Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and lowdose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007;114:1522–1529.
- Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiol Rev* 2015;95:785–807.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAWp10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop p10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–114.
- Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hopkins PN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR. et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
- Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K. Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause* 2009;16: 494–499.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ. et al.; Women’s Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–1854.
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464–474.
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75–78.
- Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA; MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer’s disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–105.
- Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Shoupe D, Kono N, Dustin L, Allayee H, Mack WJ. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology* 2016;87:699–708.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNeeley SG. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935–948.
- Herrera AY, Hodis HN, Mack WJ, Mather M. Estradiol therapy after menopause mitigates effects of stress on cortisol and working memory. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4457–4466.
- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N. et al.; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1231.
- Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, Overvad K, Lidegaard Ø, Kroman N, Tjønneland A. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow up in a population-based cohort. *BJOG* 2019;126:55–63.

- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, Januzzi JL Jr, Scott NS, Natarajan P. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:2411.
- Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* 2018;19:371–384.
- Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Cummings SR. Endogenous estrogen levels and the effects of ultralow-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007;22:1791–1797.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–613.
- Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, Collins P, Rosano GM. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebocontrolled study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1310–1316.
- Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, Kivipelto M, Soininen H, Kröger H, Tolppanen AM. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2017;88:1062–1068.
- Jacobs EG, Kroenke C, Lin J, Epel ES, Kenna HA, Blackburn EH, Rasgon NL. Accelerated cell aging in female APOE-e4 carriers: implications for hormone therapy use. *PLoS One* 2013; 8:e54713.
- Jacobsen DE, Samson MM, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Raloxifene and body composition and muscle strength in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2010;162:371–376.
- Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J Biol Chem* 1994;269:13065–13068.
- Jensen LB, Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Eiken P, Abrahamsen B, Brot C, Kolthoff N, Sørensen OH, Beck-Nielsen H. et al. Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2003;18:333–342.
- Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, McFadden E, Griffin J, Thomas D, Hemming J, Wright K, Ashworth A, Swerdlow AJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *Br J Cancer* 2016;115:607–615.
- Jordan VC. The new biology of estrogen-induced apoptosis applied to treat and prevent breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R1–R31.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9.
- Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004;63:101–107.
- Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–1177.
- Kenny AM, Kleppinger A, Wang Y, Prestwood KM. Effects of ultralow-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1973–1977.
- Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Buist DSM, Barlow WE, Cutter G, Geller BM, Yankaskas B, Taplin SH. et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21:4314–4321.
- Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2013;86:1627–1642.
- Kling JM, Manson JE, Naughton MJ, Temkit M, Sullivan SD, Gower EW, Hale L, Weitlauf JC, Nowakowski S, Crandall CJ. Association of sleep disturbance and sexual function in postmenopausal women. *Menopause* 2017;24:604–612.
- Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, Hannukainen J, Kalliokoski KK, Koskenvuo J, Lundt S. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment

- on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007;99:1648–1652.
- Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids* 2014;90:71–81.
- Komm BS, Thompson JR, Mirkin S. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of the SMART trials. *Climacteric* 2015;18:503–511.
- Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, Armel S, Lynch HT, Senter L, Eisen A. et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059–1065.
- Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:567–586.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 2005;69:113–132.
- Kresovich JK, Parks CG, Sandler DP, Taylor JA. Reproductive history and blood cell telomere length. *Aging (Albany NY)* 2018;10:2383–2393.
- Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M. et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923–931.
- Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J. et al.; Members of the VVA Prasterone Research Group. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med* 2015;12:2401–2412.
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J. et al.; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243–256.
- Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2018;25:1297–1305.
- Lasco A, Gaudio A, Morabito N, Previti M, Mileto A, Frisina N, Cucinotta D. Effects of a long-term treatment with raloxifene on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetologia* 2004;47:571–574.
- Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, Boyko EJ, Brunzell JD. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104–1110.
- Levine ME, Lu AT, Chen BH, Hernandez DG, Singleton AB, Ferrucci L, Bandinelli S, Salfati E, Manson JE, Quach A. et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:9327–9332.
- Lin J, Kroenke CH, Epel E, Kenna HA, Wolkowitz OM, Blackburn E, Rasgon NL. Greater endogenous estrogen exposure is associated with longer telomeres in postmenopausal women at risk for cognitive decline. *Brain Res* 2011;1379:224–231.

## Recomendaciones de consenso mundial sobre la menopausia en el lugar de trabajo: declaración de posición de la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS)

### *Global consensus recommendations on menopause in the workplace: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement*

MARGARET REES<sup>A</sup>, JOHANNES BITZER<sup>B</sup>, ANTONIO CANO<sup>C</sup>, IULIANA CEAUSU<sup>D</sup>, PETER CHEDRAUI<sup>E</sup>, FATIH DURMUSOGLU<sup>F</sup>, RISTO ERKKOLA<sup>G</sup>, MARIJE GEUKES<sup>H</sup>, ALAN GODFREY<sup>I</sup>, DIMITRIOS G. GOULIS<sup>J</sup>, AMANDA GRIFFITHS<sup>K</sup>, CLAIRE HARDY<sup>L</sup>, MARTHA HICKEY<sup>M,N</sup>, ANGELICA LIND-EN HIRSCHBERG<sup>O</sup>, MYRA HUNTER<sup>P</sup>, LUDWIG KIESEL<sup>Q</sup>, GAVIN JACK<sup>R</sup>, PATRICE LOPES<sup>S</sup>, GITA MISHRA<sup>T</sup>, HENK OOSTERHOF<sup>U</sup>, AMOS PINES<sup>V</sup>, KATHLEEN RIACH<sup>W</sup>, CHRISANDRA SHUFELT<sup>X</sup>, MICK VAN TROTSENBURG<sup>Y</sup>, RACHEL WEISS<sup>Z</sup>, IRENE LAMBRINOUDAKI<sup>#</sup>

### Resumen

**Introducción:** En todo el mundo hay 657 millones de mujeres entre 45 y 59 años, y alrededor de la mitad de ellas contribuye a la fuerza laboral durante sus años de menopausia. Existe una diversidad de experiencias de la menopausia en el lugar de trabajo. Estas están conformadas no solo por los síntomas y el contexto de la menopausia, sino también por el entorno laboral. Estas circunstancias afectan la calidad de vida, el compromiso, el desempeño, la motivación y las relaciones con los empleadores.

**Objetivo:** Brindar recomendaciones para empleadores, gerentes, profesionales de la salud y mujeres para un entorno laboral más propicio para la menopausia y para mejorar el bienestar de las mujeres y su capacidad para permanecer en el trabajo.

- <sup>a</sup> Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, United Kingdom.  
<sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Basel, Switzerland.  
<sup>c</sup> Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, University of Valencia and INCLIVA, Valencia, Spain.  
<sup>d</sup> Department of Obstetrics and Gynecology I, Carol Davila «University of Medicine and Pharmacy», Dr. I. Cantacuzino» Clinical Hospital, Bucharest, Romania.  
<sup>e</sup> Instituto de Investigación e Innovación en Salud Integral (ISAIN), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.  
<sup>f</sup> Istanbul Medipol International School of Medicine, Istanbul, Turkey.  
<sup>g</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University Central Hospital, Turku, Finland.  
<sup>h</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Ziekenhuisgroep Twente (Hospital Group Twente), Post box 7600, 7600 SZ Almelo, Netherlands.  
<sup>i</sup> Department of Computer and Information Sciences, Northumbria University, Newcastle upon Tyne, NE1 8ST, United Kingdom.  
<sup>j</sup> Unit of Reproductive Endocrinology, First Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.  
<sup>k</sup> School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham NG7 2TU, United Kingdom.  
<sup>l</sup> Division of Health Research, Faculty of Health and Medicine, Lancaster University Lancaster, LA1 4AT, United Kingdom.  
<sup>m</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Melbourne, Parkville, Australia.  
<sup>n</sup> The Royal Women's Hospital, Victoria, Australia.  
<sup>o</sup> Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet and Department of Gynecology and Reproductive Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.  
<sup>p</sup> Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, Kings College London, London SE1 9RT, United Kingdom.  
<sup>q</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, University of Münster, Münster, Germany.  
<sup>r</sup> Monash Business School, Monash University, Caulfield East VIC 3145, Australia.  
<sup>s</sup> Polyclinique de l'Atlantique Saint Herblain. F 44819 St Herblain France, Université de Nantes F 44093 Nantes Cedex. France.  
<sup>t</sup> School of Public Health, The University of Queensland, Brisbane, Australia.  
<sup>u</sup> Werkindeovergang Consultancy, Lange Singel 24, 9243KJ Bakkeveen, Netherlands.  
<sup>v</sup> Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel.  
<sup>w</sup> Adam Smith Business School, University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, United Kingdom.  
<sup>x</sup> Barbra Streisand Women's Heart Center, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles CA 90048, United States.  
<sup>y</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital St. Poelten-Lilienfeld, Austria.  
<sup>z</sup> Rowan Consultancy, 4 Kinnoull Street, Perth, PH1 5EN, United Kingdom.  
<sup>#</sup> Second Department of Obstetrics and Gynecology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.

## Abstract

**Introduction:** Worldwide, there are 657 million women aged 45–59 and around half contribute to the labor force during their menopausal years. There is a diversity of experience of menopause in the workplace. It is shaped not only by menopausal symptoms and context but also by the workplace environment. It affects quality of life, engagement, performance, motivation and relations with employers.

**Aim:** To provide recommendations for employers, managers, healthcare professionals and women to make the workplace environment more menopause supportive, and to improve women's wellbeing and their ability to remain in work.

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.006>

## 1. Introducción

La menopausia, o el cese de la menstruación, es una etapa normal de la vida. La edad promedio de la menopausia es de 51 años. Sin embargo, puede ocurrir mucho antes, ya sea naturalmente, sin una causa subyacente identificable<sup>1</sup>, o como consecuencia de una enfermedad, cirugía, radioterapia o quimioterapia.

En 2020, en todo el mundo, 657 millones de mujeres tenían entre 45 y 59 años<sup>2</sup>.

En general, el 47% de estas mujeres en todo el mundo contribuyó a la fuerza laboral, pero las cifras variaron a nivel regional, oscilando entre el 22 y el 63%, así como según la edad: 64%, 59% y 51%, a la edad de 45 a 49, 50 a 54 y 55 a 59 años, respectivamente<sup>3</sup>. La participación en la fuerza laboral de las mujeres que viven en los estados miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) en 2019 fue del 75%, 73% y 65%, a las edades de 45 a 49, 50 a 54 y 55 a 59 años, respectivamente<sup>4</sup>.

Existe una diversidad de experiencias de la menopausia en el lugar de trabajo. Está moldeada no sólo por los síntomas y el contexto de la menopausia, sino también por las características físicas y psicosociales del entorno laboral. Puede afectar la calidad de vida, el compromiso, el desempeño, la motivación y relaciones con los empleadores<sup>5</sup>. Mujeres con insuficiencia ovárica prematura, menores de 40 años, también pueden tener que lidiar con el estigma que rodea los problemas de fertilidad. Aquellas que viven con y más allá del cáncer deberán lidiar con el manejo continuo de la enfermedad,

que será individualizada a su malignidad<sup>6,7</sup>, y esto afectará su experiencia de trabajo también. Los síntomas de la menopausia pueden causar más problemas en mujeres con una discapacidad preexistente o enfermedad crónica, así como en aquellas que han experimentado o están experimentando actualmente otras formas de discriminación en el lugar de trabajo. Los hombres y las mujeres trans también pueden experimentar una menopausia natural o quirúrgica, dependiendo de la retención del ovario y el uso de terapia hormonal<sup>8</sup>, y esto puede exacerbar las experiencias de exclusión o discriminación en el ámbito laboral.

Por lo tanto, a nivel mundial, la menopausia se considera cada vez más como un problema importante de igualdad de género y edad, con síntomas a menudo considerados dentro de la legislación de igualdad. Lidiando con sus consecuencias, debe ser parte del mantenimiento de un entorno de trabajo inclusivo<sup>9,10</sup>.

Además, apoyar a las mujeres en el trabajo afectará sus pensiones, ingresos, seguridad y bienestar en la vejez. Aspectos tanto físico y ambiente de trabajo psicosocial, muchos de los cuales son modificables, dar forma a la experiencia de la menopausia, al igual que los síntomas de la menopausia afectan el trabajo<sup>11</sup>. Por lo tanto, las organizaciones deben asegurarse de tener culturas de apoyo y políticas efectivas que eduquen a gerentes, supervisores, profesionales ocupacionales de la salud y la fuerza laboral en general sobre la menopausia<sup>12</sup>. Las mujeres deberían poder acceder a asesoramiento basado en pruebas de salud<sup>13-17</sup>, y ser capaces de compartir experiencias<sup>18,19</sup>.

Las organizaciones también pueden proporcionar apoyo financiero para recursos que permitan que las mujeres menopáusicas se autocontrolen los síntomas<sup>20-22</sup>. En 2016, EMAS publicó recomendaciones sobre las condiciones en el lugar de trabajo para mujeres menopáusicas<sup>23</sup>. Este documento de 2021 incluye tener en cuenta las recomendaciones de 2016, las nuevas investigaciones y las orientaciones recientes por organizaciones de empleadores y de empleados. Tiene como objetivo ser aplicable a todos tipos de ocupaciones y ubicaciones, ya sea que las mujeres asistan en persona o virtualmente<sup>24</sup>.

## **2. Síntomas de la menopausia y su impacto en el trabajo**

### **2.1. Síntomas de la menopausia**

Los fogajes y los sudores nocturnos son los síntomas más comunes de la menopausia. Aunque pueden comenzar antes de que cesen los períodos, la prevalencia de fogajes es mayor en el primer año después del último período menstrual<sup>25</sup>. Un análisis agrupado con datos de 21.312 mujeres (mediana de edad de 50 años) en ocho estudios realizados en el Reino Unido, EE. UU., Australia y Japón encontró que la prevalencia general de síntomas vasomotores fue del 40%, oscilando entre el 13 y el 62%<sup>26</sup>. Otros síntomas de la menopausia pueden incluir trastornos del sueño crónicos que, a su vez, pueden provocar insomnio, fatiga, irritabilidad y dificultades con la memoria y la concentración a corto plazo así como molestias musculares y articulares<sup>27,28</sup>. A pesar de que los síntomas vasomotores suelen estar presentes durante menos de cinco años, algunas mujeres seguirán enrojeciendo después de los 60 años<sup>29-32</sup>.

Los síntomas urogenitales pueden durar toda la vida<sup>33</sup>; según autorreporte de síntomas de menopausia autoinformada, estos varían considerablemente entre razas y grupos étnicos, de manera que son más severos en mujeres afrocaribeñas que en caucásicas, japonesas o chinas<sup>26,30,34</sup>. La menopausia inducida quirúrgicamente a menudo conduce a la aparición inmediata de síntomas vasomotores. Tabaquismo y obesidad actuales también puede

predisponer a una mujer a sofocos más graves o frecuentes<sup>32,35</sup>.

### **2.2. Impacto en el trabajo**

La mayoría de las investigaciones, aunque no todas, sugieren que algunas mujeres perciben que los síntomas de la menopausia tienen un impacto negativo en el trabajo y su capacidad para trabajar con eficacia. Otros estudios han identificado efectos positivos de la menopausia en la vida laboral<sup>36</sup>, o que existe una diversidad de experiencias de síntomas moldeadas por el medio ambiente del lugar de trabajo.

Así, un estudio del Reino Unido de mujeres de mediana edad encontró que los principales predictores de los resultados del trabajo fueron aspectos de este como la claridad de roles y el estrés laboral; el estado menopáusico no se asoció con los resultados laborales, pero tener sofocos problemáticos en el trabajo se asoció con intención de dejar de trabajar<sup>37</sup>. Además, un estudio australiano de los empleados del hospital encontró que la mayoría de las mujeres no creían que los síntomas menopáusicos repercutieran negativamente en su trabajo<sup>38</sup>.

En la investigación que se centra en el número o la gravedad de los síntomas, una imagen emerge más clara. Una encuesta nacional australiana encontró que la mayoría de las mujeres menopáusicas funcionaban bien en el trabajo, aunque en algunas los síntomas vasomotores se asociaron con una mayor probabilidad de deficiencia moderada de la capacidad para trabajar<sup>39</sup>. Un estudio realizado en los Países Bajos encontró que las mujeres con síntomas menopáusicos severos tenían 8,4 veces más probabilidades de informar una capacidad reducida para trabajar en comparación con mujeres de la misma edad sin síntomas y, además, estaban en riesgo de ausencia prolongada del trabajo por enfermedad<sup>40</sup>. El mismo grupo de investigación encontró que el tratamiento de los síntomas mejoraba la capacidad para trabajar<sup>41</sup>. Además, un estudio de Nigeria encontró una relación negativa significativa entre los síntomas de la menopausia y la capacidad percibida para trabajar<sup>42</sup>. En un estudio polaco se encontró que la capacidad para trabajar se

correlacionó negativamente con la gravedad de la depresión y el insomnio, así como con síntomas vasomotores<sup>43</sup>. Un estudio japonés encontró que un menor rendimiento laboral autoinformado se correlacionó con mayor número de síntomas de la menopausia<sup>44</sup>.

Aparte de los fogajes, un estudio del Reino Unido encontró que los síntomas más desafiantes fueron falta de concentración, cansancio, mala memoria, sensación de confianza baja/deprimida y reducida<sup>45</sup>. Además, donde la menopausia se considera un tema tabú, la falta de discusión sobre la menopausia en el trabajo y el estigma sobre la menopausia se suman a la carga de síntomas para las mujeres<sup>36,46,47</sup>. Otro estudio del Reino Unido sobre mujeres de edad entre 50 y 55 encontró que aquellas con síntomas severos tenían una mayor probabilidad de salir del empleo o reducir su jornada laboral<sup>48</sup>. Esto plantea preocupaciones no solo con respecto a los efectos sobre los ingresos inmediatos, sino también sobre la capacidad de llegar a la jubilación con suficientes contribuciones a la pensión y ahorros para un ingreso adecuado y seguridad en la vida posterior.

Ahora bien, los estudios del efecto de los síntomas de la menopausia sobre la capacidad para trabajar se han centrado en lugares y entornos de trabajo tradicionales o cara a cara trabajando, en lugar de investigar sobre el trabajo desde casa o virtual<sup>11,49</sup>. Sin embargo, no se puede suponer que trabajar desde casa o virtual proporciona mejores condiciones laborales<sup>49,50</sup>. Por lo tanto, los gerentes deben asumir la responsabilidad de asesorar sobre las condiciones laborales de sus empleados en casa, dentro de sus mejores medios practicables.

### **3. Los empleadores y la menopausia**

Los empleadores son conscientes de que necesitan atraer y retener una fuerza laboral con experiencia y valiosas habilidades y talento, y que existe un negocio en caso de no perder personal a causa de la menopausia<sup>5</sup>. Por consiguiente, existe la necesidad de estrategias de involucrar a todos en el lugar de trabajo e incluir a los profesionales de la salud ocupacional<sup>12</sup>.

De hecho, las mujeres quieren un mayor conocimiento y conciencia en el lugar de trabajo sobre la menopausia para que deje de ser un tema tabú<sup>46,47</sup>. Si bien es posible que algunas de ellas quieran poder hablar de ello y acordar ajustes de trabajo apropiados, otras pueden sentirse incómodas al divulgar su estado de menopausia a los jefes de línea y los empleadores<sup>45,46</sup>. Por lo tanto, es importante que los empleadores fomenten una cultura aceptable para discutir los síntomas de la menopausia, y los gerentes y supervisores deberían recibir información sobre la menopausia y formación sobre cómo tener conversaciones de apoyo con los empleados. Esto se aplica a todo el trabajo, ubicaciones y patrones. No es de extrañar que en los últimos años los organismos profesionales y organizaciones de empleadores/empleados hayan comenzado a producir recomendaciones y directrices para facilitar la continuidad de la participación económica de las mujeres en la población activa<sup>51-56</sup>. Además, las organizaciones están comenzando a incorporar concientización sobre la menopausia en programas de formación para todo el personal nuevo y existente<sup>57</sup>.

## **4. Recomendaciones**

### **4.1. Recomendaciones para empleadores y organizaciones**

La legislación varía en todo el mundo pero, en general, los empleadores deben garantizar la salud y seguridad de todos sus empleados. En muchos países, los empleadores tienen el deber de hacer una evaluación adecuada y suficiente de los riesgos laborales para la salud y la seguridad de sus empleados dentro de sus mejores medios practicables. Esto incluye la identificación y el apoyo de grupos de los trabajadores que podrían estar particularmente en riesgo. Este enfoque debe extenderse a evaluar y gestionar cualquier riesgo específico que las mujeres puedan experimentar durante la menopausia como resultado de sus entornos laborales.

Estas recomendaciones son para empleadores y líderes sénior en organizaciones:

- Hacer de la salud y el bienestar durante la menopausia una prioridad para la organización, asegurando un enfoque coherente y positivo.
- Establecer y promover un pacto comercial claro para garantizar que las mujeres con síntomas de la menopausia que repercuten en el trabajo no estén estigmatizadas o discriminadas y que el personal sea retenido.
- Tener una política de tolerancia cero al acoso y la victimización o al menosprecio hacia las mujeres con síntomas de la menopausia.
- Realizar una evaluación de cómo los patrones de trabajo (por ejemplo, trabajo nocturno, patrones de cambio) pueden afectar los síntomas y permitir un trabajo en condiciones flexibles, incluido el trabajo desde casa, siempre que sea posible.
- Asegurar la provisión de capacitación para gerentes y supervisores sobre cómo tener conversaciones sensibles en el trabajo.
- Desarrollar un marco de empleo que reconozca el potencial impacto de la menopausia y proporcione fuentes confidenciales de asesoramiento y servicios de asesoramiento.
- Asegurar que las políticas de salud y bienestar que apoyan la menopausia sean incorporadas en programas de inducción, capacitación y desarrollo para todo el personal nuevo y existente.
- Incluir una cobertura explícita de la menopausia en la enfermedad y la asistencia de políticas de gestión, y garantizar que las mujeres puedan acceder al lugar de trabajo con prestación de asistencia sanitaria, cuando sea posible.

#### ***4.2. Recomendaciones para gerentes/supervisores y práctica laboral***

La menopausia puede considerarse un tema tabú, que no es discutido en el lugar de trabajo,

a pesar de que un gran número de empleados pueden ser afectados.

- Poder tener conversaciones sensibles y adaptarse el lugar de trabajo.
- Crear una cultura abierta, inclusiva y solidaria con respecto a la menopausia.
- Para problemas difíciles, las funciones de recursos humanos deben trabajar con profesionales de la salud ocupacional, si están disponibles.
- Permita la divulgación de los síntomas de la menopausia, pero no asuma que toda mujer quiere hablar de ellos.
- Permitir la flexibilidad de los códigos de vestimenta y uniformes utilizando tejidos térmicamente cómodos.
- Revisar el control de la temperatura y la ventilación del lugar de trabajo (por ejemplo, provisión de ventiladores de escritorio) y proporcionar acceso a agua potable fría.
- Garantizar el acceso a instalaciones limpias y privadas para cambiarse y lavarse, así como baños también.
- Para roles enfocados en el cliente o de cara al público, permita descansos para manejar los síntomas como fogajes intensos.

#### ***4.3. Recomendaciones para profesionales sanitarios y afines***

Todos los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que existe una diversidad de experiencias de la menopausia en el lugar de trabajo y, para algunas mujeres, los síntomas pueden tener un impacto negativo en la capacidad para trabajar. Por lo tanto, los que se ocupan de la salud de la mujer deberían haber obtenido la formación necesaria en cuanto a la menopausia. Si bien los síntomas de la menopausia suelen durar menos de cinco años, algunas mujeres los experimentan por más tiempo. Estas recomendaciones son para profesionales

sanitarios y afines (HCPS, por sus siglas en inglés):

- Los profesionales sanitarios deben reconocer que los síntomas de la menopausia pueden afectar negativamente el bienestar, la calidad de vida laboral, la capacidad para trabajar y el deseo de seguir trabajando, lo que lleva a la reducción de horas de trabajo, subempleo o desempleo y un impacto en la seguridad financiera en la vejez.
- Los profesionales sanitarios deben proporcionar asesoramiento basado en pruebas sobre aspectos médicos y de estilo de vida y manejo de los síntomas de la menopausia utilizando programas nacionales e internacionales.
- Los profesionales de la salud ocupacional deben asesorar sobre cómo manejar la menopausia y el trabajo, y deben alentar a las mujeres con síntomas molestos para consultar a su proveedor de salud habitual para explorar opciones de tratamiento individuales.
- Se debe alentar a las mujeres con menopausia prematura a buscar servicios especializados para que las necesidades específicas, como las relativas a fertilidad y osteoporosis, se puedan abordar con opciones de tratamiento.
- Las mujeres que viven con cáncer y más allá de él y experimentan síntomas de la menopausia se deben alentar proactivamente a buscar asesoramiento de un especialista, si está disponible, ya que sus opciones de tratamiento dependerán del tipo de tumor.

#### ***4.4. Recomendaciones para mujeres/ empleadas que experimentan la menopausia***

La menopausia es una etapa natural de la vida; no obstante, puede ser causada por tratamientos como cirugía (ooforectomía), radioterapia y quimioterapia.

No debe ser un tema tabú, y aquellas mujeres que están experimentando los síntomas de la menopausia requieren al mismo tiempo apoyo y comprensión de su empleador como cualquier persona que experimente cualquier problema de salud en curso.

Por tanto, las mujeres deberían, si así lo desean:

- Hablar con sus gerentes de línea, supervisores o personas designadas si experimentan problemas relacionados con la menopausia que afectan su capacidad de trabajar.
- Buscar ayuda y asesoramiento de los órganos de apoyo o defensa de los empleados (como sindicatos o asociaciones profesionales) si sienten que sus necesidades en el lugar de trabajo no están siendo reconocidas o apoyadas.
- Utilizar los servicios de salud ocupacional u otra atención médica o asesoramiento, según disponibilidad.
- Ser conscientes de la igualdad y la salud ocupacional a nivel estatal o nacional, la legislación y la regulación de seguridad que protege las mujeres menopáusicas en el trabajo.
- Consultar a su proveedor de atención médica habitual sobre los síntomas, para discutir opciones de tratamiento y estrategias de autoayuda.
- Acceder a pautas basadas en evidencia para obtener información sobre el cuidado de la menopausia.
- Participar en el desarrollo de políticas de salud y bienestar para asegurar la cobertura de la menopausia en el lugar de trabajo.
- Participar en programas de inducción, capacitación y desarrollo que incluyan cobertura de la menopausia.
- Participar en grupos de apoyo formales e informales para mujeres con síntomas de la menopausia.

## 5. Conclusiones y recomendaciones resumidas

Las mujeres constituyen una gran parte de la fuerza laboral en el mundo. Estas recomendaciones tienen como objetivo hacer que el entorno laboral sea más de apoyo a la menopausia, para mejorar el bienestar de las mujeres y su capacidad para permanecer en el trabajo y, por lo tanto, también puede significar que más mujeres alcancen la jubilación con suficientes aportes de pensiones y ahorros para una renta adecuada y seguridad en la vida posterior. Por lo tanto:

- Los marcos y políticas del lugar de trabajo deben considerar el impacto de la menopausia para todas las ocupaciones, lugares de trabajo y patrones de trabajo.
- Los lugares de trabajo deben crear una cultura abierta, inclusiva y solidaria con respecto a la menopausia, que implica el acceso a profesionales de la salud ocupacional, si están disponibles.
- Las mujeres no deben ser discriminadas, marginadas o despedidas debido a los síntomas de la menopausia.
- Los profesionales sanitarios y afines deben reconocer los síntomas de la menopausia que pueden afectar negativamente la capacidad para trabajar, y que las condiciones laborales pueden afectar los síntomas de la menopausia.

### Colaboradores

Margaret Rees preparó el borrador inicial y Claire Hardy la infografía, que se distribuyeron a todos los demás autores nombrados para comentarios y aprobación. La producción fue coordinada por Irene Lambrinouadaki y Margaret Rees.

### Conflicto de intereses

1) Margaret Rees ha recibido honorarios por consultoría en los últimos tres años de Sojournix,

Inc. 2) Johannes Bitzer en los últimos 3 años se ha desempeñado en juntas asesoras de Bayer AG, Merck, MSD, Teva, Theramex, Mithra, Actavis, Ava, Natural ciclos, Böhringer Ingelheim, Effik, Lilly, Exeltis, Vifor, Libbs, Gedeon Richter y HRA; y ha dado conferencias invitadas y recibido honorarios por Bayer Pharma AG, Merck, Johnson y Johnson, Teva, Mylan, Allergan, Abbott, Lilly, Pfizer, Exeltis, Libbs, HRA y Pierre Fabre. 3) Antonio Cano ha recibido en los últimos tres años honorarios por consultoría de Pierre-Fabre Iberica y Mitsubishi Tanabe Pharma; y honorarios por conferencias de Shionogi. 4) Iuliana Ceausu: Ninguna declarada. 5) Peter Chedraui: Ninguno declarado. 6) Fatih Durmusoglu: Ninguno declarado. 7) Risto Erkkola: Ninguno declarado. 8) Marje Geukes: Ninguno declarado. 9) Alan Godfrey: Ninguno declarado. 10) Dimitrios G. Goulis: Ninguno declarado. 11) Amanda Griffiths: Ninguna declarada. 12) Claire Hardy: Ninguno declarado. 13) Martha Hickey: Ninguna declarada. 14) Angelica Lindén Hirschberg en los últimos 3 años ha recibido subvención. 15) Myra Hunter: Ninguno declarado. 16) Ludwig Kiesel ha recibido en el último año honorarios por consultoría de AstraZeneca, Novartis, Gedeon Richter, Palleos Healthcare, Roche; y honorarios de los ponentes de AstraZeneca, Novartis, Gedeon Richter y Roche. 17) Gavin Jack: Ninguno declarado. 18) Patrice Lopes: Ninguno declarado. 19) Gita Mishra: Ninguno declarado. 20) Henk Oosterhof ha recibido honorarios por consultoría en los últimos tres años de Besins Healthcare y sirvió en los consejos asesores de Gideon Richter y Mylan. 21) Amos Pines: Ninguno declarado. 22) Kathleen Riach: Ninguna declarada. 23) Chrisandra Schufelt: Ninguna declarada. 24) Mick van Trotsenburg: Ninguno declarado. 25) Rachel Weiss es la presidenta de Menopause Café® [www.menopausecafe.net](http://www.menopausecafe.net). 26) Irene Lambrinouadaki: Ninguna declarada.

### Asociaciones y sociedades patrocinadoras

Las siguientes asociaciones y sociedades, enumeradas alfabéticamente, dieron apoyo a la declaración: la Asociación de Directores de Investigación y Administradores, la Australasian

Menopause Society, la British Menopause Society, el Instituto Colegiado de Personal y Desarrollo, la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLACSYM), la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico, la Red Internacional de Sociedades de Gestión de la Investigación, la Sociedad Norteamericana de Menopausia y la Sociedad de Medicina Ocupacional.

## Referencias

- G.D. Mishra, H.F. Chung, A. Cano, P. Chedraui, D.G. Goulis, P. Lopes, A. Mueck, M. Rees, L.M. Senturk, T. Simoncini, J.C. Stevenson, P. Stute, P. Tuomikoski, I. Lambrinoudaki, EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause, *Maturitas* 123 (2019) 82–88, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.008>.
- United Nations World Population Prospects 2019 <https://population.un.org/wpp/> [Accessed 20 April 2021].
- United Nations. The World's Women 2020: Trends and Statistics. Women and men in the labour force. <https://www.un.org/en/desa/world%E2%80%99s-women-2020> [Accessed 20 April 2021].
- Organisation for Economic Co-operation and Development OECD. Stat Labour force participation rate, by sex and age group. <https://stats.oecd.org> [Accessed 20 April 2021].
- G. Jack, K. Riach, E. Bariola, M. Pitts, J. Schapper, P. Sarrel, Menopause in the workplace: what employers should be doing, *Maturitas* 85 (2016) 88–95, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.12.006>.
- S.F. Duijts, M.P. van Egmond, E. Spelten, P. van Muijen, J.R. Anema, A.J. van der Beek, Physical and psychosocial problems in cancer survivors beyond return to work: a systematic review, *Psychooncology* 23 (5) (2014) 481–492, <https://doi.org/10.1002/pon.3467>.
- J.S. de Moor, E.E. Kent, T.S. McNeel, K.S. Virgo, J. Swanberg, J.K. Tracy, M. P. Banegas, X. Han, J. Qin, K.R. Yabroff, Employment outcomes among cancer survivors in the United States: implications for Cancer Care Delivery, *J. Natl. Cancer Inst.* (2020), <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa084>. Advance online publication.
- V. Libby, M. Lee, J.H. Liu, Transgender health: hormonal management at 50 years and beyond, *Maturitas* 126 (2019) 34–37, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.220>.
- International Labour Organization. ILOSTAT. Labour statistics on women. <https://ilostat.ilo.org/topics/women> [Accessed 20 April 2021].
- R.A. Hammam, R.A. Abbas, M.S. Hunter, Menopause and work—the experience of middle-aged female teaching staff in an Egyptian governmental faculty of medicine, *Maturitas* 71 (3) (2012) 294–300, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.012>.
- E. Bariola, G. Jack, M. Pitts, K. Riach, P. Sarrel, Employment conditions and workrelated stressors are associated with menopausal symptom reporting among perimenopausal and postmenopausal women, *Menopause* 24 (3) (2017) 247–251, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000751>.
- M. Geukes, H. Oosterhof, M.P. van Aalst, J.R. Anema, Attitude, confidence and social norm of Dutch occupational physicians regarding menopause in a work context, *Maturitas* 139 (2020) 27–32, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.015>.
- The National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management NICE guideline [NG23] Published date: November 2015 Last updated: December 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>. (Accessed 20 April 2021).
- H. Hamoda, N. Panay, H. Pedder, R. Arya, M. Savvas, The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women, *Post Reprod Health* 26 (4) (2020) 181–209, <https://doi.org/10.1177/2053369120957514>.
- E. Armeni, I. Lambrinoudaki, I. Ceausu, H. Depypere, A. Mueck, F.R. Pérez-López, Y.T. Schouw, L.M. Senturk, T. Simoncini, J.C. Stevenson, P. Stute, M. Rees, Maintaining postreproductive health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS), *Maturitas* 89 (2016) 63–72, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.013>.

16. T.J. de Villiers, J.E. Hall, J.V. Pinkerton, S.C. Pérez, M. Rees, C. Yang, D.D. Pierroz, Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy, *Maturitas* 91 (2016) 153–155, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.001>.
17. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society, *Menopause* 25 (11) (2018) 1362–1387, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001241>.
18. R. Weiss, Menopause Cafés: it's good to talk, *Maturitas* 132 (2020) 79–80, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.09.002>.
19. Cronin, C., Hungerford, C., & Wilson, R.L. (2020). Using Digital Health Technologies to Manage the Psychosocial Symptoms of Menopause in the Workplace: a Narrative Literature Review. *Issues in mental health nursing*, 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/01612840.2020.1827101>.
20. G.A. Bachmann, Applause for telemedicine as an optimal platform for specific menopausal health-care visits beyond COVID-19, *Case Rep. Women's Health* 27 (2020) e00241, <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00241>.
21. G. Coulby, A. Clear, O. Jones, A. Godfrey, A scoping review of technological approaches to environmental monitoring, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (11) (2020) 3995, <https://doi.org/10.3390/ijerph17113995>.
22. A. Godfrey, V. Hetherington, H. Shum, P. Bonato, N.H. Lovell, S. Stuart, From A to Z: wearable technology explained, *Maturitas* 113 (2018) 40–47, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.04.012>.
23. A. Griffiths, I. Ceausu, H. Depypere, I. Lambrinoudaki, A. Mueck, F.R. Perez-Lopez, Y.T. van der Schouw, L.M. Senturk, T. Simoncini, J.C. Stevenson, P. Stute, M. Rees, EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women, *Maturitas* 85 (2016) 79–81, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.12.005>.
24. International Standard Classification of Occupations (ISCO) International Labour Organization. 2010 <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/index.htm> [Accessed 20 April 2021].
25. P. Monteleone, G. Mascagni, A. Giannini, A.R. Genazzani, T. Simoncini, Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications, *Nat Rev Endocrinol* 14 (4) (2018) 199–215, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>.
26. H.F. Chung, N. Pandeya, A.J. Dobson, D. Kuh, E.J. Brunner, S.L. Crawford, N. E. Avis, E.B. Gold, E.S. Mitchell, N.F. Woods, J.T. Bromberger, R.C. Thurston, H. Joffe, T. Yoshizawa, D. Anderson, G.D. Mishra, The role of sleep difficulties in the vasomotor menopausal symptoms and depressed mood relationships: an international pooled analysis of eight studies in the InterLACE consortium, *Psychol Med* 48 (15) (2018) 2550–2561, <https://doi.org/10.1017/S0033291718000168>.
27. P.M. Maki, M. Wu, L.H. Rubin, D. Fornelli, L.L. Drogos, S. Geller, L.P. Shulman, S. Banuvar, D.M. Little, R.J. Conant, Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task, *Menopause* 27 (3) (2020) 269–277, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001467>.
28. J.E. Blümel, E. Arteaga, J. Parra, C. Monsalve, V. Reyes, M.S. Vallejo, R. Chea, Decision-making for the treatment of climacteric symptoms using the Menopause Rating Scale, *Maturitas* 111 (2018) 15–19, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.02.010>.
29. K. Rödström, C. Bengtsson, L. Lissner, I. Milsom, V. Sundh, C. Björkelund, A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century, *Menopause* 9 (3) (2002) 156–161, <https://doi.org/10.1097/00042192-200205000-00003>.
30. N.E. Avis, S.L. Crawford, G. Greendale, J.T. Bromberger, S.A. Everson-Rose, E.B. Gold, R. Hess, H. Joffe, H.M. Kravitz, P.G. Tepper, R.C. Thurston, Study of Women's Health Across the Nation, Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition, *JAMA Intern Med* 175 (4) (2015) 531–539, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
31. E.W. Freeman, M.D. Sammel, R.J. Sanders, Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort, *Menopause* 21 (9) (2014) 924–932, <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000196>.
32. L.F. Wilson, N. Pandeya, J. Byles, G.D. Mishra, Hot flashes and night sweats symptom profiles over a 17-year period in mid-aged women: the role of hysterectomy with ovarian conservation, *Maturitas* 91 (2016) 1–7, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.011>.

33. The North American Menopause Society (NAMS), The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society, *Menopause* 27 (9) (2020) 976–992, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
34. G.D. Mishra, H.F. Chung, N. Pandeya, A.J. Dobson, L. Jones, N.E. Avis, S. L. Crawford, E.B. Gold, D. Brown, L.L. Sievert, E. Brunner, J.E. Cade, V.J. Burley, D. C. Greenwood, G.G. Giles, F. Bruinsma, A. Goodman, K. Hayashi, J.S. Lee, H. Mizunuma, D. Anderson, The InterLACE study: design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's health, *Maturitas* 92 (2016) 176–185, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.07.021>.
35. D.J. Anderson, H.F. Chung, C.A. Seib, A.J. Dobson, D. Kuh, E.J. Brunner, S. L. Crawford, N.E. Avis, E.B. Gold, G.A. Greendale, E.S. Mitchell, N.F. Woods, T. Yoshizawa, G.D. Mishra, Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222 (5) (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.103>, 478.e1–478.e17.
36. G. Jack, K. Riach, E. Bariola, Temporality and gendered agency: menopausal subjectivities in Women's, *Work. Hum. Relat.* 72 (1) (2019) 122–143, <https://doi.org/10.1177/0018726718767739>.
37. C. Hardy, E. Thorne, A. Griffiths, M.S. Hunter, Work outcomes in midlife women: the impact of menopause, work stress and working environment, *Women's Midlife Health* 4 (2018) 3, <https://doi.org/10.1186/s40695-018-0036-z>.
38. M. Hickey, K. Riach, R. Kachouie, G. Jack, No sweat: managing menopausal symptoms at work, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 38 (3) (2017) 202–209, <https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1327520>.
39. P. Gartoulla, R.J. Bell, R. Worsley, S.R. Davies, Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability, *Maturitas* 87 (2016) 33–39, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.02.003>.
40. M. Geukes, M.P. van Aalst, S.J.W. Robroek, J.S.E. Laven, H. Oosterhof, The impact of menopause on work ability in women with severe menopausal symptoms, *Maturitas* 90 (2016) 3–8, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.001>.
41. M. Geukes, J.R. Anema, M.P. van Aalst, R.X. de Menezes, H. Oosterhof, Improvement of menopausal symptoms and the impact on work ability: a retrospective cohort pilot study, *Maturitas* 120 (2019) 23–28, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.10.015>.
42. A.O. Olajubu, A.E. Olowokere, D.O. Amujo, T.O. Olajubu, Influence of menopausal symptoms on perceived work ability among women in a Nigerian University, *Clim.: J. Int. Menopause Soc.* 20 (6) (2017) 558–563, <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1373336>.
43. E. Humeniuk, I. Bojar, M. Gujski, D. Raczkiwicz, Effect of symptoms of climacteric syndrome, depression and insomnia on self-rated work ability in peri- and postmenopausal women in non-manual employment, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM* 26 (4) (2019) 600–605, <https://doi.org/10.26444/aaem/112838>.
44. K. Hashimoto, M. Yoshida, Y. Nakamura, Y. Takeishi, T. Yoshizawa, Relationship between number of menopausal symptoms and work performance in Japanese working women, *Menopause* (2020), <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001698>. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001698>.
45. A. Griffiths, A.J. MacLennan, J. Hassard, Menopause and work: an electronic survey of employees' attitudes in the UK, *Maturitas* 76 (2) (2013) 155–159, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.005>.
46. C. Hardy, A. Griffiths, M.S. Hunter, What do working menopausal women want? A qualitative investigation into women's perspectives on employer and line manager support, *Maturitas* 101 (2017) 37–41, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04>.
47. V. Beck, J. Brewis, A. Davies, The remains of the taboo: experiences, attitudes, and knowledge about menopause in the workplace, *Clim.: J. Int. Menopause Soc.* 23 (2) (2020) 158–164, <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1656184>.
48. M. Evandrou, J. Falkingham, M. Qin, A. Vlachantoni, Menopausal transition and change in employment: evidence from the National Child Development Study, *Maturitas* 143 (2021) 96–104, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.010>.

49. J. Brewis, The health and socioeconomic impact on menopausal women of working from home, *Case reports in women's health* 27 (2020) e00229, <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00229>.
50. E-WORKLIFE Remote workers and digital self-regulation for effective productivity <http://www.eworklife.co.uk>.
51. C. Hardy, M.S. Hunter, A. Griffiths, Menopause and work: an overview of UK guidance, *Occup. Med. (Lond.)* 68 (9) (2018) 580–586, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqy134>.
52. Chartered Institute of personnel and development [https://www.cipd.co.uk/Images/menopause-guide\\_tcm18-55426.pdf](https://www.cipd.co.uk/Images/menopause-guide_tcm18-55426.pdf) [Accessed 20 April 2021].
53. Menopause Information Pack for Organizations (MIPO). <https://www.menopauseatwork.org/free-resources> [Accessed 20 April 2021].
54. NHS Confederation. Menopause at work. March 2020 <https://www.nhsemployers.org/-/media/Employers/Publications/Health-and-wellbeing/HSWPG-menopause-at-work-March-2020-FINAL.pdf> [Accessed 20 April 2021].
55. Workplace health: management practices. NICE guideline [NG13] Published date: 24 June 2015 Last updated: 24 March 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng13> Accessed 20 April 2021].
56. Faculty of Occupational Medicine of the Royal College of Physicians. Guidance on menopause and the workplace <http://www.fom.ac.uk/wp-content/uploads/Guidance-on-menopause-and-the-workplace-v6.pdf> Accessed 20 April 2021].
57. C. Hardy, A. Griffiths, M.S. Hunter, Development and evaluation of online menopause awareness training for line managers in UK organizations, *Maturitas* 120 (2019) 83–89, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.12.001>.

## Resúmenes de conferencias

### SALUD CARDIOVASCULAR

#### ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER MENOPÁUSICA: ¿CUÁNDO COMENZAR LA TERAPIA HORMONAL?

NÉSTOR SISELES\*, MD, MARÍA ALEJANDRA SCHÜLE\*\*, MD

#### Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. En ambos sexos y a cualquier edad, el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular está influenciado por la presencia de numerosos factores, como la concentración plasmática de lípidos y lipoproteínas, ácido úrico y fibrinógeno; la intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus; la obesidad; la hipertensión arterial; los antecedentes familiares, y los hábitos como el tabaquismo y el sedentarismo. En las mujeres, la posmenopausia contribuye a aumentar aún más el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la prevención se logra con la reducción temprana de los factores de riesgo y con cambios en el estilo de vida, el peso y la presión arterial. Para ello es fundamental el trabajo en equipo de ginecólogos y cardiólogos<sup>1</sup>.

En referencia a la salud cardiovascular de la mujer en el climaterio, Jo Amm Manson<sup>2</sup> enfatiza la necesidad de una medicina personalizada con el objeto de identificar las candidatas apropiadas para recibir terapia hormonal menopáusica (THM).

#### Trabajos de investigación básica

Clarkson y colaboradores<sup>3</sup>, en sus trabajos de investigación básica en modelos animales con monas, demuestran el efecto de los estrógenos sobre la aterosclerosis coronaria según el tiempo de iniciación de la THM.

Los hallazgos señalan la importancia del inicio de la THM inmediatamente luego de la menopausia, para permitir una mayor área de remoción de la placa ateromatosa.

En estos modelos animales se observa que si la THM se da en forma temprana y continua, no hay aumento de la placa ateromatosa, mientras que si se instaura en forma tardía, no se evita la progresión, sino que además tiene un efecto perjudicial.

#### Trabajos de investigación clínica

Entre otros, Mendelsohn y colaboradores<sup>4</sup> han demostrado el efecto de los estrógenos (E2) sobre los vasos arteriales en la menopausia temprana, en comparación con lo que ocurre en la menopausia tardía.

---

\* Profesor consultor de Ginecología de la Universidad de Buenos Aires, Argentina (UBA). Presidente honorario de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Miembro del Comité Ejecutivo de la International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE). Académico correspondiente extranjero de la Academia Nacional de Medicina de la República del Uruguay. Miembro honorario por servicios distinguidos de la International Menopause Society (IMS). Delegado Internacional de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA).

\*\* Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Universidad Favoloro. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Córdoba. Experta latinoamericana en Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Jefa del Consultorio de Climaterio. Hospital Materno Provincial. Córdoba, Argentina.

Se demuestra claramente que en la menopausia temprana los estrógenos producen aumento de la vasodilatación, disminución de los factores inflamatorios y disminución de la progresión de la lesión aterosclerótica. Se observa que en la menopausia tardía, los estrógenos producen el efecto inverso, o sea una disminución de la vasodilatación.

## **Ensayos clínicos: prevención primaria y secundaria de la ECV**

### ***¿Qué nos muestran los ensayos clínicos randomizados y controlados (RCT) como el Women's Health Initiative (WHI)?***

En el WHI, el 64% de las mujeres enroladas eran adultas mayores: tenían más de 10 años de menopausia. Además, más del 36% eran hipertensas, 50% habían sido fumadoras y la mayoría eran obesas, todos los cuales son factores de riesgo para ECV<sup>5</sup>. Por ello el WHI no es un estudio ideal para evaluar THM y prevención primaria de ECV.

Dentro de los ensayos clínicos randomizados y controlados de prevención secundaria de ECV y THM, o sea en pacientes con antecedentes de ECV, encontramos el HERS<sup>10</sup>, el ERA<sup>11</sup>, y deberíamos incluir el WHI<sup>5</sup> que si bien a se consideró inicialmente como un estudio de prevención primaria, no lo sería por las características anteriormente mencionadas de la población reclutada.

Contrariamente, los estudios observacionales como el de cohorte de las enfermeras<sup>6</sup> y los ensayos clínicos randomizados como el KEEPS<sup>7</sup> y la primera rama del ELITE<sup>8-9</sup> y el DANISH STUDY<sup>12</sup> reclutaron mujeres más jóvenes, con un endotelio vascular más intacto y saludable, que puede responder favorablemente a la acción estrogénica.

Santen y colaboradores<sup>15</sup>, en un extenso consenso en el que participaron endocrinólogos, ginecólogos, investigadores básicos y clínicos, concluyen que las ciencias básicas, los modelos animales y los estudios observacionales sustentan la hipótesis de que la THM puede prevenir la aterosclerosis y reducir los eventos coronarios cuando es utilizada tempranamente.

H. Hodis y colaboradores<sup>17</sup> publican un trabajo en el año 2012 y llegan a la conclusión de que la prescripción temprana versus la tardía condiciona el efecto beneficioso de la TH. Priorizan que para maximizar los efectos beneficiosos de la THM sobre la ECV, minimizando los riesgos, la «ventana de oportunidad» ocurre cuando se inicia antes de los 60 años y/o con menos de 10 años de menopausia y continúa por 6 años o más.

## **Consensos en THM y ECV**

En el año 2012, se reúnen expertos de las sociedades más representativas relacionadas con la menopausia (American Society for Reproductive Medicine, Asia Pacific Menopause Federation, Endocrine Society, European Menopause and Andropause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation y North American Menopause Society) y elaboran un documento breve, sencillo, sobre los puntos de consenso en THM.

Este Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy se publica en 2013 en las revistas de la especialidad como en *Maturitas*<sup>18</sup>, y los puntos más importantes relacionados con ECV son los estudios RCT, los observacionales y los metaanálisis que evidencian que los estrógenos utilizados como THM pueden disminuir la ECV y las causas de mortalidad en mujeres menores de 60 años y con menos de 10 años de menopausia.

En 2016 se publica la revisión de este consenso, en el que se incluye a la FLASCYM (Federación Latino Americana de Sociedades de Climaterio y Menopausia)<sup>19</sup> con el objetivo de actualizar y ampliar los puntos de consenso anterior. Se corrobora que la THM, incluyendo la tibolona y la asociación de estrógenos conjugados (ECE) con un SERM (basedoxifeno), tiene beneficios que superan a los riesgos cuando la terapéutica es iniciada antes de los 60 años o en mujeres con menos de 10 años de menopausia.<sup>13</sup>

## **Consideraciones**

- En la transición menopáusica se incrementa el riesgo de ECV.

- Los cambios hormonales determinan una mayor vulnerabilidad en el sistema cardiovascular.
- El ginecólogo es el médico de atención primaria de la mujer para:
  - a. Identificar los factores de riesgo de ECV.
  - b. Educar a las mujeres en lograr un envejecimiento saludable.
  - c. Tratar o derivar las ECV emergentes.
- La THM no es peligrosa para el sistema cardiovascular; por el contrario, si es dada a la mujer adecuada y en el momento adecuado, puede reducir el riesgo de ECV: enfatizar la «ventana de oportunidad». <sup>14,16</sup>
- Cada mujer es única y tiene su propio perfil de riesgo; por lo tanto, la THM debería adecuarse al mismo y a sus preferencias, ajustándose a la respuesta.

## Referencias

1. Collins P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007;28:2028-40 and ISGE Congress, Florence, 2016.
2. Manson JE. The role of personalized medicine in identifying appropriate candidates for menopausal estrogen therapy. *Metabolism*. 2013 Jan;62 Suppl1:S15-9.
3. Clarkson TB. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013 Mar;20(3):342-53.
4. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308:1583-7.
5. WHI Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002;288:321-33.
6. Grodstein F et al. A Prospective Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 133:933-41.
7. Harman M, NAMS 23<sup>rd</sup> Annual Meeting, 3-6 October 2012.
8. Hodis HN et al, NAMS Annual Meeting, October 8, 2013. The Early versus Late Intervention Trial with Estradiol: A Randomized Trial to Test the Timing.
9. Hodis HN et al. Vascular Effects of Early vs Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-31.
10. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS Research Group). *JAMA*. 1998;280:605-13.
11. Lakoski S. et al. Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD). Event Risk in the Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) Study *Atherosclerosis* 2008;197: 443-7.
12. Schierbeck LL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently menopausal women: randomised trial (Danish Study). *BMJ*. 2012; 345-9.
13. Taylor and Jo Ann E. Manson Update in Hormone Therapy Use in Menopause *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:255-64.
14. Rossouw JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297(13):1465-77.
15. Santen et al. Scientific Statement: Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(Suppl 1):S7-S66.
16. La Croix A et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy. *JAMA*. 2011;305(13):1305-14.
17. Hodis NH et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012;15(3):217-21.
18. de Villiers TJ et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2013;74:391-2.
19. J. de Villiers et al. Revised Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016;91:153-1.

## ¿ES DELETÉREA LA THM PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR?

LUIS HERNÁNDEZ GUZMÁN\*, MD

Durante muchos años ha sido tema de controversia y debate la influencia que tiene la THM en el sistema cardiovascular y si esta es protectora o deletérea para la salud de la mujer en la etapa de la posmenopausia.

El efecto de la terapia hormonal menopáusica (THM), anteriormente conocida como terapia de reemplazo hormonal, sobre la salud cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, ha sido controvertido y poco claro. Numerosos datos sugirieron que la THM tiene un efecto protector sobre el corazón, lo que hace que se prescriba rutinariamente para la prevención de la enfermedad cardíaca, pero estudios posteriores para confirmar esto han variado en sus resultados.

De hecho, el tema de la cardioprotección mediante hormonas comenzó con los datos provenientes de estudios observacionales muy grandes, entre ellos el Nurses Health Study, que ha sido el más valioso en la investigación de la menopausia, con seguimiento de 1976 al 2000, presentando los datos de 20 años de seguimiento, durante los cuales los principales hallazgos fueron:

1. Un 46% de reducción en el riesgo de eventos de enfermedad arterial coronaria en usuarias permanentes comparadas con aquellas que nunca han usado hormonas.
2. El riesgo de apoplejía mostró un patrón dependiente de la dosis, con un 35% de incremento en el riesgo para la dosificación estándar de 0,625 mg de estrógenos

equinos conjugados, aunque con una posible reducción en el riesgo para los comprimidos de baja dosis con 0,3 mg.

Sin embargo, en este momento nos enfrentamos con un hecho básico: las hormonas se indican y recetan para síntomas vasomotores, sequedad vaginal y prevención de osteoporosis y no se indican para cardioprotección, entre otras cosas a la luz de los resultados de estudios de investigación de hace más o menos dos décadas (HERS, WHI, WISDOM, etc.).

Desde la publicación de los estudios WHI y MWS, los riesgos y beneficios del uso de las hormonas en mujeres menopáusicas han sido discutidos con mayor intensidad, tanto en la comunidad científica como en el ámbito público.

El estudio WHI publicado en la revista JAMA (2002, 288: 321-333) tuvo entre sus objetivos evaluar «mujeres sanas» entre 50 y 79 años (66% mayores de 60 años) teniendo como principales parámetros a evaluar en lo que nos compete la enfermedad cardíaca coronaria y la mortalidad por cardiopatía isquémica, y concluyó en que los riesgos globales excedieron los beneficios: enfermedad coronaria, ACV y TEV; pero es sumamente importante destacar la edad tardía de inicio de terapia hormonal con más de diez años de haber entrado en menopausia y en donde cabe la interrogante de si es importante una ventana de oportunidad como propuso Mendelsohn, y la respuesta es «sí». El Dr. F. Grodstein en el congreso de NAMS de octubre del 2004 hizo mención de que «tanto el estudio WHI como el Nurses Health Study demostraron

\* Médico y cirujano egresado de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Posgrado de Ginecología y Obstetricia en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Posgrado de Endocrinología Ginecológica en Miami, EUA. Expresidente de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Guatemala (2 veces). Expresidente de la Asociación Guatemalteca de Climaterio y Menopausia (AGCYM). Expresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Presidente honorario de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Miembro del staff de profesores de la Escuela Mundial de Menopausia (WSSM). Presidente de Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG). Secretario general de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG). Maestro latinoamericano en Ginecología y Obstetricia (FLASOG). Experto latinoamericano en Endocrinología Ginecológica (ALEG). Experto latinoamericano en Climaterio y Menopausia (FLASCYM).

que el inicio de las hormonas cerca de la menopausia pareció reducir el riesgo de ataque cardíaco». Las enfermeras que comenzaron a tomar hormonas dentro de los cuatro años después de la menopausia tuvieron un riesgo de hasta 34% más bajo de ataque cardíaco que las no usuarias. Las mujeres en el WHI que comenzaron dentro de los 10 años de menopausia tuvieron un riesgo un 11% más bajo, el cual aumentó cuando más alejado de la menopausia se instauró el tratamiento. Concluyó en que hay un beneficio cardioprotector de la THM mientras más temprano se inicie la misma y que esta misma THM se vuelve un enemigo potencial cuando más tardíamente se inicie.

### Lecturas recomendadas

1. Abu-Taha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Cerda-Nicolas JM, Issekutz AC, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, Sanz MJ. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. *J Immunol.* 2009;183(2):1393-402.
2. Sturdee DW, MacLennan AH. The pendulum swings back; estrogen is now beneficial if started at the right time. *Climacteric* 2006;9(2):73-4.
3. Eberhardt VMS, et al. Health, United States, 2001. National Center for Health Statistics, 2001:189,192.
4. Genazzani A, et al. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004;7(1):8-11.
5. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. *J Womens Health.* 2006;15(1):35-44.
6. Rossow JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
7. Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause.* 2006;13(1):139-47.
8. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management—Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med.* March 3, 2016;374(9):803-6.
9. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science.* June 2005;308(5728):1583-7.
10. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1801-11.

# ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN LA PERIMENOPAUSIA

NÉSTOR OSVALDO SISELES\*, MD, PHD; MARÍA ALEJANDRA SCHÜLE\*\*, MD, PHD

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la transición a la menopausia se define «como los últimos años reproductivos»<sup>1</sup>, pudiéndose incluir a la perimenopausia.

El temor al embarazo no deseado en esta etapa de la vida plantea la necesidad de un método anticonceptivo seguro<sup>2,3</sup>. En efecto, alrededor del 50% de los embarazos no son planeados y el 50% de ellos se debe a una falla de un método anticonceptivo. Así, en mujeres de 40 años en adelante se observa un incremento en la proporción de esos embarazos no deseados.

La anticoncepción hormonal combinada (AOC) en mujeres de más de 35 años era, hasta hace no muchos años, un tema complejo para el ginecólogo. Actualmente, esta premisa ha quedado obsoleta porque el riesgo era por el uso de anticonceptivos con altas dosis de estrógenos y no se había evaluado el efecto deletéreo del tabaquismo sobre la enfermedad cardiovascular. Por otra parte, la edad no parece influir en el riesgo de tromboembolismo asociado al uso de contraceptivos.

## Objetivos

Debido a que un alto porcentaje de mujeres mayores de 40 años aún tiene la posibilidad de embarazo, el objetivo es que sea efectiva la anticoncepción en los últimos años reproductivos para minimizar la cantidad de embarazos no deseados<sup>4</sup>.

Las ventajas de indicar anticoncepción en los últimos años reproductivos son estas: prevenir embarazos no deseados, impedir la abrupta variación hormonal asociada con la transición a la menopausia y proveer beneficios no anticonceptivos adicionales.

Los embarazos en mujeres de 40 años en adelante tienen un riesgo particularmente aumentado, vinculado con el mayor riesgo de mortalidad materna, mortalidad perinatal y anomalías cromosómicas, entre otras causas<sup>5,7,8</sup>.

En embarazos en curso, la mortalidad y la morbilidad materna y perinatal se intensifican a causa de la preeclampsia, los partos prematuros, la detención del crecimiento, el desprendimiento placentario y la diabetes gestacional<sup>5,6</sup>.

## Métodos anticonceptivos: elección

En las mujeres perimenopáusicas se debe usar un método anticonceptivo eficaz y seguro durante el tiempo necesario, proponiendo una transición adecuada desde la anticoncepción a la terapia hormonal menopáusica (THM).

La prescripción de los anticonceptivos es determinada por tres importantes factores: aceptabilidad, eficacia y seguridad del método en sí.

## Métodos hormonales combinados

Los métodos hormonales combinados en general no están contraindicados en la transi-

\* Profesor consulto de Ginecología de la Universidad de Buenos Aires, Argentina (UBA). Presidente honorario de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Miembro del Comité Ejecutivo de la International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE). Académico correspondiente extranjero de la Academia Nacional de Medicina de la República del Uruguay. Miembro honorario por servicios distinguidos de la International Menopause Society (IMS). Delegado internacional de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA).

\*\* Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Universidad Favoloro. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Córdoba. Experta latinoamericana en Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Jefa del Consultorio de Climaterio. Hospital Materno Provincial. Córdoba. Argentina.

ción a la menopausia<sup>2,3</sup>. Se dispone de preparaciones inyectables, orales, en parches y en anillo vaginal.

La tasa de trombosis venosa profunda y tromboembolismo venoso en el grupo de edad de 40-49 años es casi tres veces mayor que la observada en el rango de 20-29 años, pero aun así, las tasas absolutas siguen siendo muy bajas y se consideran eventos poco frecuentes<sup>11,12</sup>.

Por lo tanto, los métodos hormonales combinados pueden ser utilizados por las mujeres de bajo riesgo y sin comorbilidades y las no fumadoras en esta etapa<sup>1,3,8</sup>.

Se sabe que el aumento de riesgo de trombosis venosa es un efecto de todos los anticonceptivos orales combinados, el anillo vaginal anticonceptivo y el parche. Se asocian (y por lo menos duplican) con el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa<sup>13-15</sup>.

El uso de anticonceptivos orales combinados también se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio en comparación con las no usuarias de estos métodos; sin embargo, de nuevo la tasa absoluta de este evento es muy baja<sup>16</sup>.

A pesar de estos efectos, la OMS considera que el riesgo de un embarazo a esta edad supera los posibles riesgos de los anticonceptivos combinados, de tal manera que su uso hasta la menopausia está permitido<sup>2,3</sup>.

En los últimos años se ha liberado el primer anticonceptivo hormonal combinado oral que contiene valerato de estradiol o 17 beta estradiol sustituyendo el etinilestradiol<sup>17,18</sup>. Se ha demostrado efectos menores sobre la hemostasia que con las píldoras anticonceptivas combinadas que contienen etinilestradiol<sup>19,20</sup>.

## **Método hormonal solo con progestágeno**

Los métodos con progestágenos no producen efectos nocivos sobre el sistema de coagulación, no conducen a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar<sup>13,14</sup>.

Hay menos contraindicaciones para los métodos de progestágenos que para los anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, a menudo causan cambios en el patrón de sangrado, y solo una pequeña proporción de mujeres siguen teniendo ciclos regulares. Una parte puede desarrollar amenorrea, que es más común con progestágenos inyectables, DIU liberador de levonorgestrel y el implante subcutáneo<sup>1,9,21</sup>.

El sangrado anormal puede ser la razón de la interrupción del método, lo que refuerza la importancia de la orientación previa<sup>22</sup>.

El efecto de los progestágenos inyectables sobre la masa ósea y el riesgo de fractura es otro aspecto que merece consideración, porque en la perimenopausia hay un hipoestrogenismo relativo y puede haber una disminución de la masa ósea, y el uso de un progestágeno inyectable puede favorecer la pérdida de masa ósea<sup>10</sup>.

## **Dispositivos intrauterinos**

Los DIU medicados con cobre o con levonorgestrel (SIU) son buenas opciones para las mujeres mayores de 40 años. Los métodos son muy eficaces, y la ausencia a largo plazo de efectos secundarios junto con el implante subcutáneo constituyen la anticoncepción reversible prolongada (LARC)<sup>8,28</sup>.

Los DIU liberadores de levonogestrel (SIU) disminuyen la pérdida total anual de sangre, pero sin embargo, son frecuentemente asociados con irregularidades menstruales<sup>1,29</sup>. Otro importante beneficio es que el SIU de levonogestrel puede ser una alternativa a la histerectomía para tratar metrorragias y patología endometrial<sup>29,30</sup>.

## **La evolución de las opciones de anticoncepción hormonal para la perimenopausia**

Las opciones para las mujeres en la transición a la menopausia mejoraron al extenderse la edad límite hasta los 50 años (en mujeres no fumadoras) para utilizar los AOC.

Una baja dosis de los AOC contiene 20 µg de etinilestradiol, que reduce los efectos secundarios del estrógeno y los riesgos tromboembólicos venosos (TEV) sin disminuir significativamente la eficacia del anticonceptivo<sup>14</sup>.

Particularmente, los AOC con estradiol son apropiados para mujeres mayores de 40 años, pues reducen la brecha entre la anticoncepción y la TRH. Esto proporciona una excelente solución a las mujeres que comúnmente deben abandonar los AOC al alcanzar los 50 años de edad<sup>21</sup>.

Los AOC con progestágenos como la drospirenona, el acetato de ciproterona y el dienogest son autorizados en muchos países por sus beneficios complementarios a la anticoncepción, como por ejemplo, acné, desorden disfórico premenstrual, fuertes sangrados menstruales<sup>18</sup>.

La píldora solo de progestina (POP) es recetada a mujeres de 40 años en adelante para minimizar los riesgos TEV<sup>22</sup>.

## Cuándo interrumpir la anticoncepción

Según la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), se puede dejar de usar la anticoncepción hormonal después de dos años de amenorrea en mujeres menores de 50 años o después de un año en mujeres mayores de 50 años<sup>8</sup>.

Cuando dos dosificaciones de FSH separadas por seis u ocho semanas muestran valores superiores a 30UI/L, se puede considerar como probable envejecimiento ovárico<sup>8,31</sup>. Después de los 55 años se puede considerar menopausia natural<sup>8</sup>.

Estas formulaciones proporcionan dosis de estradiol similares a las observadas en la terapia hormonal de los regímenes posmenopáusicos, lo que lleva a cuestionar eso: no hay ninguna contraindicación para la terapia hormonal y tampoco parece razonable contraindicar este tipo de formulación combinada para las mujeres de 50 años de edad.

## Transición de la anticoncepción hormonal a la THM

Es un dilema clínico muy frecuente. En el presente, no existe una simple evaluación bioquímica que indique definitivamente el comienzo de la menopausia. Es un clásico la indicación de que, comenzando a la edad de 50 años, se deje una semana libre de píldoras y se valore el aumento de FSH por encima de 30 mUI y estradiol por debajo de 20 pg/ml<sup>21</sup>. Se ha encontrado que, con una semana libre de píldoras, se observa elevación de los niveles de FSH, solo si la mujer está en menopausia<sup>32</sup>.

De esta forma, el utilizar anticonceptivos hormonales sería el método de elección para la transición a la menopausia, en la que la mujer desea una elevada seguridad anticonceptiva, y aunque tenga irregularidades menstruales, sintomatología climatérica, riesgo de osteoporosis, es muy importante que no presente contraindicaciones médicas o factores de riesgo cardiovascular y que no sea fumadora.

## Consideraciones

La prescripción moderna de anticonceptivos en los últimos años reproductivos no solo debería apuntar a la prevención de embarazos no intencionales, sino también a evitar el impacto de las variaciones hormonales asociadas a la transición menopáusica y proveer beneficios no anticonceptivos adicionales, todo lo cual lleva a mejorar la calidad de vida y a la prevención primaria de varias condiciones.

Esto es específicamente importante para mujeres en esta etapa, porque la calidad de vida y la sexualidad son a menudo reducidas debido a los impredecibles cambios en sus niveles hormonales endógenos. Avances tecnológicos en el contenido de nuevas fórmulas anticonceptivas tienen la potencialidad de facilitar este objetivo, pero deben dirigirse particularmente a las necesidades de este grupo etario.

Los desarrollos en curso de nuevos regímenes comprenden estrógenos selectivos y receptores moduladores de progestágeno que más

adelante pueden acrecentar los beneficios y minimizar los riesgos.

La prevención de embarazos indeseados al aproximarse la menopausia se optimizará con una apropiada fuente de distribución, educación y maximización de los recursos en beneficio de la salud de la mujer.

## Referencias

1. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2011 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2011.
2. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009. <http://www.who.int>. Accessed: 31/07/2015.
3. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition - Executive summary, 2015. <http://www.who.int>. Accessed: 31/07/2015.
4. Mintziori G, Lambrinou I, Ceausu I et al. EMAS position statement: Fertility preservation. *Maturitas*. 2014; 77(1):85-9.
5. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005; 105:983-90.
6. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:727-33.
7. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. *MMWR Surveill Summ*. 2003; 52:1-8.
8. The ESHRE Capri Workshop Group. Female contraception over 40. *Hum Reprod Update*. 2009; 15(6):599-612.
9. Arie WMY, Fonseca AM, Melo NR, Bagnoli VR. [Contraception in climaterics]. *Rev Bras Med*. 2004; 61(1/2):34-40. [Portuguese].
10. Allen RH, Cwiak CA, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013; 185(7):565-73.
11. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991; 151(5):933-8.
12. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med*. 2004; 164(20):2260-5.
13. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011; 343: d6423. doi: 10.1136/bmj.d6423.
14. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012; 344: e2990. doi: 10.1136/bmj.e2990.
15. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014; 89 (4):253-63.
16. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66.
17. Endrikat J, Parke S, Trummer D, Schmidt W, Duijkers I, Klipping C. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception*. 2008; 78(3):218-25.
18. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 $\beta$ -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost*. 2011; 105(3): 560-7.
19. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFRHC Guidance (January 2005) contraception for women aged over 40 years. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005; 31(1): 51-63; quiz 63-4.

20. Freeman S, Shulman LP. Considerations for the use of progestin-only contraceptives. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010; 22(2): 81-91.
21. Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4): 1317-23.
22. Cromer BA, Bonny AE, Stager M et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril.* 2008; 90(6): 2060-7.
23. Berenson AB, Rahman M, Breitkopf CR, Bi LX. Effects of depot medroxyprogesterone acetate and 20-microgram oral contraceptives on bone mineral density. *Obstet Gynecol.* 2008;112(4): 788-99.
24. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception.* 2012; 86(6): 606-21.
25. Lopez LM, Chen M, Mullins S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, Issue 9, Art. No. CD009849.
26. Russo JA, Miller E, Gold MA. Myths and misconceptions about long-acting reversible contraception (LARC). *J Adolesc Health.* 2013;52(4 Suppl):S14-21.
27. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(3): 197-208.
28. Pakarinen P, Luukkainen T. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. *Contraception.* 2007; 75(6 Suppl):S118-22.
29. Bhatena RK, Guillebaud J. Contraception for the older woman: an update. *Climacteric* 2006; 9: 264-276.
30. Byyny R, Speroff L. Contraception for older women. *Clinical guide for the care of older women, primary and preventive care (2ed Edition)* Philadelphia: Williams & Wilkins. 1996:79-141.
31. Moggia S, Siseles N et al. 16th Annual Meeting NAMS 2005, P-60: 85.
32. Castelo-Branco Flores C, Siseles N, Gutiérrez P, de la Gándara Martín J. Abordaje de la sexualidad en situaciones especiales: menopausia y envejecimiento. En: C. Castelo-Branco Flores, J. de la Gándara Martín y A. Puigvert Martínez, *Sexualidad Humana. Una aproximación integral.* Ed. Panamericana, Barcelona 2005, 247-255. ISBN 84-7903-386-X.