

MANEJO ACTUALIZADO DEL CLIMATERIO - MENOPAUSIA

Aportando a la calidad de vida de la mujer en edad media

Editores:

**Dra. Margot Acuña San Martín
Dr. Luis A. Cuitiño Gaete**



Sociedad Chilena de
CLIMATERIO
Desde 1992

**Edición Aniversario
30 años
Sociedad Chilena de Climaterio**

Manejo Actualizado del Climaterio - Menopausia
Aportando a la calidad de vida de la mujer en edad media

© Margot Acuña San Martín
Luis A. Cuitiño Gaete
Registro de Propiedad Intelectual
N° 2022-A-4712

MANEJO ACTUALIZADO DEL CLIMATERIO - MENOPAUSIA

Aportando a la calidad de vida de la mujer en edad media

**Dra. Margot Acuña San Martín
Dr. Luis A. Cuitiño Gaete
Editores**

Patrocinio Sociedad Chilena de Climaterio

Prefacio

Desde los inicios de la Sociedad Chilena de Climaterio uno de sus lineamientos fundamentales ha sido educar a los médicos ginecólogos, a las matronas, a los médicos generales y fundamentalmente a las pacientes que cursan esta etapa de sus vidas, el Climaterio Menopausia.

Imbuidos en estos conceptos, los Editores de este libro, propusimos a la Directiva de SO-CHICLIM actualizar y agregar nuevos capítulos a la primera versión del 2018.

Lo anterior en el contexto de que nuestra Sociedad cumple 30 años desde su fundación, momento propicio para realizar este ambicioso proyecto, estamos aún en pandemia, pero creemos firmemente que esta actualización será un aporte para todos quienes nos dedicamos al tema (médicos generales, becados, matronas y ginecólogos) e irá en directo beneficio de nuestras mujeres con la mirada final de mejorar tanto sus expectativas como su calidad de vida.

Tendrá una versión digitalizada lo que permitirá la actualización permanente de los temas revisados y la incorporación de nuevos capítulos permitiendo así la Educación continua de la más alta calidad.

Agradecemos a todos los autores de los capítulos de este libro ya que aportaron con sus experiencias recogidas durante años de trabajo y las enriquecieron con la última evidencia científica al respecto, lo que hizo posible concretar este proyecto.

Comité Editor

Dra. Margot Acuña San Martín

Dr. Luis A. Cuitiño Gaete

Introducción

La etapa de climaterio-menopausia es experimentado de manera distinta por las mujeres ya que en su percepción influyen variables de tipo psicológico, biológico y sociocultural.

Los síntomas climatéricos tienen una duración variable y pueden anteceder, acompañar y persistir en la mayoría de los casos muchos años después de la menopausia.

Es importante considerar que la mujer ha ido avanzando en la conquista de sus derechos y en la igualdad en la sociedad actual, a eso se suma una mejora en la esperanza de vida al nacer que sobrepasa los 83 años en muchos países de Latinoamérica. Según las estadísticas sanitarias de de la OMS dondequiera que habiten las mujeres viven más que los hombres siendo esto más notorio en los países de altos ingresos.

Cabe mencionar que la salud de la población está estrechamente asociada al desarrollo económico, avances tecnológicos y al progreso en el arte de la medicina lo que incide en disminución de las tasas de mortalidad global lo que también ha sido más notorio en las mujeres donde el adecuado control de embarazo y la atención profesional del parto ha disminuido las tasas de mortalidad por estas causas.

Los mayores cambios en los perfiles demográficos y epidemiológicos de las últimas décadas en cuanto a mortalidad han llevado a que las enfermedades crónicas no transmisibles sean la principal fuente de éstas. Son cuatro los principales factores de riesgo para estas enfermedades: consumo de tabaco, dieta no saludable, sedentarismo y consumo dañino de alcohol. De acuerdo a informes de la OMS dentro de estas enfermedades crónicas no transmisibles son las enfermedades cardiovasculares (infartos al miocardio, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovasculares) la principal causa de muerte en todo el mundo tanto en hombres como en mujeres seguida del cáncer.

Por lo tanto, recibimos a pacientes mujeres que viven más pero que llegan a la etapa del climaterio-menopausia con factores de riesgo de larga data a las que debemos entregar una atención integral para abordar todas sus problemáticas y propender a mejorar su calidad de vida, para esto debemos profundizar los conocimientos de este período ya que además sabemos que pueden vivir más de un tercio de su vida después de la etapa reproductiva y que requieren que su ginecólogo se convierta en su médico de cabecera para que pueda atenderlas en forma holística y que este período se convierta en la mejor época de la mujer.

Dra. Margot Acuña San Martín

Colaboradores

Dra. Margot Acuña San Martín

Gineco-Obstetra Epidemióloga

Docente y Directora Departamento Ginecología Obstetricia y Ginecología

Universidad de la Frontera, Temuco

Presidenta Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Experta Latinoamericana Climaterio y Menopausia

Dr. Sócrates Aedo Monsalve

Gineco-Obstetra

Miembro Directorio Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Docente e Investigador Universidad Finis Terrae

Staff Hospital Base Valdivia

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Endocrinólogo

Profesor Titular Pontificia Universidad Católica de Chile

Past-President Sociedad Chilena de Endocrinología

Past-President Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Dr. Juan Blümel Méndez

Endocrinólogo

Profesor Asociado Universidad de Chile

Past-President Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Presidente Electo Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Dr. Italo Campodónico Garibaldi

Gineco-Obstetra

Profesor Emérito Universidad de Chile

Maestro Gineco-Obstetricia Latinoamericano (FLASOG)

Presidente Honorario FLASCYM

Dr. Luis Cuitiño Gaete

Gineco-Obstetra

Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia

Past-President Sociedad Chilena Climaterio VIII Región

Dr. Oscar González Campos

Gineco-Obstetra

Profesor Asociado Departamento Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina Universidad de Chile

Past-President Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Dr. Sergio Guzmán Caracoch

Gineco-Obstetra

Jefe de Servicio de Cirugía y Obstetricia Hospital Base de Valdivia

Profesor Auxiliar del Instituto de Ginecología Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile

Dr. Humberto Hugo Hott Aldea

Gineco-Obstetra

Profesor Auxiliar y Director (s) del Instituto de Ginecología Facultad de Medicina,

Universidad Austral de Chile

Staff Hospital Base de Valdivia

Dr. Pablo Alejandro Lavín Acevedo

Obstetra-Ginecólogo

Profesor Asociado Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chile

Máster en Salud Pública

Dr. Osvaldo Luengo Villagra

Gineco-Obstetra

Subespecialista de Medicina Reproductiva e Infertilidad en Universidad de Chile

Socio Sociedad Chilena de Climaterio (SOCHICLIM)

Dr. Lázaro Montenegro Pacheco

Gineco-Obstetra

Unidad de Climaterio Clínica Dávila

Dr. Isidoro Navarrete Arteaga

Gineco-Obstetra

Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia

Past-President Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Dr. Arturo Radwell Barrientos

Gineco-Obstetra

Miembro Directorio Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Experto Latinoamericano Climaterio y Menopausia

Dr. Carlos Rencoret Del Valle

Gineco-Obstetra

Oncología Mamaria

Past-President Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Past-President Sociedad Chilena Mastología

Dra. Carla Reyes Burdach

Gineco-Obstetra

Miembro Directorio Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Diplomado Gineco-Endocrino Universidad de Alcalá

Dra. Muriel Sandoval Maïtr

Residente Especialidad Obstetricia y Ginecología

Universidad de Chile

Dr. Víctor Eduardo Valverde Palma

Gineco-Obstetra

Miembro Directorio Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Dra. María Vallejo Maldonado

Gineco-Obstetra

Experta Latinoamericana en Climaterio y Menopausia

Fundadora de la Sociedad de Endocrinología Ginecológica (SOCHEG)

Miembro Directorio Sociedad Chilena Climaterio (SOCHICLIM)

Índice

Prefacio	5
Introducción	7
Colaboradores.....	9
Capítulos	
1. Perfil epidemiológico de la mujer de mediana edad en Chile.....	15
<i>Dr. Margot Acuña San Martín</i>	
2. Particular historia de las terapias hormonales de la menopausia.	
Una experiencia vivida.....	23
<i>Dr. Ítalo Campodónico Garibaldi</i>	
3. Endocrinología de la menopausia y el envejecimiento	31
<i>Dr. Oscar González Campos</i>	
4. Sintomatología vasomotora durante el climaterio-menopausia	45
<i>Dr. Luis Alfredo Cuitiño Gaete</i>	
5. Sintomatología vasomotora durante el climaterio-menopausia.	
Tratamiento de los bochornos.....	53
<i>Dr. Luis Alfredo Cuitiño Gaete</i>	
6. Anticoncepción hormonal oral combinada (ACHOC) en la mujer de más de 40 años.	65
<i>Dr. Luis Alfredo Cuitiño Gaete</i>	
7. Dos síntomas menopáusicos poco conocidos: Insomnio y dolor osteomuscular	81
<i>Drs. Juan Enrique Blümel Méndez, Eugenio Arteaga Urzúa</i>	
8. Indicaciones y contraindicaciones de la terapia hormonal en la menopausia (THM).	95
<i>Drs. Isidoro Navarrete Arriagada, Carla Reyes Burdach</i>	

9. Síndrome genitourinario de la menopausia	109
<i>Drs. Arturo Radwell Barriento, Osvaldo Luengo Villagra</i>	
10. Terapia hormonal de la menopausia y cánceres hormonossensibles.....	117
<i>Dr. Carlos Rencoret del Valle</i>	
11. Sexualidad en la menopausia. Rol de los andrógenos	123
<i>Dra. María Soledad Vallejo Maldonado</i>	
12. Impacto de la menopausia en los trastornos del ánimo	133
<i>Dr. Lázaro Montenegro Pacheco</i>	
13. Vitamina D. No solo es un tema osteomuscular	139
<i>Dr. Carlos Rencoret del Valle</i>	
14. Disminución del riesgo de cáncer de mama con estrógenos solos. Nuevos conceptos.	149
<i>Dr. Oscar González Campos</i>	
15. Envejecimiento ovárico	159
<i>Dr. Oscar González Campos</i>	
16. Estrés celular oxidativo y efecto antioxidante de los estrógenos	173
<i>Dr. Pablo Lavín A, Dra. Alejandra Lavín B., Dr. Pablo Lavín B</i>	
17. Implicancia de la terapia hormonal de la menopausia (THM) en el riesgo cardiovascular: Su ponderación en el tiempo	187
<i>Dr. Pablo Lavín A. Dra. Alejandra Lavín B., Dr. Pablo Lavín B</i>	
18. La menopausia como factor de riesgo cardiovascular	201
<i>Dr. Oscar González Campos</i>	
19. Láser en el climaterio	215
<i>Dr. Víctor Valverde Palma</i>	
20. Manejo actualizado de la osteoporosis posmenopáusia	223
<i>Dr. Juan Enrique Blümel M.</i>	
21. Sangrado uterino anormal durante la vida reproductiva de la mujer.....	233
<i>Dr. Sócrates Aedo Monsalve, Dr. Humberto Hott Aldea, Dr. Sergio Guzmán Caracotch</i>	
22. Sangrado uterino anormal después de la menopausia.....	247
<i>Dr. Sócrates Aedo Monsalve, Dr. Humberto Hott Aldea, Dr. Sergio Guzmán Caracotch</i>	
23. Terapia con testosterona en la disfunción sexual posmenopáusia	259
<i>Dra. Muriel Sandoval Maîtr, Dr. Oscar González Campos</i>	

Perfil epidemiológico de la mujer de mediana edad en Chile

Dra. Margot Acuña San Martín

El concepto de epidemiología deriva del griego *Epi* (sobre) *Demos* (Pueblo) *Logos* (ciencia)¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define epidemiología como el estudio de estados y eventos relacionados con la salud, su distribución y sus determinantes, y la aplicación de este estudio al control de enfermedades y de otros problemas de salud².

En la segunda mitad de los años setenta, como producto tanto de los cambios demográficos –aumento de la esperanza de vida al nacer y variación en la estructura por edades de la población– como de las características económicas contingentes, Omran (1971) propuso un modelo explicativo de la dinámica epidemiológica por donde cada país, tarde o temprano, debería pasar, que identificó como “transición epidemiológica”.

Según el esquema planteado por Omran, todas las sociedades pasan por tres “edades”: 1. Edad de la peste y el hambre; 2. Edad de las pandemias; y 3. Edad de las enfermedades degenerativas. La primera fase se caracteriza por niveles muy altos de mortalidad, crecimiento nulo de la población y esperanza de vida al nacer entre los 20 y 40 años. La segunda fase se destaca por crisis de mortalidad

menos frecuentes, esperanza de vida al nacer entre los 30 y 50 años y una tasa de incremento de tipo exponencial. La especificidad de la tercera fase es una fuerte caída de los niveles de mortalidad y un consecuente aumento de la esperanza de vida al nacer que tiende a converger a un máximo de 75 años (*United Nations*, 1975).

A partir de la mitad de los años setenta, los logros médicos y tecnológicos relativos al tratamiento y prevención de las enfermedades cardiovasculares, han determinado un aumento en la esperanza de vida al nacer hasta los 85 años (Olshanky, Cranes y Casel, 1990), lo que ha llevado a varios autores a definir una cuarta etapa de la transición epidemiológica “la edad de las enfermedades degenerativas retrasadas” (Olshansky y Ault, 1986; Rogers y Hackemberg, 1987)³ que es la edad en que nos encontraríamos la mayoría de los países latinoamericanos.

Ya desde la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010 se vio la transición epidemiológica y demográfica en la que transita nuestro país que claramente tiene una población envejecida dado principalmente por: disminución de la natalidad, disminución de

la tasa global de fecundidad por debajo de la tasa de reemplazo, disminución de la mortalidad, aumento de la expectativa de vida al nacer asociado a aumento de la mortalidad por Enfermedades No Transmisibles (ENT), disminución de la mortalidad por enfermedades transmisibles, mayor carga de enfermedad por ENT y alta prevalencia de factores de riesgo de ENT⁴.

El otro tema asociado al envejecimiento poblacional es el desarrollo de los países, es así como los países en vías de desarrollo envejecen más rápidamente que los desarrollados⁵. En términos absolutos 2/3 de la población mayor de 60 años está en los países en vías de desarrollo y concentran por ende la mayor proporción de mujeres en la mediana edad y en la edad adulta mayor⁶.

Hay que considerar además que las mujeres se han vuelto más exigentes en la medida que ha aumentado su esperanza de vida al nacer en cuanto a mantenerse corporal y mentalmente saludables, funcionales y proactivas por lo que ahora deberíamos ampliar el concepto de calidad de vida y adoptar indicadores más sensibles con respecto a ello como el descrito en 2011 que es el índice para una vida mejor (*betterlifeIndex*)⁷.

De acuerdo a lo informado por el CENSO de 2017, existen 8.972.014 mujeres en el país, lo que corresponde al 51,1% de la población total, el grupo etario de 45 a 64 años alcanza a 2.209.108 de chilenas, es decir el 24,6% del total de mujeres⁸. Ésta fue una de las consideraciones que influyeron en los objetivos sanitarios para el decenio 2011-2020 La autoridad sanitaria definió como grupo objetivo estratégico a las mujeres de edad entre 45 y 64 años, para lograr metas en mejo-

ramiento de calidad de vida en relación con el climaterio y todas sus dimensiones asociadas dada la alta carga de factores de riesgo de enfermedades crónicas⁹.

La Encuesta Nacional de Salud (ENS) en su tercera versión Chile 2016-2017 es un estudio transversal con muestra de hogares aleatoria, estratificada, multietápica y por conglomerados, representativa del nivel nacional, regional, urbano rural de 6.233 personas de 15 y más años que se aplicó en las 15 regiones del país. Se estimó la magnitud de 72 problemas de salud¹⁰. Se observa un elevado nivel absoluto de morbilidad por enfermedades crónicas y sus factores de riesgo. Se estima una magnitud de al menos 11 millones de personas con multimorbilidad que requieren atención médica y control crónico anual de por vida. Algunos ejemplos de alta prevalencia son: hipertensión (27,6%), dislipidemia HDL (46%), obesidad (34,4%), caries cavitadas (55%), diabetes (12,3%), tabaquismo actual (33,4%), problemas asociados al consumo de alcohol (12%), síntomas depresivos (15,8%), consumo excesivo de sal (98%), bajo consumo de frutas y verduras (85%), sedentarismo de tiempo libre (87%). Las mayores diferencias entre hombres y mujeres se observan en el uso riesgoso de alcohol y los síntomas depresivos.

En la Tabla 1 se muestran los principales problemas de salud evaluados en la ENS 2016-2017.

Según los datos oficiales obtenidos de los CENSOS 1992, 2002 y 2017, desde el año 1992 a 2017 se ha observado un aumento en la población general que alcanza cerca de 4,2 millones de personas, de las cuales 2,2 millones son mujeres y 1,3 millones son mujeres

Tabla 1: Prevalencias de algunos problemas de salud evaluados en la Encuesta Nacional de Salud, Chile, ENS 2016-2017

CONDICIÓN DE SALUD	PREVALENCIA (%)		
	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Hipertensión arterial (PAS \geq 140 o PAD \geq 90) o bajo tratamiento farmacológico)	27,6	27,6	27,6
Colesterol total elevado (>200 mg/dL)	26,1	29,4	27,8
LDL elevado (\geq 160 mg/dL)	5,4	5,0	5,2
HDL disminuido (H <40; M <50 mg/dL)	39,9	51,5	45,8
Triglicéridos elevados (\geq 150 mg/dL)	41,5	30,2	35,8
Obesidad (IMC \geq 30)	30,3	38,4	34,4
Obesidad mórbida (IMC \geq 40)	1,7	4,7	3,2
Algún tipo de exceso de peso (IMC \geq 25)	73,6	74,8	74,2
Enflaquecido (IMC <18,5)	1,4	1,1	1,3
Diabetes mellitus (glicemia \geq 126 o diagnóstico médico)*	10,6	14,0	12,3
Tabaquismo (fumador actual)	37,8	29,1	33,4
Exposición intradomiciliaria a humo de tabaco (fumador habitual al interior de la vivienda)			15,2
Consumo de alcohol riesgoso (según AUDIT \geq 8 puntos)	20,5	3,3	11,7
Sedentarismo de tiempo libre	83,2	90,0	86,7
Síntomas depresivos (en el último año)	10,0	21,7	15,8
Salud bucodental: prevalencia de caries cavitadas	58,4	50,8	54,6
Consumo de frutas y verduras (al menos 5 porciones de 80 g al día)	13,5	16,4	15,0
Consumo de sal >5 g al día	98,8	97,9	98,4

Fuente: Adaptado de MINSAL, 2018. Comunicación pública de primeros y segundos resultados ENS 2016-2017. <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>

dentro del rango etario de 40-64 años como se muestra en la Figura 1.

Según misma fuente, la población femenina de 45 a 64 años para 2017 fue de 2 millones 209 mil 108 mujeres, presentando un crecimiento del 54% por sobre el registrado el año 2002, lo que muestra una duplicación en este grupo etario, donde se concentra la mayor cantidad de factores de riesgo en las mujeres como se muestra en la Figura 2.

Según información INE, la población estimada al 30 de junio de 2015, de muje-

res de 45 a 64 años alcanzará a 2 millones 191 mil 393 individuos y para el año 2020 alcanzará 2 millones 356 mil 195, con una proyección cada 5 años que muestra un aumento progresivo y sostenido de la cantidad de mujeres de mayor edad, lo que se correlaciona con que para 2020, la esperanza de vida al nacer de la población femenina en Chile alcanzará 82,81 años, este dato en conjunto con el aumento de la cantidad de mujeres dentro del rango etario especificado pone de manifiesto la importancia del con-

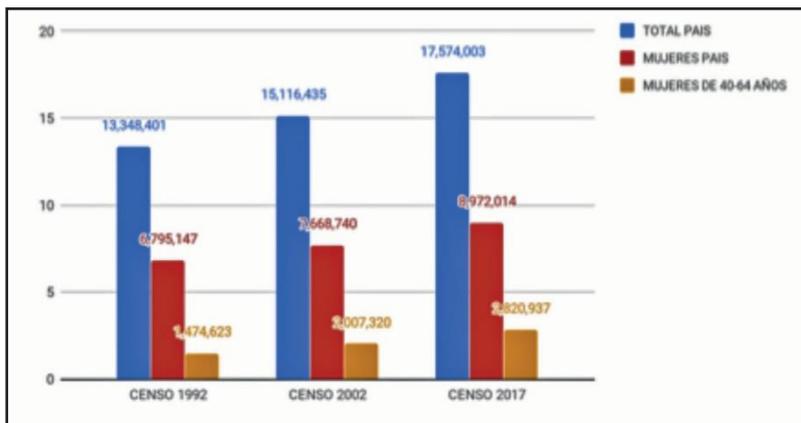


Figura 1.



Figura 2.

trol continuo de la salud femenina a lo largo de su curso de vida.

Al analizar más en detalle los datos obtenidos de la ENS 2016-2017¹¹ a nivel nacional por factores de riesgo de enfermedades se observa que la población encuestada con IMC normal es de 24,5%, la prevalencia de sobrepeso es de 39,8% y de obesidad 31,2%. Se observó un aumento de la cantidad de población obesa y con sobrepeso respecto a la ENS 2009-2010, siendo más significativo este cambio en el grupo obeso, el cual aumentó de 22,9% a 31,2%. La obesidad mórbida no presentó diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, la obesidad es de mayor prevalencia en mujeres con 33,7% en comparación al 28,6% en hombres. La obesidad mórbida es más alta en mujeres, con 4,7% versus 1,7% en los hombres.

En relación a la sospecha de HTA en la población femenina se observó un aumento en comparación a años anteriores donde durante 2009 y 2010 había disminuido levemente la patología, alcanzando actualmente 27,7% de mujeres encuestadas. En relación a la población masculina no existen diferencias significativas en la prevalencia.

En promedio la prevalencia de niveles de colesterol total medidos en sangre sin requerimientos de ayuno en población de 20 años y más, a nivel nacional el 72,2% se conserva bajo los 200 mg/dl, 21,1% presenta niveles entre 200 y 240 mg/dl y 6,6% niveles sobre 240 mg/dl.

En la población femenina se refleja la prevalencia nacional, teniendo 70,6% de las mujeres encuestadas que conservan niveles de colesterol total bajo los 200 mg/dl, 22,4% entre 200

y 240 mg/dl y 7% sobre 240 mg/dl. No existen diferencias significativas entre sexos, con una mínima tendencia femenina. Al comparar entre rango etario se observa un aumento progresivo de los niveles de colesterol, destacando el grupo de 45 a 64 años donde existe una mayor prevalencia de hipercolesterolemia reflejándose en 29,0% de la población que mantiene niveles entre 200 y 240 mg/dl y 11,1% sobre los 240 mg/dl, luego de los 65 años tiende nuevamente a reflejar la estadística nacional.

Respecto a la prevalencia de niveles de triglicéridos elevados (es decir niveles sanguíneos mayor o iguales a 150 mg/dl medidos con 8 o más horas de ayuno). La prevalencia en la población femenina total fue del 30,2%, siendo menor que en la población masculina donde la prevalencia fue de 41,5%.

Se observó una gradiente creciente hasta los 65 años, siendo el grupo de 45 a 64 años aquel con mayor prevalencia de triglicéridos elevados (43,8% prevalencia), luego los niveles decrecen significativamente.

La prevalencia de diabetes a nivel nacional en el adulto es de 12,3% (glicemia en ayuno ≥ 126 mg/dL), observándose un aumento significativo en 2,9% respecto a la ENS anterior, además un aumento marcado con la edad, presentando los valores más elevados en la población de sobre 65 años, esta tendencia se presenta en ambos sexos. En mujeres la prevalencia es más alta que en los hombres (14% y 10,6%, respectivamente). El grupo etario de mujeres de 45 a 64 años presenta 18,3%, aumentando a 30,6% en el grupo de 65 años y más.

En relación al nivel de educación tanto en HTA, diabetes, colesterol e hipertriglice-

ridemia y su relación con la presencia de la enfermedad, existe una mayor prevalencia a menor cantidad de años de escolaridad, disminuyendo a la vez que los años de estudios aumentan.

La prevalencia de fumadores actuales (diario a ocasional) ha disminuido respecto a ENS anteriores, presentando actualmente 33,3%, siendo algo menor en las mujeres en general (29,1%). En general el grupo etario con mayor prevalencia es el de 20 a 29 años en ambos géneros, siendo significativamente mayor en hombres (60,5%) que en mujeres (41,1%). En las mujeres de 30 a 49 años, la prevalencia de consumo de tabaco es de 41,4%, para luego disminuir a 30,7% entre los 50 y 64 años.

A diferencia de otras estadísticas, se muestra una relación mayor entre nivel educacional y consumo de cigarrillos, siendo mayor en la población que ha estudiado 12 años o más.

La pesquisa de consumo riesgoso de alcohol (de acuerdo a resultados de test de identificación de trastornos debido al consumo de alcohol AUDITC, con puntaje ≥ 8), la preva-

lencia identificada a nivel país es de 11,7%. Siendo mayor en hombres. No se ha presentado diferencia estadísticamente significativa respecto a las mediciones anteriores.

Por grupos de edad se observa que el mayor consumo se produce entre los 20 a 29 años, luego la gradiente es decreciente. Cabe destacar que en población femenina existe un aumento de consumo, aunque no significativo en el quinquenio entre 15-19 años y se registra la mayor cantidad en el grupo 20 a 29 años, presentando un aumento respecto a la ENS 2009-10 en 3%, luego, en las edades que le siguen se reproduce la gradiente vista a nivel nacional.

El sedentarismo entendido como “sedentarismo en el último mes”, incluye aquellos individuos que en los últimos 30 días NO practican deporte o realizan actividad física fuera de su horario de trabajo, durante 30 minutos o más cada vez, 3 o más veces por semana.

La prevalencia nacional de sedentarismo es de 86,7%, y no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las distintas

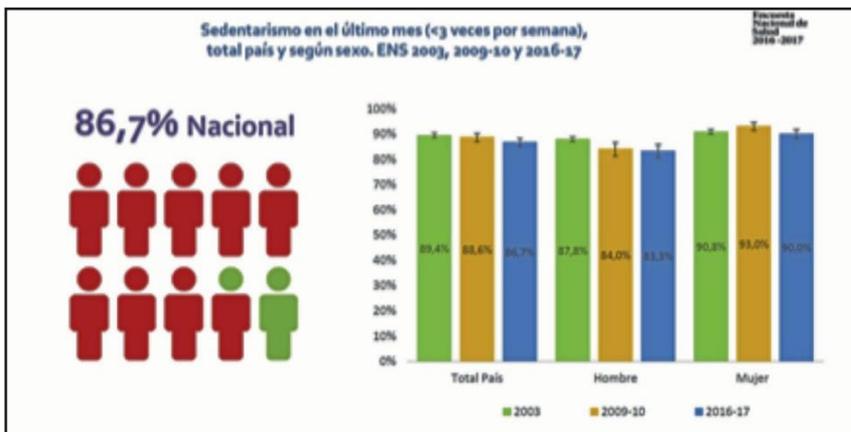


Figura 3.

mediciones de la ENS 2003, 2009 y 2016-2017.

Según sexo, el sedentarismo es más alto en mujeres que en hombres, con 90% y 83,3% respectivamente. Con un descenso en las mujeres con respecto a la ENS 2009 de 93% a 90%.

El riesgo cardiovascular (RCV) permite predecir la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 5 a 10 años y según el último consenso publicado en nuestro país, publicado el año 2014, se clasifica en 3 categorías: bajo, moderado y alto. Si una persona es clasificada en el RCV bajo, indica que tiene un riesgo menor al 0,4% de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años. Si es categorizada en RCV moderado su riesgo es de entre 5% a 9%. Mientras que si clasifica el RCV alto el riesgo asciende al 10% o más.

Según sexo, los hombres presentan un RCV moderado mayor que las mujeres, con 30,2% y 21,9%, respectivamente. En contraparte, el RCV alto es mayor en las mujeres que en los hombres, con 28,3% y 22,7%, respectivamente.

Por rango etario, como es de esperar, se observa un aumento del RCV alto a medida que aumenta la edad, alcanzando 65,6% en la población de edad avanzada, de 65 años y más. Y se comporta de forma inversamente proporcional a los años de estudio cursados, es decir, mientras mayor es el nivel educacional de la población, menor es la presencia de RCV alto.

La Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (RED-LINC) nos ha pro-

porcionado información relevante en distintos aspectos del Impacto de la Menopausia sobre la salud futura de la mujer, entre ellos una alta prevalencia de síndrome metabólico en mujeres de mediana edad desde 34,1% entre los 50-54 años hasta 42,9% entre los 60-64 años¹² el cual es claramente explicado por el déficit estrogénico propio de la menopausia en que además se modifican factores de riesgo cardiovascular como son la presión arterial, lípidos circulantes. Sabemos que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de la mujer mayor de 50 años en Chile y en el mundo. Por otro lado es conocida la asociación entre el déficit estrogénico y la osteoporosis, distintos estudios han mostrado que la mortalidad por complicaciones de fractura en mujeres mayores de 50 años están al nivel de mortalidad por cáncer de mama y hay que agregar la discapacidad y falta de autonomía que provocan en las mujeres que sobreviven a éstas asociado además a los altos costos de estas patologías.

Conclusiones

La edad media de la mujer es una oportunidad única de intervención para que la expectativa de la esperanza de vida sea con buena salud y con una buena calidad de vida, por ello es de especial relevancia conocer la epidemiología de la mujer en esta etapa de la vida para prevenir los factores de riesgo de enfermedad crónica propios de la edad adulta e idealmente que tenga una menopausia satisfactoria.

Bibliografía

1. Real Academia de la Lengua.
2. www.who.int/topics/epidemiology/en. OMS.
3. CEPAL - Colección Documentos de Proyectos. El perfil epidemiológico de América Latina y el Caribe: Desafíos, límites y acciones 2015.
4. MINSAL (2010). Estrategia Nacional de Salud para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020.
5. The World Bank, working for a world free of Poverty. <http://data.worldbank.org/>. 2015.
6. United Nations (UN). World Population Ageing, 2013. New York: Department of Economic and social Affairs. Population Division; 2013.
7. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). BetterlifeIndex-<http://www.oecdbetterlifeindex.org/es/topics/health/> 2015.
8. CENSO 2017, Chile.
9. Ministerio de Salud. Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS) 2014.
10. ARS MEDICA *Revista de Ciencias Médicas* Volumen 43, número 1, año 2018.
11. MINSAL (2018) Primeros y segundos resultados de ENS 2016-2017. Accedido en <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/> el 15 Mayo 2018.
12. PRAMPARO P, SCHARGRODSKY H, BOISSONNET C, ET AL. Cardiovascular risk factors for heart disease and stroke in women by age and time since menopause, in seven Latin American cities: THE CARMELA study. CVD Prevention and Control (World Heart Federation) 2008; 3:181-9 www.elsevier.com/locate/precon.

Particular historia de las terapias hormonales de la menopausia. Una experiencia vivida

Dr. Italo Campodónico Garibaldi

I. Comienza la historia

La historia moderna de las terapias hormonales comienza en los Estados Unidos en la década de los cuarenta del siglo pasado al disponerse, en gran escala, de estrógenos conjugados (ECE), obtenidos de orina de yeguas preñadas y activos por vía oral. Más o menos en forma simultánea en Europa se comenzaba a utilizar, con el mismo fin, el recientemente sintetizado 17 beta estradiol.

La publicación en 1966 del libro de Robert A. Wilson *Femenine for Ever* “Femenina para siempre”, constituyó un hito que despertó gran interés mundial al destacar las consecuencias negativas que sufre la mujer como consecuencia de la menopausia. En su libro Wilson señalaba “que la sintomatología menopáusica era consecuencia de la falla ovárica y del subsecuente déficit hormonal. Utilizando estrógenos toda mujer, independiente de su edad, podría disfrutar plenamente su sexualidad”. Wilson fue aún más lejos al sostener que los estrógenos podían curar todos los trastornos del envejecimiento, fueran o no estrógenos dependientes.

II. La estrógeno terapia exclusiva

Reconocidos los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre las manifestaciones del síndrome climatérico, la atrofia urogenital y la calidad de vida. Se empezó a indicar dosis de ECE, a veces, bastante elevadas: entre una y otra toma, llegando hasta cuatro grageas de ECE 0,625 mg al día¹. El péndulo se inclinó fuertemente a su favor. ¡Estrógenos para todas! (1ª oscilación).

III. Debutan los andrógenos

A fines de los cincuenta, época en que iniciaba mi formación como ginecólogo, se difundió en Chile el uso de un inyectable de depósito que contenía altas dosis de estradiol y de testosterona, el *Duofem Depot R*. No he conocido otra terapia más formidable para aliviar la sintomatología climatérica. Las usuarias estaban felices, con un ánimo y una libido que hacía temblar a sus parejas; con el tiempo el clítoris se les engrosaba. Pero a poco andar comenzaban a presentarse otros signos de virilización: marcado aumento del vello fa-

cial y corporal, alopecia, ganancia de peso y un tono de voz más grave. Hasta el día de hoy persiste en nuestro país la leyenda negra que las terapias hormonales aumentan de peso y hacen salir pelos.

IV. El primer desastre

Después de treinta años de empleo de estrógeno terapia exclusiva, diversas publicaciones alertaron sobre un aumento significativo del riesgo de desarrollar hiperplasias y cáncer endometrial; así como también un importante incremento en el número de metrorragias, legrados biópsicos e histerectomías².

Un medio de prensa norteamericano publicó un lapidario artículo que alcanzó difusión mundial, cuyo título decía: “¡La cruel ironía de tratar de ser femeninas para siempre! ¡Cómo una terapia hormonal, que causa cáncer, se pudo convertir en la “curación” de la menopausia!”³. ¡Cundió el pánico! La estrógeno terapia fue unánimemente proscrita: “¿Hormonas? ¡A ninguna mujer!”. El péndulo osciló por primera vez hacia su extremo más negativo (2ª oscilación).

A partir de entonces la historia de la terapia hormonal de la menopausia (THM) ha sufrido permanentes altibajos que me hacen recordar pacientes bipolares, alternando períodos de gran euforia con otros de profunda depresión.

V. La buena nueva

Afortunadamente, como en casi todas las cosas de la vida, después de una mala sue-

le venir una buena. La buena nueva fue que agregando medroxiprogesterona acetato (MPA) durante 10-14 días cada mes, se lograba inducir transformación secretoria y efectiva protección endometrial, evitando los riesgos de hiperplasia y cáncer endometrial⁴. Estudios posteriores señalaron que la efectiva protección endometrial dependía del tipo de progestina, dosis y días de administración. Simultáneamente comenzaron a indicarse dosis más bajas de EC 0,625-1,25 diarios⁵. Me correspondió comprobar que en Alemania, con bastante anterioridad, se acostumbraba proteger al endometrio agregando acetato de noretisterona (NETA) a la terapia estrogénica⁶.

VI. Terapias estro-progestativas secuenciales y combinadas continuas

El empleo combinado de estrógenos y progestinas dio origen al concepto de terapia de reemplazo o de sustitución hormonal; denominada en la actualidad la THM). (En inglés: *menopausal hormone therapy* MHT).

Como consecuencia del empleo de terapias estro-progestativas y el agregado secuencial de progestinas, la mayoría de las usuarias continuaba presentando sangrados cíclicos. Para algunas mujeres, estas “menstruaciones” eran bienvenidas, pero otras preferían no continuar presentando sangrados. Con este objetivo se desarrollaron esquemas combinados continuos: estrógeno y progestina todos los días, sin pausas, con el objetivo de inducir atrofia endometrial y la amenorrea subsecuente.

VII. El péndulo alcanza su extremo más favorable

En el ínterin se demostró que la protección cardiovascular de los estrógenos, no dependía únicamente de su efecto favorable sobre las lipoproteínas, sino que también por sus acciones sobre el endotelio vascular, efecto antioxidante, acciones vasodilatadoras e inhibición de la formación de la placa.

Junto con el alivio del síndrome climatérico, la protección ósea y sus favorables efectos sobre el aparato génito urinario, comenzó a atribuirse a la THM beneficios adicionales: protección cardiovascular, sobre la memoria y los procesos cognitivos, sobre la piel y fanerios, destacando su impacto sobre la calidad de vida y una significativa disminución de la mortalidad general y cardiovascular. Se alertaba sobre un discreto aumento del riesgo de cáncer de mama⁷. Estábamos a fines del siglo XX y en los albores del nuevo milenio. La prescripción de THM se incrementaba sostenidamente. Las empresas farmacéuticas alcanzaban ventas record. El péndulo alcanzaba su extremo positivo máximo (3a oscilación).

Durante esos años participamos en la Fundación de la Sociedad Chilena de Climaterio y Menopausia SOCHICLIM en 1991 y de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia FLASCYM en 1993.

VIII. Lo mejor es enemigo de lo bueno. El estudio WHI

Para cumplir con los postulados de la Medicina Basada en la Evidencia se requería de un

estudio clínico prospectivo, con un número suficiente de mujeres, doble ciego y aleatorizado contra placebo que confirmara definitivamente los resultados de numerosos estudios observacionales sobre THM y protección cardiovascular.

Para tal efecto se diseñó el RCT (*randomized clinical trial*) *Women's Health Initiative* (RCT WHI) cuyo objetivo era confirmar que los beneficios de la THM superaban los potenciales riesgos. La hipótesis basal consideraba como riesgos potenciales el cáncer de mama y como riesgo adicional la enfermedad tromboembólica y como beneficios el accidente cerebrovascular y la enfermedad coronaria y como beneficios adicionales fracturas de cadera, cáncer de colon, mortalidad general e índice global.

Participaron en el estudio alrededor de 50 clínicas universitarias norteamericanas. Entre 1993 y 1998 fueron incorporadas 27.347 mujeres posmenopáusicas, divididas en dos brazos:

- 16.608 mujeres con útero intacto que recibirían en forma aleatoria terapia combinada ECE 0,625 mg+ MPA 2,5 mg o placebo.
- 10.739 mujeres histerectomizadas que recibirían ECE 0,625 mg o placebo.

IX. Tormenta en cielo estrellado⁸

El 17 de julio de 2002 ocurrió la catástrofe al publicarse los primeros resultados del estudio WHI, que debió ser cancelado prematuramente debido a que, contra lo esperado, los ECE + MPA administrados en forma combinada continua aumentaban en forma signi-

ficativa (daño evidente) los riesgos de enfermedad cardiovascular, de tromboembolismo venoso y cáncer de mama; con riesgos relativos (RR) de 1,29 para infarto del miocardio; 1,41 para accidente vascular encefálico; 2,11 para enfermedad tromboembólica y de 1,26 para cáncer de mama.

La publicación causó tremendo impacto tanto en la clase médica, como entre las potenciales usuarias al ser difundidos sus resultados, en forma masiva y sensacionalista. Algunas sociedades médicas norteamericanas reaccionaron de inmediato, avalando las conclusiones del estudio y poniendo énfasis en los riesgos que implicaba la THM, limitando en forma extrema sus indicaciones. Las restrictivas guías oficiales del *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) fueron emitidas el 9 de septiembre de 2002, es decir, menos de dos meses después de la publicación del RCT WHI. Poco después la *North American Menopause Society* NAMS publicó recomendaciones restrictivas similares.

Frente a estas “recomendaciones” qué médico se atrevería a recetar THM y qué mujer aceptaría utilizarla. ¡Terapias hormonales nunca más! El péndulo se salió de madre (4ª oscilación).

X. ¿Cómo entender la publicación inicial sobre los resultados del RCT WHI?

Con el tiempo se fueron conociendo diversos factores confundentes, sesgos y falacias.

Entre los requisitos de incorporación: las candidatas debían ser mujeres posmenopáusicas, sanas, que no debían presentar sintomatología climatérica. ¿¡Qué les parece!?! La

razón que adujeron los epidemiólogos autores del estudio fue que si se administraba el tratamiento a mujeres con sintomatología vasomotora ésta mejoraría, en comparación al grupo placebo, con lo que se perdería el doble ciego. ¡Increíble, pero cierto!

Producto de esta limitante la edad promedio de las incorporadas fue de 63,3 años con 66% de ellas mayores de 60 años. Coincidentemente el 64% tenía más de 10 años transcurridos desde de la menopausia.

Además 36% eran hipertensas, 64% obesas o con sobrepeso, 50% fumadoras actuales o pasadas.

En nuestra práctica clínica es excepcional que iniciemos THM después de los 60 años, lo habitual es que la indiquemos en mujeres más jóvenes, con sintomatología climatérica moderada a severa. Haremos una somera revisión de las patologías más relevantes abordadas por el WHI y del actual “estado del arte”:

a) Enfermedad coronaria. Diversos estudios clínicos sostenían que la THM podía prevenir la aterosclerosis y reducir la enfermedad cardiovascular (ECV)⁹. Los resultados del RCT WHI derrumbaron esta hipótesis.

En la publicación inicial del estudio WHI el RR global para enfermedad coronaria fue de 1,27; pero al estratificar a las usuarias según años transcurridos desde la menopausia se observó que el riesgo dependía del momento de inicio de la terapia; en aquellas con <10 años el RR fue sólo de 0,89; entre 10-19 años RR 1,22 y >20 años 1,71¹⁰.

En el brazo ECE 0,625 exclusivos el RR global para enfermedad coronaria fue de 0,91, destacando el subgrupo de 50-59

años de edad en que se observó reducción significativa del RR 0,65¹¹.

El riesgo coronario depende del momento de inicio de la terapia: la THM puede ser cardioprotectora si se inicia alrededor de la menopausia y perjudicial si se inicia después de los 10 años de ocurrida¹².

Las mujeres de 60 o más años ya tienen sus paredes vasculares con algún tipo de daño y la THM tendría potenciales efectos adversos; en cambio mujeres menores de 60 años tienen sus arterias con endotelio sano y sobre ellas la THM sería beneficiosa. Es la denominada: “ventana de oportunidades”¹³.

Un reciente estudio confirma que el estradiol (oral o transdérmico), iniciado oportunamente, reduce significativamente la mortalidad coronaria y por todas las causas¹⁴.

- b) El riesgo de accidente vascular cerebral (AVC) se relaciona con la edad y es un evento excepcional antes de los 60 años¹⁵. En usuarias depende de la dosis de estrógenos: RR de 0,93 al administrar 0.3 EC; con 0,625 mg el RR sube a 1,54 y con 1,25 mg es de 1,63¹⁶.

El iniciar THM en menores de 60 años no tiene efecto favorable sobre el riesgo de AVC; pero éste se incrementa si se inicia después de los 60 años¹⁷.

El aumento del riesgo de AVC isquémico se relaciona con la vía oral; la vía transdérmica no lo incrementa en absoluto¹⁸.

- c) El tromboembolismo venoso (TEV) es el efecto adverso más importante de los estrógenos orales en mujeres posmenopáusicas recientes. En el clásico estudio de las enfermeras el RR global para cualquier

tipo de terapia fue en promedio de 2,1¹⁹. Se observa un aumento del riesgo al iniciar la THM en mujeres mayores y en menor grado, con la administración combinada continua²⁰.

Lo importante es que las terapias transdérmicas no aumentan en absoluto el riesgo de TEV²¹.

- d) Cáncer de mama. En el brazo ECE + MPA del WHI el RR para cáncer de mama fue de 1,26. Sin embargo en histerectomizadas en las que se utilizó ECE: 0,625 exclusivos el RR fue de solo 0,77²². Lo anterior apunta a que el agregado de medroxiprogesterona, en forma combinada continua, sería el responsable del aumento del riesgo²³.

La progesterona micronizada o la dehidrogesterona utilizadas en forma secuencial con estradiol percutáneo pueden asociarse a un mejor perfil de riesgo para cáncer de mama que utilizando progestágenos sintéticos. En el estudio de cohorte E3N-EPIC que incluyó 54.548 mujeres posmenopáusicas francesas, con edad promedio de 52,8 años el RR fue de 1,1 en las mujeres histerectomizadas que utilizaron estradiol transdérmico; de 1,4 cuando se agregó progestinas sintéticas y de sólo 0,9 al agregar progesterona micronizada²⁴.

En el caso del cáncer de mama no existen diferencias en el riesgo si el estradiol es administrado por vía oral o transdérmica²⁵.

El sobrepeso²⁶ y el exceso de alcohol²⁷ son factores de riesgo mucho más importantes para cáncer de mama que cualquier tipo de THM.

- e) Los principales beneficios reportados en ambos brazos del estudio WHI fueron reducción significativa de las fracturas y de cáncer de colon. Reiteramos que no se evaluó efecto sobre sintomatología climaterica, ni calidad de vida que son las indicaciones que privilegiamos.

XI. La reconquista

Durante los 10 años posteriores a la publicación del RCT WHI se vivió mucha confusión que llevó a privar a muchas mujeres de los beneficios de la THM.

Poco a poco se fueron conociendo los reanálisis de los datos del mismo estudio WHI y de nuevas publicaciones.

El año 2012 la *International Menopausal Society* (IMS) tomó la iniciativa de convocar a las más importantes sociedades de climaterio y/o menopausia del mundo, con el objeto de lograr y elaborar un consenso sobre reco-

mendaciones esenciales relativas a la THM, cobrando especial relevancia la edad de inicio y el buen perfil de seguridad en mujeres menores de 60 años²⁸.

Este consenso fue refrendado por *The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society; The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society*.

XII. El presente

De acuerdo con las principales conclusiones del consenso consideramos válidas las recomendaciones de la Tabla 1.

Dosis bajas de estrógenos, equivalentes a ECE 0,3 por día, administradas por cualquier vía, son suficientes para el alivio de los síntomas vasomotores²⁹ y evitar la pérdida ósea³⁰.

Tabla 1. Recomendaciones para la prescripción de THM

Iniciar en mujeres
• Menores de 60 años o con menos de 10 años desde la menopausia.
• Con sintomatología climaterica moderada a severa que:
– afecte su calidad de vida y que
– deseen utilizar THM
• Sin patologías que la contraindiquen.
• Privilegiar estrógenos transdérmicos.
• Dosis bajas.
• Progesterona micronizada o progestinas no MPA.
• Terapias individualizadas.
• Terapias combinadas continuas o secuenciales?
• Duración?

Es preferible administrar las progestinas en forma secuencial y de acuerdo con la dosis de estrógeno. Se indican mensualmente e incluso cada tres meses con lo que se logra sangrados regulares o amenorrea además de adecuada protección endometrial. Las terapias combinadas continuas no siempre cursan con amenorrea; frecuentemente se acompañan de sangrados irregulares, inesperados, a veces prolongados, que pueden crear inquietud y requerir de estudios más invasivos³¹.

Existen caracteres biológicos y clínicos que pueden modificar la respuesta a la THM, siendo algunas candidatas más apropiadas que otras. Es importante intentar personalizar la dosis óptimas, las formulaciones y la vía de administración³².

Respecto a la duración de la terapia se concuerda en 10 años, pero el plazo puede prolongarse si la mujer lo solicita y no aparecen contraindicaciones.

Se recomienda estrógenos locales vaginales en mujeres arias con síndrome genito-urinario.

¿El péndulo pareciera estar tranquilo y centrándose?

XIII. Futuro

La THM ha sido, es y seguirá siendo, una prescripción controvertida y polémica.

Las pacientes tienen acceso a variadas fuentes de información y exigen aclarar sus dudas y temores. Se debe compartir con ellas certezas e incertidumbres, privilegiando nuestra experiencia clínica.

No se debe perder de vista que la prolongación de la vida más allá de la menopausia

sería también un hecho artificial, con consecuencias deletéreas para la salud de la mujer. Solo artificialmente y lo más probable utilizando terapias hormonales, se podrá balancear esta situación y promover una vejez digna y saludable a nuestras mujeres.

XIV Colofón

La principal misión del médico, cualquiera sea su especialidad, al ser consultado por una mujer de edad mediana, es mantenerla en buenas condiciones de salud, previniendo o tratando enfermedades crónicas, identificando y eliminando factores de riesgo; de modo que pueda disfrutar de una buena calidad de vida por muchos años.

Junto con la prescripción de THM, cuando esté indicada, es necesario tener en cuenta la preocupación de prevenir la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, la sarcopenia y las enfermedades neoplásicas. La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en mujeres posmenopáusicas; las principales medidas de prevención primaria son: dejar de fumar, perder peso, alcohol moderado, reducir la presión arterial, ejercicio aeróbico regular, control de lípidos y diabetes.

Muchas mujeres durante el período climático no presentan molestia alguna y la transición les pasa inadvertida.

Otras experimentan sintomatología muy severa y lo pasan mal, muy MAL; pero: ...le tienen miedo al cáncer y a las HORMONAS!

A estas últimas, si no tienen contraindicaciones, me atrevo a aconsejarlas:

Señora: ...Con todo respeto... ¡Estimo que se pasa de “ “ si no se atreve a probar con una terapia hormonal!

Bibliografía

1. NEUGARTEN B ET AL. *Psychosom Med* 1965; 27: 266-73.
2. HERRIGTON JL ET AL. *Ann Epidemiol* 1973; 3: 303-18.
3. ROBERT BAZZEL. *NBC News*, 1972.
4. GAMBRELL D ET AL. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 155: 453-61.
5. ALLEN N ET AL. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 1394-403.
6. KAISER R ET AL. *Geburst Frauenheilk* 1967; 82: 236-44.
7. Women's Health Initiative. WHI Writing Group for the Women's Health Initiative *JAMA* 2002; 288: 321-33.
8. GRODSTEIN F ET AL. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
9. ROSSOUW JE ET AL. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
10. MANSON JE ET AL. *JAMA* 2013; 310: 1353-68.
11. SALPETER SR ET AL. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.
12. HODIS HN ET AL. *Climacteric* 2012; 15: 217-28.
13. MIKKOLA TS ET AL. *Menopause* 2015; 22: 976-83.
14. HENDERSON VW ET AL. *Climacteric* 2012; 15: 229-34.
15. GRODSTEIN F ET AL. *Arch Int Med* 2008; 128: 345-51.
16. BORDMAN HM ET AL. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD002229.
17. RENOUX C ET AL. *BMJ* 2010; 340: 251-7.
18. GRODSTEIN F ET AL. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
19. CUSHMAN M ET AL. *Jama* 2004; 292: 1573-80.
20. SCARABIN PJ ET AL. *Front Hum Res* 2014; 43: 21-32.
21. Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA* 2004; 291: 701-12.
22. ANDERSON GC ET AL. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476-86.
23. FOURNIER A ET AL. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-11.
24. BAKKEN K ET AL. *Int J Cancer* 2011; 114: 448-54.
25. WILLET WC ET AL. *N Engl J Med* 1987; 316: 22-8.
26. LONGNECKER MO ET AL. *JAMA* 1988; 260: 652-57.
27. TJ DE VILLIERS, MI GASS, CJ HAMEL, RA LOBO, DD PIERREZ, M REES. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203-14.
28. PICKAR J ET AL. *Am J Med* 2005; 118: 745-55.
29. ETTINGER B ET AL. *Ann Int Med* 1987; 106: 40-5.
30. CAMPODÓNICO I ET AL. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62: 239-46.
31. MANSON JE ET AL. *Metabolism* 2013; 62: 15-9.

Endocrinología de la menopausia y el envejecimiento

Dr. Oscar González Campos

Introducción

La esteroidogénesis en la mujer se efectúa en células diferenciadas que se encuentran en los ovarios, en las glándulas suprarrenales, en la placenta y también en el sistema nervioso central. Todos los órganos productores de esteroides, excepto la placenta, pueden sintetizar colesterol a partir del acetato. Sin embargo, la fuente principal es el colesterol plasmático, que penetra a las células ováricas a través de un receptor de membrana para las lipoproteínas de baja densidad que lo transportan. La síntesis del colesterol a partir del escualeno, así como la conversión del colesterol en hormonas esteroideas, implican necesariamente reacciones de hidroxilación. El patrón de las vías metabólicas en la síntesis de todas las hormonas es similar en cada glándula.

Las hormonas esteroideas derivan por lo tanto, del colesterol, pilar básico de la esteroidogénesis, que proviene del acetato sintetizado en las células, o de los depósitos de ésteres de colesterol que se encuentran en las vacuolas lipídicas intracelulares, o del LDL-colesterol, lipoproteína de baja densidad, rica en colesterol. La esteroidogénesis incluye la síntesis de

más de 40 hormonas esteroideas derivadas del núcleo esteroide básico, el *ciclopentano-perhidrofenantreno*, pero sólo algunas tienen una efectiva importancia endocrina. En todas estas transformaciones actúa el citocromo P 450. La batería de enzimas oxidativas localizadas en la mitocondria y en el retículo endoplásmico genera la biosíntesis esteroidea, que puede verse restringida cuando disminuye el transporte de colesterol libre citoplasmático a la mitocondria⁶.

La reacción inicial de la esteroidogénesis, esto es el paso de colesterol a pregnenolona, se realiza en la mitocondria gracias a la acción de las enzimas de la membrana interna. En los pasos siguientes tienen un importante rol activador la ACTH en la corteza suprarrenal, FSH y LH en el ovario y angiotensina II en la capa glomerular, elementos fundamentales de la vía metabólica del esteroide final. El ovario se diferencia de las glándulas suprarrenales en que no posee las enzimas 21-hidroxilasa y 11 beta hidroxilasa, por lo que no es capaz de producir, mineralocorticoides y glucocorticoides.

Las hormonas esteroideas más importantes, se comportan según su número de átomos

de carbono, y son los estrógenos, que tienen 18 átomos de carbono; los andrógenos, con 19 átomos de carbono; y las progesteronas, con 21 átomos de carbono. Además, la corteza suprarrenal sintetiza otras hormonas esteroideas llamadas corticoesteroides, que tienen también 21 átomos de carbono con ciertas acciones semejantes con las progesteronas.

El paso inicial en la síntesis de las hormonas esteroideas es el ingreso del colesterol en la mitocondria, paso que depende de proteínas transportadoras y permite regular en todo momento su síntesis. En la mitocondria, el colesterol desdobra sus 27 átomos de carbono y se transforma en pregnenolona, un compuesto de 21 átomos de carbono (C21); cuya síntesis ulterior puede seguir dos vías diferentes, pero que convergen porque tanto la dehidroepiandrosterona, como la 17-hidroxiprogesterona se pueden transformar en androstenediona y ésta, a su vez, en testosterona. Ambos andrógenos pueden ser transformados en estrógenos, principalmente en estradiol en cantidades significativas, desde la testosterona mediante la acción de la aromatasa y de la androstenediona por vía de la estrona.

El proceso del metabolismo esteroideal

Los esteroides que se sintetizan dependerán del tipo de enzimas, de su efectividad en las células esteroideogénicas y de la disponibilidad y condición fisiológica de éstas. En el folículo, ambas, la dehidroepiandrosterona y la androstenediona son hormonas precursoras de los estrógenos; el cuerpo lúteo por su parte secreta principalmente progesterona y secundariamente estrógenos. El proceso de

la esteroidogénesis ovárica ocurre en distintas etapas, en las principales unidades anatómicas del ovario, que son el folículo en crecimiento, el cuerpo lúteo, los folículos atrésicos y el estroma².

A partir del colesterol se inicia el metabolismo esteroideal a pregnenolona; y subsecuentemente la síntesis de esteroides sigue dos vías: la delta 5-3 hidroxilo y la vía de delta 4-3 cetona. La primera vía sigue con la 17-OH-pregnenolona y DHEA, hasta llegar a androstenediona. Se considera que esta vía es característica de los tejidos no luteinizados, como la teca y el estroma. La segunda vía sigue con la formación de progesterona y la 17-OH-progesterona, confluyendo ambas vías en la androstenediona. Esta vía predomina en el tejido luteal, que son las células de la granulosa³.

El estradiol es el estrógeno endógeno más potente y se sintetiza primariamente en los folículos de Graaf de los ovarios, por aromatización de la androstenediona y testosterona. Pequeñas cantidades de estradiol son además sintetizadas a partir de precursores como la androstenediona, testosterona y estrona, en la grasa corporal y en la piel. El estradiol es el estrógeno primario desde la pubertad a la menopausia; y es el estrógeno más importante durante la vida fértil. El estradiol es aproximadamente 12 veces más potente que la estrona y 80 veces más potente que el estriol en su efecto estrogénico. Durante la menopausia, la estrona es el estrógeno circulante predominante; y durante el embarazo, lo es el estriol, en términos de los niveles séricos⁴. La estrona es significativamente menos potente que el estradiol debido a su estructura y a una menor afinidad con los receptores. Sintetiza-

da igualmente a partir de precursores como la androstenediona y testosterona y de la interconversión con estradiol, es el estrógeno más importante durante la menopausia; y a su vez la hormona más predominante después de la menopausia.

El estriol es el estrógeno menos potente debido a su estructura, es un metabolito terminal que no se interconvierte ni en estrona ni en estradiol, y tiene una muy escasa afinidad con los receptores, actuando más específicamente en la vagina, uretra y trígono vesical. Pero por otra parte es el estrógeno más importante durante el embarazo.

Los estrógenos en la mujer, originados principalmente en los ovarios, influyen en el desarrollo, mantenimiento y función de los órganos reproductores femeninos, los ciclos de actividad sexual y las características sexuales secundarias femeninas. Los estrógenos también tienen efectos metabólicos generales en todo el cuerpo. Entre ellos se cuentan un aumento de la lipogénesis en el tejido adiposo que explicaría en parte las diferencias, con los hombres, en la forma corporal y en la distribución de la grasa.

Los estrógenos son responsables del mantenimiento del ciclo menstrual. Tienen acción proliferativa en el endometrio, las células del útero, vagina, folículos de Graaf del ovario y aumentan la apoptosis de la glándula mamaria. Los estrógenos inducen en el útero y la glándula mamaria la síntesis de receptores de progesterona que son necesarios para que estos tejidos respondan a la acción progestacional, promoviendo además la síntesis de progesterona por el ovario⁵.

Los progestágenos incluyen a la progesterona y a la 17-hidroxiprogesterona y ambas

son intermediarios que se forman en todas las células que sintetizan esteroides. La progesterona como hormona se produce y secreta en el cuerpo lúteo y en la placenta. En el cuerpo lúteo se forma a partir del colesterol plasmático y ovárico y durante el embarazo la placenta aumenta su producción de progesterona cuando se acerca el parto. La progesterona tiene un efecto termogénico, induce la transformación secretoria del endometrio y la proliferación del tejido mamario después de la estimulación por estrógenos. La progesterona es necesaria para la implantación del embrión y para la inhibición de la contracción uterina en la mantención del embarazo.

La testosterona es un precursor esencial en la biosíntesis de esteroides en los ovarios y en los tejidos extragonadales, desarrollando igualmente importantes efectos fisiológicos en las mujeres, actuando directamente a través de receptores androgénicos específicos en todo el organismo, incluyendo el cerebro, especialmente en hipotálamo y amígdala, y zonas periféricas como mama, piel, músculo, tejido adiposo, vascular y genital. Las fuentes de andrógenos en la mujer son la teca ovárica y la conversión periférica de la dehidroepiandrosterona de origen suprarrenal en el tejido adiposo. El esteroide suprarrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) es el precursor principal de la biosíntesis de esteroides sexuales y junto a su éster sulfato (DHEA-S) son los esteroides más importantes en la circulación sanguínea. La DHEA es secretada principalmente desde la zona reticular de la glándula suprarrenal y puede servir como prohormona para la síntesis ovárica de andrógenos. Solamente la DHEA puede ser convertida en esteroides sexuales, no así la DHEA-S. La DHEA,

la DHEAS y la androstenediona no tienen actividad androgénica a menos que se metabolicen a testosterona y dihidrotestosterona, las cuales pueden unirse a los receptores de andrógenos y activarlos. La testosterona, mediante la acción de la 5-alfa-reductasa, puede convertirse en el hombre en dihidrotestosterona (DHT), la cual tiene cinco veces más afinidad que los otros esteroides para unirse al receptor de andrógenos; a su vez mediante la acción de la aromatasas puede transformarse en las mujeres en estradiol⁶.

El reinicio de la esteroidogénesis

En el ser humano, después del nacimiento y durante la infancia no hay actividad de esteroides sexuales, y no es sino hasta el comienzo de la pubertad en que se reinicia el proceso de la esteroidogénesis estimulando una serie de cambios tanto fisiológicos como anatómicos. Los esteroides en general tienen una amplia variedad de efectos metabólicos y conductuales en el organismo; intervienen en el desarrollo, mantenimiento y función de los órganos reproductores y las características sexuales secundarias en el hombre y la mujer. Conservan una constante actividad anabólica con aumento de la masa ósea y muscular, con efectos sobre el cerebro que contribuye a características muy personales del comportamiento sexual.

Como ocurre en la etapa fértil de la mujer —lo que cambiará fundamentalmente en la menopausia—, el colesterol que se ingiere en los alimentos (LDL-colesterol), es indispensable en la síntesis de los esteroides. Inicialmente se metaboliza a pregnenolona,

compuesto del que se originan, entre otros, estrógenos, andrógenos y progesterona. Para que esta función se realice es necesario que existan enzimas y sustratos especiales en las células tanto del ovario como de las glándulas suprarrenales y que además haya estímulo de las gonadotropinas hipofisiarias en forma precisa y adecuada.

Los esteroides sexuales circulan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas. Las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) son beta-globulinas que principalmente transportan el estradiol y la testosterona. Sólo un pequeño porcentaje de hormonas circulantes son libres y biológicamente activas, las que se encuentran unidas a la SHBG son inactivas. Es la pequeña fracción libre la que tiene mayor acción, pero se admite que el complejo formado por la globulina transportadora y la hormona tienen una acción específica en la entrada de los efectores⁶.

En la etapa fértil los niveles de inhibina, suben en paralelo con el estradiol durante la fase folicular preovulatoria y detiene la acción de la FSH, permitiendo la emergencia del folículo, el más sensible a esta hormona, el cual prosigue su evolución a pesar de la disminución de la FSH. La inhibina es un péptido no esteroide producido por las células de la granulosa como consecuencia de la acción de la FSH, que está formada por dos unidades: alfa y beta. Forma parte del sistema de retroalimentación en el que la FSH regula la producción de inhibina, la que por *feed-back*, regula a su vez la secreción de FSH. La inhibina, que regula a la FSH, deja de producirse durante la menopausia normal o prematura y en la posmenopausia. Al disminuir los niveles de inhibina aumenta la FSH en mujeres

desde alrededor de los 45 años, lo que ratifica que el efecto más importante de la inhibina es inhibir la secreción de FSH por la hipófisis; y aunque con la edad pueda disminuir la inhibina esto no significa que disminuya el estradiol, el que aún está sujeto a la hiperestimulación⁸.

Como las células de la granulosa y células luteales ováricas constituyen el sitio de aromatización de los andrógenos, en la posmenopausia la pérdida de folículos competentes determina en el ovario la incapacidad de secretar en forma directa estrógenos, pero sí manteniendo casi inalterada la síntesis de testosterona en el estroma y células hiliares. Como se dijo, los andrógenos ováricos son sintetizados principalmente por las células de la teca y convertidos en estrógenos en la granulosa y posteriormente por el cuerpo lúteo. En su aromatización interviene la “aromatasa”, que es la enzima que cataliza la conversión de testosterona en estradiol en estrecha relación con la FSH y la LH. El ovario es el tejido más rico en aromatasa en la mujer premenopáusica, y por lo tanto, la principal fuente de estrógenos. En la complejidad de estas vías metabólicas, mientras la FSH regula la expresión de aromatasa en el compartimiento de la granulosa, la LH controla la producción de andrógenos por las células del compartimiento tecal del folículo.

La LH y la FSH actúan sincrónicamente, de modo que la teca produce los andrógenos que constituyen el sustrato de la aromatasa, mientras que la granulosa produce la enzima que convierte el sustrato en estrógenos. La actividad de ambos tipos celulares incrementa hasta 10 veces el nivel de estradiol circulante justo antes de la ovulación. Así, la aromati-

zación es favorecida por la FSH, lográndose la producción de estrógenos los que a su vez promueven la acción de la FSH sobre la granulosa.

La declinación de los folículos

Durante los ciclos menstruales de la época fértil la teca y la granulosa ovárica se entrelazan coordinando la actividad esteroideogénica, con la finalidad de inducir el crecimiento de los folículos y la obtención en forma cíclica de la ovulación. En la premenopausia, este mecanismo se ve obstaculizado por la declinación de la cantidad de folículos que disminuyen aceleradamente al acercarse la menopausia. Con un menor número de folículos la secreción de estradiol disminuye, secreción que además puede ser interferida por los andrógenos producidos en el estroma ovárico. Después de la menopausia el ovario deja de responder al estímulo de la FSH, por lo que la aromatasa deja de sintetizarse en forma relevante⁹.

Las mujeres que aún mantienen menstruaciones regulares en la perimenopausia, pueden tener inicialmente niveles más bajos de estradiol y altos de FSH. Después, sus ciclos comienzan a cambiar principalmente por el acortamiento de la fase lútea, pero con una fase folicular donde la FSH alcanza niveles posmenopáusicos aún más altos, continuando los ciclos menstruales con niveles de LH que se mantienen todavía dentro del rango normal. En todo caso el aumento de FSH refleja un deterioro de la regulación, debido a la retroalimentación negativa ejercida por la inhibina. La disminución de los estrógenos

ováricos, es la consecuencia de la reducción constante de la cantidad de unidades foliculares residuales, en la menopausia alrededor de los 50 años.

Al disminuir la elaboración de aromatasas, casi toda la síntesis de estrógenos tiene lugar en tejidos extraováricos, principalmente en la grasa periférica por conversión de la androstenediona en estrona y secundariamente en estradiol, con una correlación proporcional clara entre su nivel plasmático e índice de masa corporal. Sin embargo, la aromatización de los andrógenos a estrógenos no se limita al tejido adiposo, ya que ha sido observada en casi todos los tejidos con receptores estrogénicos alfa y beta¹⁰.

A medida que los ciclos se hacen irregulares ocurren del mismo modo irregular sangrados endometriales, o al final de una fase lútea inadecuada o después de un *peak* de estradiol no seguido de ovulación y formación de cuerpo lúteo. Con el transcurso del tiempo, la atresia aumentada redundante en la reducción folicular casi total, donde pueden perdurar todavía los folículos más antiguos y lentos, descendiendo al máximo la producción estrogénica. Por lo tanto, la proporción andrógeno/estrógeno cambia fundamentalmente en la posmenopausia, lo que tiene un impacto que varía de una mujer a otra, dependiendo del grado de producción extraglandular, que depende de varios factores, eventualmente el estroma ovárico se agota y, pese a la enorme elevación reactiva de FSH y LH, la actividad gonadal ya no genera una esteroidogénesis significativa, además las suprarrenales ya no aportan precursores suficientes para la producción de estrógenos, por lo que éstos no son suficientes para mantener los efectores

secundarios en todos los tejidos del organismo. En esta involución, la dehidroepiandrosterona (DHEA) que se elaboraba entre 20% a 25% en el ovario disminuye casi a cero, haciéndose preponderante su producción en la corteza suprarrenal¹¹.

La persistencia de los folículos más antiguos en el ovario, sin estimulación gonadotrópica, no es enteramente aleatoria, ocurre por la resistencia de éstos a un estímulo que en otras circunstancias habría sido adecuado. Así, cada ciclo eventual de crecimiento folicular es más breve y, los folículos que se activan, no pueden alcanzar más que un grado limitado de diferenciación con escasa producción estrogénica; por lo que la probabilidad de embarazo en la premenopausia no depende del número de folículos remanentes sino de su calidad¹².

Durante la vida reproductiva de la mujer, la producción de andrógenos plasmáticos muestra pequeñas variaciones durante el ciclo, alcanzando sus mayores niveles plasmáticos en el período preovulatorio. La testosterona, la androstenediona y la dehidroepiandrosterona, a su vez, muestran variaciones circadianas de 20% a 30%, mientras que los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona permanecen estables en el transcurso del día. Casi el 50% de la testosterona plasmática se origina de la conversión periférica de androstenediona y de dehidroepiandrosterona; y dependiendo de la concentración de 5 alfa-reductasa en algunas mujeres, la testosterona se transformará en 5 alfa-dihidrotestosterona, su metabolito activo en la mayoría de los efectores.

En el plasma, aproximadamente el 1% de la testosterona circula como testosterona libre, el 20% ligada a albúmina y alrededor del

80% restante ligada a la SHBG. Pese a que en general la capacidad de ligar de la SHBG es limitada, presenta una muy alta afinidad por la testosterona. Los estrógenos estimulan en el hígado la producción de SHBG, lo que es antagonizado por los andrógenos, que inhiben esta acción; por lo que la mantención de niveles estables de SHBG son muy importantes para el control de la relación estrógeno-andrógeno. Es transcendental insistir que a iguales niveles de testosterona plasmática, la transformación a 5 alfa-dihidrotestosterona será diferente de una mujer a otra, dependiendo, entre otros factores, de la proporción de 5 alfa-reductasa que mantenga, que si es alta provocará mayores efectos androgénicos.

La persistencia de la testosterona

Durante la menopausia, aunque la actividad hormonal cíclica del ovario llega a su fin, continúa secretando testosterona en proporciones mayores que en la época fértil y también androstenediona, en un menor pero importante porcentaje, equivalente aproximadamente a la mitad del producido en la época fértil. Mientras que la androstenediona, la testosterona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) son secretadas tanto por los ovarios como por las glándulas suprarrenales, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) es secretado casi exclusivamente por las suprarrenales. La secreción androgénica de los ovarios es estimulada por la hormona luteinizante (LH) y la de las glándulas suprarrenales, por la corticotropina (ACTH)¹³.

Las mujeres mayores (después de los 43 años), no presentan el aumento característi-

co de testosterona libre y androstenediona de las mujeres jóvenes en la mitad del ciclo. Una mujer de 43 años tiene aproximadamente la mitad de los niveles de testosterona, que una mujer de 20 años. Las mujeres premenopáusicas tienen niveles más altos de testosterona que las mujeres posmenopáusicas. La disminución es muy gradual y se produce por la declinación de la función ovárica y adrenal del envejecimiento.

En las mujeres con menopausia natural los niveles plasmáticos de testosterona y de androstenediona disminuyen dependiendo de la edad y de la función ovárica. La menopausia natural no está asociada con un cambio significativo de los niveles circulantes de testosterona, la ooforectomía bilateral –incluso después de la menopausia– sí disminuye significativamente su nivel. Como se dijo, los diferentes andrógenos son casi la única fuente precursora de estrógenos en la posmenopausia y se originan en los ovarios, en la glándula suprarrenal o por conversión periférica, en proporciones diferentes a las que ocurren en la época fértil. Por su parte, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) disminuye un promedio de 2% anual, por lo que una mujer a los 80 años, mantiene niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) correspondientes aproximadamente al 20% de los que tenía a los 25 años.

En la posmenopausia tardía y hacia la senectud, el estroma ovárico ya se ha agotado y es incapaz de una esteroidogénesis que tenga alguna significación en los efectores, pese a los niveles mantenidamente elevados de FSH-LH. Las glándulas suprarrenales, por su parte, agotan el aporte de precursores para la producción de estrógenos, lo que resulta en

la disminución de sus receptores y de su acción específica en los efectores. De este punto de vista, los niveles circulantes de esteroides suprarrenales pueden servir como marcadores de envejecimiento hormonal.

Se ha establecido que en los años posteriores a la menopausia, los niveles plasmáticos de DHEA y de DHEA-S descienden, permaneciendo relativamente estables los de estrógenos, testosterona y androstenediona. La androstenediona, que se produce principalmente en las suprarrenales y en menor proporción en el ovario, desciende a la mitad durante la menopausia. Los niveles de testosterona ovárica posmenopáusica se mantienen iguales o con tendencia al incremento en algunas mujeres. Un fenómeno interesante se observa cuando, al agotarse los folículos ováricos y por ende los estrógenos, la elevación de la FSH-LH estimula una mayor producción de testosterona a partir del estroma ovárico remanente, pero paradójicamente la testosterona disminuye. Esto se explica porque la mayor parte de la testosterona, se origina a partir de la conversión periférica de androstenediona, que está reducida en 50%¹⁴.

Los estrógenos, por lo tanto, no desaparecen de manera abrupta, pero su disminución progresiva lleva a una pérdida gradual de las funciones dependientes: ovulación, función menstrual, resistencia de los tejidos vaginal, uretral y vulvar, para llegar a la atrofia con deterioro de todos los tejidos de origen mesodérmico. El curso de estos fenómenos y su interrelación, tiene como consecuencia el importante detrimento de los caracteres sexuales secundarios que se observa finalmente en la mujer anciana.

Los estrógenos, a través de sus receptores alfa y beta, han demostrado fisiológicamente

su relación y sus importantes acciones en la prevención de la patología cardiovascular, del envejecimiento óseo, sus importantes efectos sobre el ánimo, la conducta alimentaria, el sueño, la actividad motora y, primordialmente, sobre las funciones cognitivas y sensoriales. Su disminución en la falla ovárica menopáusica, determina un deterioro en los distintos sistemas, que determinan a largo y corto plazo, no solo patologías involutivas, sino una probabilidad mayor de una serie de otros trastornos metabólicos, hormonales y neurofisiológicos. La conclusión es que el envejecimiento es muy distinto e impredecible de una mujer a otra, considerando que las hormonas esteroidales intervienen, a lo largo de la vida de la mujer, en funciones que se extienden mucho más allá de la reproducción y del aparato genital, incluyendo todos los tejidos mesodérmicos, sistemas circulatorio y nervioso central.

Esteroides en el sistema nervioso central

El sistema nervioso central, es quizás el sistema más extremadamente complejo y refinado del organismo, ya que se encarga de percibir estímulos procedentes del mundo exterior, procesar la información y transmitir impulsos a nervios y músculos. Los efectos de los esteroides en este sistema abarcan la cognición, la flexibilidad sináptica, la memoria, la neurogénesis y la neuroprotección, incluso ante el daño cerebral. El estrógeno y la progesterona tienen receptores específicos en el sistema nervioso central y son capaces de regular el desarrollo, la plasticidad y excitabilidad neuronal, la producción de energía mitocondrial,

la síntesis de neurotransmisores, su liberación, y transporte.

Las hormonas esteroideas tales como los estrógenos, progesterona, progestágenos y andrógenos, que son metabolizadas dentro del sistema nervioso central, o sintetizadas allí *de novo*, se denominan neuroesteroides. El término neuroesteroide no designa una clase o tipo particular de esteroide, sino que hace referencia al sitio de síntesis o metabolización. El estradiol endógeno o exógeno, por ejemplo, es una hormona producida por los ovarios, la glándula suprarrenal, o de síntesis, pero es considerada un neuroesteroide porque puede ser metabolizada o sintetizada en el cerebro y en los nervios periféricos. El rol de los esteroides sexuales en la regulación y balance de la actividad neuroexcitatoria o neuroinhibitoria neuronal, desempeñan un papel muy importante en la sensibilidad clínica a diferentes condiciones neurológicas como la jaqueca, la depresión al inicio de la pubertad, el síndrome premenstrual, la depresión posparto y el síndrome climatérico. Se ha descrito además, que en la mayor prevalencia de anorexia nerviosa en mujeres, los estrógenos facilitan la respuesta a los tratamientos farmacológicos, contribuyendo a la vez a la desensibilización de los neurocircuitos identificados mediante la modulación de la serotonina, la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la regulación de la dopamina¹⁵.

Los capilares cerebrales están en remodelación durante toda la vida de la mujer, y se ha descrito neurofisiológicamente una correlación muy estricta entre la angiogénesis y la actividad neuronal. La neoformación de vasos sanguíneos es especialmente importante en las áreas llamadas de penumbra, asociadas a un infarto cerebral. El estradiol promueve la

angiogénesis cerebral, aumentando fisiológicamente la expresión de angiopoietina-1, lo que ha sido demostrado además en modelos experimentales de isquemia cerebral focal. Los efectos regeneradores de los estrógenos, la progesterona, y los andrógenos después de un accidente vascular cerebral, en la isquemia con o sin infarto, por ejemplo, han sido demostrados en estudios recientes¹⁶.

Se agrega a esto que en las enfermedades neurodegenerativas, que implican un daño crónico, la activación prolongada de las células de la microglía, puede contribuir a aumentar el daño neuronal. El estradiol y la progesterona regulan la plasticidad sináptica en el hipocampo, inhibiendo la actividad de la microglía. Cuando hay inflamación crónica, lo que ocurre habitualmente en las enfermedades neurodegenerativas, o cuando hay daño cerebral, el estradiol y la progesterona restringen la reactividad de la microglía, por el mecanismo de reducir en sus células la secreción de citoquinas proinflamatorias.

El cerebro de la mujer es diferente al del hombre

Se ha postulado que el cerebro de la mujer es diferente al del hombre, por su distinta y precoz impregnación hormonal en su desarrollo y por los receptores de estrógenos alfa y beta en el sistema nervioso central, que tienen una especificidad semejante a la descrita en el útero.

A este respecto, las áreas del sistema nervioso en que se ha demostrado recientemente mayor acción estrogénica, con una mayor densidad de receptores estrogénicos son: corteza, sistema límbico, hipocampo, cerebelo,

locus ceruleous, hipotálamo, amígdala y área preóptica. Se ha demostrado además que los receptores de estrógenos y progesterona no sólo existen en las neuronas, sino también en las células de la glía¹⁷.

El mecanismo de cómo los neuroesteroides interactúan a través de sistemas de neurotransmisión sobre el sistema nervioso central, se conoce cada vez mejor. Los neurotransmisores son esenciales en múltiples funciones del sistema nervioso central y participan a la vez en la regulación de las funciones neuroendocrinas. La falla ovárica posmenopáusica, a su vez, determina una reducción de la biodisponibilidad de neurotransmisores, disminuyendo sustancialmente los niveles de adrenalina, acetilcolina, histamina, glutamato, aspartato, glicina, β -alanina, taurina, oxitocina y vasopresina.

La administración de estrógenos puede aumentar notablemente la concentración de neurotransmisores en un cerebro privado de estradiol durante años, al variar su síntesis, liberación y catabolismo en diversas áreas del sistema nervioso central. Esto se explica fundamentalmente porque la producción de las enzimas de síntesis y catabólicas, que participan en el metabolismo de los neurotransmisores, está regulada por los neuroesteroides circulantes. Entre estas enzimas se encuentran la tirosina-hidroxilasa que participa en la síntesis de catecolaminas, la 5 OH-triptamina-decarboxilasa que interviene en la formación del triptofano y serotonina y la dopa-decarboxilasa que actúa en la síntesis de dopamina. En la posmenopausia, al cesar inicialmente la producción de progesterona y posteriormente de estradiol, las enzimas frenan su acción biosintética. Contrariamente, las enzimas que catabolizan neurotransmisores, como la

monoaminoxidasa (MAO) y la catecoloximetiltransferasa (COMT) aumentan su concentración en estados de carencia estrogénica, lo que disminuye aún más los niveles de neurotransmisores.

Recapitulando sobre estos hechos, debemos insistir por sus perjudiciales efectos que así como los estrógenos mejoran la biodisponibilidad de neurotransmisores, por estimulación de la síntesis e inhibición del catabolismo; el envejecimiento cerebral de la mujer, por su condición de deficiencia estrogénica establece una situación inversa: se frena la síntesis y se acelera el catabolismo de los neurotransmisores, iniciando así patologías como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica¹⁸.

La neuroprotección

A pesar de los sorprendentes hallazgos sobre la etiopatogenia y fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, los avances con respecto a su terapéutica son todavía insuficientes. La prevención debe garantizar el correcto funcionamiento del sistema nervioso ante situaciones adversas incluyendo medicamentos neuro-reparadores de tejidos dañados, que favorezcan su plasticidad para adaptarse a las injurias y cambios ambientales. Entre éstos, es muy promisorio el uso de estrógenos, factores de crecimiento y antioxidantes. La síntesis de receptores de estradiol nuclear, requiere indispensablemente de un nivel adecuado de estrógenos circulantes, por lo que las terapias neuroprotectoras con estrógenos deben plantearse siempre a largo

plazo, evitando la necrosis o retardando la apoptosis y defendiendo al máximo el tejido sobreviviente, esto significa literalmente neuroprotección.

Muchos estudios sobre deterioro cognitivo, establecen que gran parte del desmedro intelectual observado en los test psicométricos, está relacionado, más que con un daño cerebral objetivo, con diversos tipos de deterioro, fundamentalmente porque la mayor longevidad de las mujeres va asociada indefectiblemente a una disminución crónica de sus estrógenos¹⁹.

Como hemos sostenido consistentemente, hay evidencia demostrada de que los estrógenos son neuroprotectores, que regulan, directa o indirectamente, las funciones celulares del sistema nervioso, y que administrados a largo plazo por la evidente longevidad de las mujeres, obtendrán importantes beneficios en la prevención del deterioro y en la mantención de la función neurológica y cognitiva²⁰.

La endocrinología del envejecimiento femenino

Las mujeres posmenopáusicas poseen, como se dijo, características endocrinas y metabólicas diferentes a las jóvenes; con una endocrinología muy diferente y con las consiguientes repercusiones en la condición de salud física, psicológica y social. En esta perspectiva, la mantención en el tiempo de las hormonas esteroidales, responsables esenciales de la salud metabólica, mental y sexual, es una tarea fundamental del equipo de salud, que debe evaluar y tratar lo más precozmente posible, a la mujer que en la menopausia iniciará el en-

vejecimiento, como una etapa de la vida cada vez más prolongada.

En la escala zoológica la experiencia del envejecimiento es un fenómeno netamente humano, donde la menopausia y la posterior senectud son un ejemplo ostensible de la compleja interacción entre los determinantes físicos y psicológicos de la mujer. La vejez, conduce hacia importantes pérdidas, con una salud que declina, con la aparición de patologías que se previenen, retrasan o aumentan según un modelo predecible en la curva descendente de los años²¹.

La menopausia es un hito, que marca una importante diferencia en el transcurso de la vida de la mujer; la diferencia definitiva entre esta etapa y las precedentes, es que la corriente externa de los cambios sociales, ambientales y tecnológicos, es tan acelerada, que altera su manera de imaginar y sentir el mundo, afectando la percepción y el tiempo de su vida cotidiana, desdibujando su propia memoria biográfica. Porque aun cuando algunos cambios biológicos relacionados con la longevidad de la mujer son universales, la respuesta individual varía enormemente.

Un paradigma de esto es que gran parte del desmedro intelectual observado, está relacionado, más que con algún tipo de daño cerebral, con la sensación de desconcierto, falta de pertenencia, finitud, inactividad y desesperanza. Si la velocidad del mundo circundante es una nueva fuerza social, la transitoriedad es su réplica psicológica, por lo que el retraimiento, puede no ser sólo una incapacidad adaptativa, sino la dificultad de comprender, en el contexto cultural en que está inserta, el rol que le corresponde en el comportamiento humano contemporáneo.

Bibliografía

1. BRODOWSKA A, BRODOWSKI J, LASZCZYNSKA M, ET AL. Immunoexpression of aromatase cytochrome P450 and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in women's ovaries after menopause. *J Ovarian Res* 2014; 7: 52.
2. ZUBELDIA-BRENNER L, ROSELLI CE, RE-CABARREN SE, ET AL. Developmental and Functional Effects of Steroid Hormones on the Neuroendocrine Axis and Spinal Cord. *J Neuroendocrinol* 2016; 28(7): 10.
3. ANDERSEN CY, EZCURRA D. Human steroidogenesis: implications for controlled ovarian stimulation with exogenous gonadotropins. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 128.
4. MILLER WL, AUCHUS RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev* 2011; 32(1): 81-151.
5. TRABERT B, BRINTON LA, GARNET L ET AL. Circulating estrogens and postmenopausal ovarian cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(4): 648-56.
6. GONZÁLEZ CAMPOS O. Andrógenos en la posmenopausia. En Guzmán E, Lalonde A, eds. *Selección de temas en Ginecoobstetricia Tomo II*. Santiago, Chile: Editorial Publímpacto, 2007; 529-37.
7. MILLER WL, AUCHUS RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev* 2011; 32(1): 81-151.
8. NICKS KM, FOWLER TW, AKEL NS ET AL. Bone turnover across the menopause transition The role of gonadal inhibins. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1192: 153-60.
9. SHAW ND, SROUJI SS, WELT CK, ET AL. Compensatory Increase in Ovarian Aromatase in Older Regularly Cycling Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(9): 3539-47.
10. CUI J, SHEN Y, LI R. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. *Trends Mol Med* 2013; 19(3): 197-209.
11. AMARAS N, SAMARAS D, FRANGOS E ET AL. A Review of Age-Related Dehydroepiandrosterone Decline and Its Association with Well-Known Geriatric Syndromes: Is Treatment Beneficial? *Rejuvenation Res* 2013; 16(4): 285-94.
12. GONZÁLEZ CAMPOS O. La esteroidogénesis posmenopáusica. *Bol Soc Chil Clim* 1997; 2(3): 4-5.
13. ROSENFELD RL, EHRMANN DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016; 37(5): 467-520.
14. KUSHNIR VA, HALEVY N, BARAD DH, ET AL. Relative importance of AMH and androgens changes with aging among non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2015; 8: 45.
15. GONZÁLEZ CAMPOS O. Neuroprotección con Neuroesteroides. En Guzmán E, ed. *Selección de temas en Ginecoobstetricia Tomo III*. Santiago, Chile: Editorial Publímpacto, 2014; 529-37.
16. SEKIGUCHI H, II M JUJO K, ET AL. Estradiol promotes neural stem cell differentiation into endothelial lineage and angiogenesis in injured peripheral nerve. *Angiogenesis* 2013; 16(1): 45-58.
17. POEPL TB, LANGGUTH B, RUPPRECHT R, ET AL. The neural basis of sex differences in sexual behavior: A quantitative meta-analysis. *Front Neuroendocrinol* 2016; 43: 28-43.
18. GRIMM A, BILIOURIS EE, LANG UE, ET AL. Sex hormone-related neurosteroids differentially rescue bioenergetic deficits induced by amyloid- β or hyperphosphorylated tau protein. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 201-15.
19. Kipp M, BERGER K, CLARNER T ET AL. Sex steroids control neuroinflammatory processes in the brain: relevance for acute ischaemia and degenerative demyelination. *J Neuroendocrinol* 2012; 24(1): 62-70.

20. BAO YJ, LI LZ, LI XG ET AL. 17Beta-estradiol differentially protects cortical pericontusional zone from programmed cell death after traumatic cerebral contusion at distinct stages via non-genomic and genomic pathways. *Mol Cell Neurosci* 2011; 48(3): 185-94.
21. GONZÁLEZ CAMPOS O. Itinerario Endocrinológico del Envejecimiento. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología REVCOG* 2011; 16:(2): 51-5.

Sintomatología vasomotora durante el climaterio-menopausia

Dr. Luis Alfredo Cuitiño Gaete

Definición

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) define a los síntomas vasomotores como un término global que incluye a los bochornos y a la sudoración nocturna. Aparecen en episodios transitorios y recurrentes de calor, acompañados de rubor en la cabeza, el cuello y la parte superior del tórax, de forma ascendente, transpiración, vasodilatación y, a veces, sensación de náuseas y ansiedad, seguidos por escalofríos¹. Los bochornos que ocurren con transpiración durante el sueño se denominan sudoración nocturna.

Introducción

Como las hormonas ováricas actúan no sólo a nivel de los órganos genitales, sino que también en el resto del organismo, el déficit de estrógenos que acontece en la menopausia va a tener efectos a nivel de todo el organismo. A nivel del sistema nervioso central, este déficit puede manifestarse por sofocos, cefaleas, trastornos del sueño y del ánimo, afectando

fuertemente la calidad de vida y contrapeando el beneficio que significa para algunas mujeres el cese de las menstruaciones y de la fertilidad².

Los bochornos son el síntoma más típico y frecuente del síndrome climatérico³, tanto es así que para ciertos autores es el único síntoma verdaderamente propio del climaterio⁴ y para muchas mujeres es la referencia con la que marcan el fin de su vida reproductiva, aun cuando menstrúen⁵. Pueden estar acompañados de otros síntomas como: insomnio, fatigabilidad, irritabilidad, labilidad emocional, dispareunia, prurito vaginal, dolores articulares, astenia, depresión, vértigos, pérdida de la libido.

En un estudio se valoró la respuesta vasoconstrictora digital a la aplicación de hielo, en mujeres con y sin bochornos, observándose que en el 90% de las mujeres con sofocos no se producía la vasoconstricción que normalmente provoca este test, sugiriendo la existencia de una anomalía de funcionamiento del sistema nervioso autónomo⁶.

La incidencia de los bochornos varía según las estadísticas. Bates los encuentra en 75% a 85% de las mujeres climatéricas⁷. Pa-

rilla y Abad en una revisión de 1987 las sitúan en cambio entre el 30% y el 35%⁸. Gold determina una incidencia de 35% a 50% en las mujeres perimenopáusicas, alcanzando a 80% en las posmenopáusicas⁹.

La mayoría los sufren durante los primeros 5 años, sin embargo, hasta 15% pueden pasar 15 años o más con este síntoma¹⁰.

También puede ocurrir en 70% a 80% de las mujeres que reciben tratamiento antiestrogénico para cáncer de mama¹¹.

Los bochornos aparecen tanto en las mujeres con menopausia espontánea como en las que han sido ooforectomizadas, siendo la frecuencia de aparición de las mismas muy variable, desde presentar pocos bochornos a la semana hasta más de 15 al día¹². Pueden aparecer meses o hasta incluso años antes de la menopausia y también se pueden prolongar años después de la misma. Blümel¹³ en Chile, en una población general de mujeres de 40 a 59 años de edad, los encuentra en 62% de las perimenopáusicas, persistiendo los sofocos en 35% de las mujeres con más de 5 años de menopausia.

Estos síntomas se asocian con problemas del sueño, fatiga, irritabilidad y pérdida de concentración y, por ende, gran repercusión en la calidad de vida de estas mujeres; de ahí la búsqueda constante de tratamientos para estas molestias, que representan el primer motivo de consulta de las mujeres en esta etapa de la vida¹⁴.

Clásicamente se dividen en 3 fases. La primera o pródromos en la cual la paciente se despierta por la noche por una ráfaga de calor, a continuación viene una segunda fase caracterizada por una sensación de calor localizada en cara y cuello inicialmente que se va extendiendo a tórax y hombros pudiendo generalizarse

a todo el cuerpo. Esto se objetiva con una vasodilatación periférica con enrojecimiento de las zonas y aumento de temperatura, asociado además a sudoración y taquicardia. Típicamente la paciente tratará de enfriarse abriendo ventanas o disminuyendo la calefacción. Finalmente se entra en la fase de resolución con temblores y escalofríos con posible sensación de frescor. Todo el proceso de los síntomas vasomotores puede durar desde unos segundos hasta varios minutos, con una duración media de 4 minutos. Pueden aparecer desde varias veces en una hora hasta 1-2 veces al mes, limitando la calidad de vida de la paciente.

Diagnóstico diferencial

Ante una paciente que se queja de bochornos persistentes éstos pueden alertarte de que tengas una condición médica subyacente de la que no estás consciente. Si tienes hipertiroidismo esto puede dar lugar a oleadas de calor, así como puede hacerlo una enfermedad sistémica de los mastocitos, una lesión de la médula espinal, un síndrome carcinoide, un carcinoma de tiroides, tumores en el páncreas, un carcinoma de células renales y el feocromocitoma.

Si estás bajo una gran cantidad de estrés puede dar lugar, también a bochornos.

Cualquier droga que altera los niveles de serotonina puede provocar enrojecimiento. Los antidepresivos como el Zoloff[®] y el Prozac[®], por nombrar sólo dos, pueden causar bochornos. Los medicamentos para la migraña pueden provocar lo mismo. Los medicamentos contra la ansiedad, así como los antihipertensivos, también pueden dar lugar a sofocos. Algunos individuos se abo-

chornan cuando toman la vitamina niacina. Otros pueden llegar a sentir un calor extremo y sudar después de beber alcohol.

Si comes alimentos que contienen capsaicina, también pueden experimentar un bochorno considerable. La capsaicina se encuentra en los pimientos picantes y tiene un efecto sobre las terminaciones nerviosas, lo que induce la dilatación de los vasos sanguíneos en el cerebro.

El uso de tamoxifeno durante el tratamiento para el cáncer de mama puede provocar bochornos.

De todas maneras la Tabla 1 es muy práctica para poder realizar rápidamente un diagnóstico diferencial.

Fisiopatología

Los bochornos ocurren frecuentemente en asociación con la menopausia y el fallo ovárico, sea éste natural o hiatrogénico, de ahí que se pueda asumir que sean motivados por los bajos niveles de hormonas sexuales y además

es consistente con el hecho de que la terapia estrogénica prácticamente elimina los bochornos. Existen varias teorías con respecto a la fisiopatología de este cuadro.

1. Teoría hormonal

Se cree que la ausencia de estrógenos o de algunos de sus metabolitos podría alterar el normal funcionamiento del centro termorregulador del hipotálamo.

Se sustenta en la aparición de las crisis del bochorno tras la ooforectomía, tanto médica como quirúrgica¹⁵. Asimismo, esta teoría se ve favorecida por la respuesta a la terapia hormonal sustitutiva o tras su abandono. En su contra, cabe señalar la ausencia de esta clínica en el hipogonadismo congénito (síndromes de Turner y Kallman) y prepubertad.

La reducción de los niveles de estrógenos, por sí sola, no explica la aparición de los bochornos ya que no existen relaciones entre estos síntomas y los niveles plasmáticos estrogénicos, ni existen diferencias en los niveles plasmáticos de estrógenos en mujeres meno-

Tabla 1.

1. Causas endocrinas	Hipertiroidismo, síndrome carcinoide, feocromocitoma, reacción insulínica a la diabetes.
2. Causas neurológicas	Epilepsia, diencefálica, ansiedad.
3. Fármacos	Nitroglicerina, nifedipino, vancomicina, niacina, calcitonina, etanol, glutamato sódico, disulfiram, hormona liberadora de corticotropina, tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa, los opioides, antidepresivos tricíclicos.
4. Deprivación del síndrome alcohólico	

páusicas con bochornos y sin bochornos.

Todo ello sugiere, que no es la concentración absoluta de hormonas sexuales en plasma sino su reducción dinámica, su privación abrupta, lo que genera la clínica.

2. Teoría de las gonadotrofinas

En 1976, Alksel¹⁶ cuestionó la teoría de la privación, sugiriendo que los bochornos eran el resultado de la elevación de los niveles de gonadotrofinas; postulando una causa pituitaria opuesta a la gonadal. Estudios en mujeres premenopáusicas que correlacionan los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH) con los bochornos apoyan dicha teoría.

3. Teoría pulsátil

Los grupos de Casper¹⁷ y Tataryn¹⁸ muestran una sincronía entre la ocurrencia de picos de LH y los bochornos yendo un paso más allá y

proponiendo la teoría pulsátil. En su contra, hay que indicar, que no todas las elevaciones de LH se acompañan de bochornos aunque todos los bochornos sí van acompañados de un pico de LH.

En contraste con todo esto no se observa correlación entre los niveles de gonadotrofinas con la clínica de los bochornos en las mujeres posmenopáusicas. Hay que señalar también, la ausencia de bochornos en el síndrome de Klinefelter (con altos niveles de gonadotrofinas) y en tratamientos que inducen niveles elevados de gonadotrofinas, como son los protocolos utilizados en la inducción a la ovulación. Sin embargo, sí pueden existir bochornos tras hipofisectomías y durante la terapia con agonistas LH-RH para el cáncer de próstata.

4. Teoría hipotalámica (termorregulación) (Figuras 1-3)

Todo ello ha orientado a investigadores hacia un probable origen hipotalámico de la fisio-

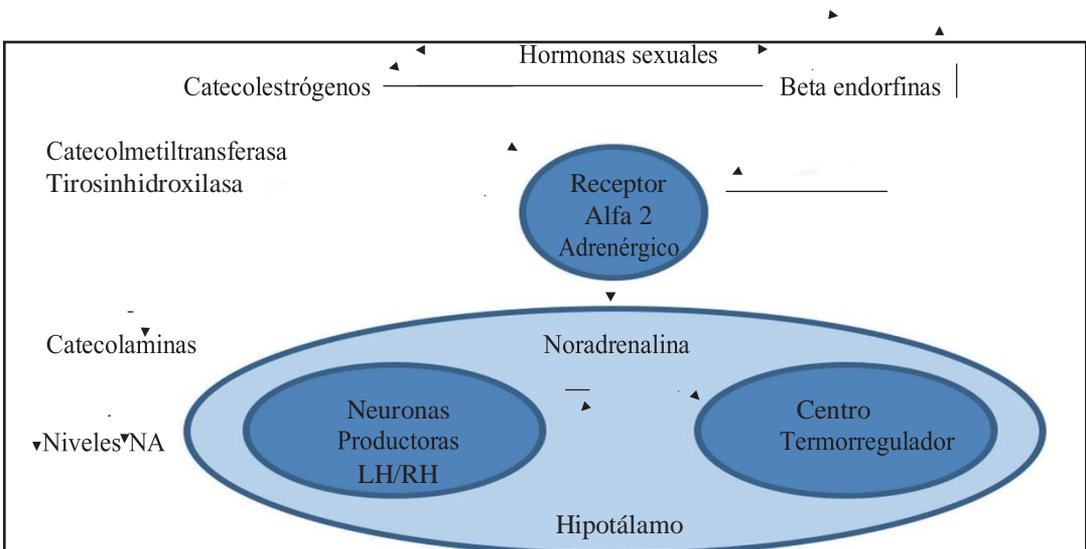


Figura 1. Feedback de las hormonas sexuales sobre la nor-adrenalina hipotalámica.

patología de los bochornos¹⁹. Se produciría a nivel central una interrelación entre las hormonas sexuales y distintos neurotransmisores como la noradrenalina, dopamina, serotonina y opiáceos endógenos, lo que explicaría estos síntomas. Durante la etapa reproductiva los estrógenos frenarían las vías noradrenérgicas centrales. Al llegar la menopausia las vías noradrenérgicas dejarían de estar frenadas, hiperactivándose y causando un descenso del punto de ajuste de la termorregulación.

Por otro lado, el centro termorregulación hipotalámico se haya anatómicamente muy cercano al centro productor de LH-RH. Incrementos de la NA hipotalámica por la deprivación hormonal estimularían por tanto a las neuronas productoras de LH-RH (retroalimentación o *feedback*) y por proximidad al centro termorregulador, activando los mecanismos de pérdida de calor²³⁻²⁴.

La termorregulación es una red integrada de respuestas neuroendocrinas, autonómicas y somatosensoriales, cuyo papel es mantener la temperatura corporal regulada y constante, independientemente de la temperatura externa.

Esto se logra a través de señales directas o indirectas recibidas por el hipotálamo, que es donde se encuentra el centro termorregulador, específicamente en el área preóptica.

En este centro existe un intervalo (ventana) para el control térmico corporal, limitado por un umbral inferior que pone en marcha los escalofríos como respuesta para provocar un incremento de la temperatura; y un umbral superior que desencadena la pérdida de calor por medio de la vasodilatación cutánea y la sudación profusa al activar el sistema neurovegetativo (Figura 2).

En los pacientes afectos de bochornos, el intervalo termoneutral se ve muy acortado y pequeños cambios de la temperatura tiene efectos sobre el centro termorregulador. El aumento de la temperatura corporal a raíz de un aumento de la temperatura ambiente o la ingesta de alimentos demasiado calientes, provoca que se sobrepase el umbral superior del intervalo termoneutral y se disparen los mecanismos disipadores de calor (vasodilatación, sudación).

Similitudes entre la clínica de los bochornos y síntomas neurovegetativos adrenérgicos

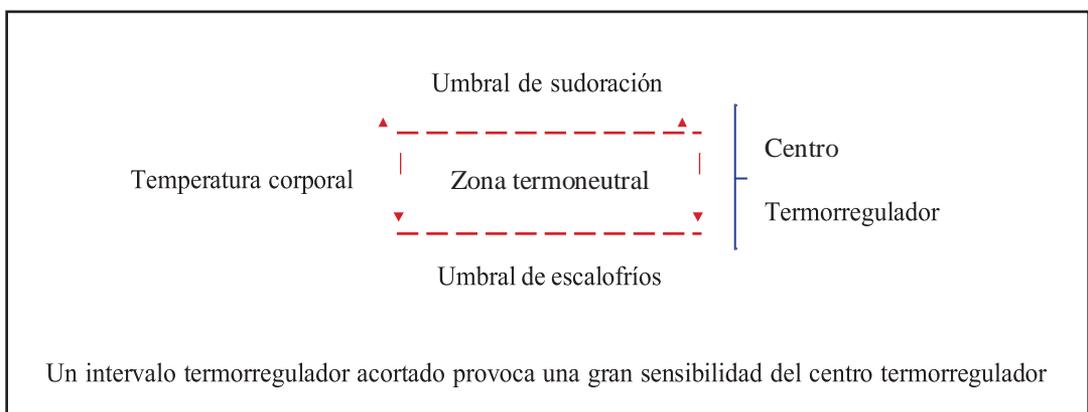


Figura 2. Intervalo de control térmico corporal.

sugieren que las catecolaminas pueden estar implicadas y todo ello ha orientado a los investigadores hacia un probable origen hipotalámico en la fisiopatología de los bochornos y en el cual estaría involucrado el centro termorregulador²⁰.

Por otro lado existen evidencias de que la noradrenalina (NA) es el neurotransmisor hipotalámico responsable de los bochornos²¹.

Beckman²² demostró que en animales de experimentación la administración hipotalámica de NA afectaba la termorregulación. Respaldada dicha hipótesis las elevadas concentraciones periféricas de MHPG (3-metoxi 4-hidroxi-fenilglicol) en las crisis de bochornos, el principal metabolito de la NA procedente del cerebro, mientras que no se observan alteraciones de las concentraciones de MVA (ácido vanilmandélico) metabolito de la NA de producción periférica.

Todo ello se ve refrendado tras la administración de yohimbina (antagonista de los re-

ceptores alfa 2 adrenérgicos) que eleva las concentraciones hipotalámicas de NA, bajando el umbral de sudoración y generando bochorno en mujeres ya sintomáticas, mientras que éstos ceden tras la administración de clonidina (alfa 2 agonista). Por lo tanto la elevada activación neurovegetativa simpática, vehiculizada por el receptor alfa 2 adrenérgico juegan el papel principal en la activación de los bochornos. Y como los estrógenos modulan estos receptores es posible que la abrupta deprivación estrogénica esté implicada, por esta vía, en la fisiopatogénesis de los bochornos.

Estos incluirían la vasodilatación cutánea y la transpiración profusa. Asimismo, se ha evidenciado que elevados niveles de NA disminuyen el umbral de los bochornos.

La asociación entre los esteroides sexuales y las catecolaminas hipotalámicas no es bien conocida. Se ha propuesto la hipótesis de los catecoestrógenos (2-hidroxi-estrógeno)²⁵. Ellos son los metabolitos más comunes de los estrógenos,

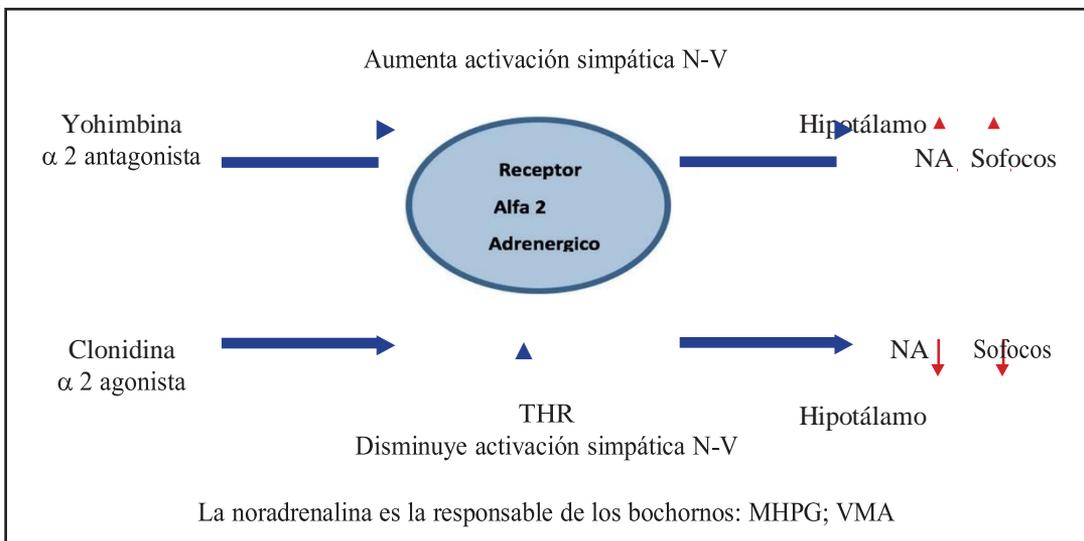


Figura 3. Teoría hipotalámica.

presentando similar estructura que las catecolaminas. La concentración de catecolestrógenos en el hipotálamo es 10 veces superior a la de estrógenos. Los catecolestrógenos actúan sobre la catecolmetiltransferasa y la tirosinhidroxilasa las cuales a su vez operan sobre la síntesis y degradación de las catecolaminas, disminuyendo los niveles de NA. Por lo tanto, concentraciones bajas de catecolestrógenos en el hipotálamo darán lugar a un incremento de las concentraciones de NA y con ello la aparición clínica de bochornos. Por otro lado, también los opioides están implicados en la patogénesis de los sofocos. Stubbs y cols generaron bochornos tras administrar opioides en pacientes sanos. La naloxona²⁶, un antagonista opioide, genera síntomas vasomotores al ser administrada en animales opioidependientes. Los esteroides sexuales incrementan las β -endorfinas, opioides endógenos hipotalámicos. Las β -endorfinas aumentan la síntesis de catecolestrógenos los cuales inhiben la síntesis hipotalámica de NA.

Una deprivación abrupta de hormonas sexuales dará lugar, por tanto, a una disminución de los niveles de endorfinas y en la pérdida de la retroalimentación negativa.

Como resultado de la disminución de los niveles hipotalámicos de catecolestrógenos y

betaendorfinas, los niveles hipotalámicos de NA se verán incrementados. Esta va a estimular a las neuronas productoras de LH-RH provocando su secreción y por cercanía, actuará sobre el centro termorregulador acortando su intervalo de respuesta, rebajando sus umbrales de tolerancia a la temperatura y generando la clínica de bochornos.

Sustancias como la noradrenalina, al aumentar su concentración en el hipotálamo generan este acortamiento del intervalo mientras que sustancias como la serotonina y la dopamina tienen el efecto contrario. Se ha llegado a la conclusión de que el intervalo termoneutral es de 0,8°C en los pacientes asintomáticos y de 0,0°C en los sintomáticos.

Los niveles de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) en mujeres posmenopáusicas están disminuidos, normalizándose con las terapias sustitutivas. Todo ello sugiere que la deprivación abrupta de hormonas sexuales da lugar a una reducción en la circulación de serotonina, con el consiguiente aumento de sus receptores 5-HT hipotalámicos. Podrían estar estos receptores muy implicados en la patogénesis de los bochornos.

Bibliografía

1. The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North America Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(1): 11-33.
2. LEDESERT B; RINGA V; BREAN G. Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. *Maturitas* 1994; 20 (2-3): 113-20.
3. BUVAT J, BUVAT-HERBAUT M. Physiopatologie des bouffées de chaleur de la ménopause. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1981; 76: 661-6.
4. FINK PJ. Psychiatric myths of the menopause. In: *The menopause comprehensive management*. Eskin BA ed. Masson Publishing. New York (USA). 1980; (111-118).

5. REBAR RW, SPITZER LB. The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(5): 1284-8.
6. REES MC, BARLOW DH. Absence of sustained reflex vasoconstriction in women with menopausal flushes. *Human Reprod* 1988; 3: 823-5.
7. BATES GW. On the nature of the hot flash. *Clin Obstet Gynecol N A* 1981; 24: 231-42.
8. PARRILLA JJ, ABAD L. La clínica del climaterio. En: *Embarazo en la Adolescencia y Menopausia y Climaterio*. Libro de ponencias. 19 Congreso Nacional de Ginecología. Oviedo. Octubre 1987; (123-165).
9. GOLD EB, STERNFELD B, KELSEY JL, ET AL. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152(5): 463-73.
10. OLDENHAVE A, JASZMANN LJ, HASPELS AA, EVERAERD WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(3 Pt 1): 772-80.
11. MORTIMER JE, FLATT SW, PARKER BA, ET AL. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108(3): 421-6.
12. VODA AM. Climateric hot flash. *Maturitas* 1981; 3: 73-90.
13. BLÜMEL JE, RONCAGLIOLO ME, GRAMEGNA G, TACLA X, SEPÚLVEDA H, BRANDT A. Prevalencia de síntomas psíquicos y vasomotores en diferentes períodos del climaterio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62: 412-18.
14. LUOTO R. Hot flushes and Quality of life during Menopause. *BCM Womens Health* 2009; 18(9): 13.
15. CHAKRAVARTI S, COLLINS WP, FORECAST JD, NEWTON JR, ORAM DH, STUDD JW. Hormone profiles after the menopause. *Br Med J* 1976; 2(6039): 784-7.
16. ALKSEL S, SCHOMBERG DW, TYREY L, HAMMOND CB. Vasomotor symptoms, serum estrogens, and gonadotropin levels in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126(2): 165-9.
17. CASPER RF, YEN SS, WILKES MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205(4408): 823-5.
18. TATARYN IV, MELDRUM DR, LU KH, FRUMAR AM, JUDD HC. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flush. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49(1): 152-4.
19. KOURIEFS C, GEORGIU M, RAVI R. Hot flushes and prostate cancer: pathogenesis and treatment. *BJU International* 2002; 89 (4): 379-83.
20. ALBERTAZZI P. Nonadrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *J Br Menopause Soc* 2006; 12(1): 7-11.
21. FREEDMAN RR, WOODWARD S, SABHARWAL SC. Alfa 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; 76(4): 573-8.
22. BECKMAN AL. Effect of intrahypothalamic norepinephrine on thermoregulatory responses in the rat. *Am J Physiol* 1970; 218(8): 1596-604.
23. FREEDMAN R. Hot flashes: behavioural treatments, mechanisms and relation to sleep. *Am J Med* 2005; 118 (12B): 124s-130s.
24. DEECHER D. Fisiología de la disfunción termorreguladora y enfoques actuales del tratamiento de los síntomas vasomotores. *Expert Opin* 2005. *Invest Drug* 2005; 14(4): 435-4.
25. PAUL SM, AXELROD J. Catechol estrogen - presence in brain and endocrine tissues. *Science* 1977; 12: 197(4304): 657-9.
26. TULANDI T, KINCH RA, GUYDA H, MAIOLO LM, LAL S. Effect of naloxone on menopausal flushes, skin temperature, and luteinizing hormone secretion. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(2): 277-80.

Sintomatología vasomotora durante el climaterio-menopausia.

Tratamiento de los bochornos

Dr. Luis Alfredo Cuitiño Gaete

Hasta ahora, la terapia hormonal ha sido el tratamiento más efectivo y el único aceptado y aprobado para el control de los síntomas vasomotores, y por ello son la primera línea terapéutica para este síntoma. Sin embargo, con las primeras publicaciones e interpretaciones del estudio WHI¹ y la reacción negativa que esto trajo consigo, muchos médicos y mujeres reconsideraron la terapia hormonal. A pesar de que en los últimos años se ha visto la ventana de oportunidad en cuanto al riesgo cardiovascular que representa su administración en mu-

jerer menores de 60 años² y que al utilizar dosis bajas disminuyen sus efectos adversos³⁻⁴, aún muchas mujeres piensan que los riesgos son inaceptables y solicitan tratamientos no hormonales para controlar los síntomas vasomotores.

Por esta razón se ha buscado y estudiado nuevos productos terapéuticos con menores efectos secundarios que la terapia hormonal tradicional.

En el siguiente cuadro se esquematizan los elementos más utilizados y estudiados con este fin.

1. Hormonal	a. Estrógenos		
	b. Estrógenos + progestinas		
	c. Tibolona		
	d. Duavive [§]		
2. No Hormonal	a. Antihipertensivos:	Clonidina	
	b. Anticonvulsivantes:	Gabapentina	
	c. Antidepresivos:	I. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina	II. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y NA
		Paroxetina	Venlafaxina
		Citalopram	Desvenlafaxina
		Escitalopram	Duloxetina
		Fluoxetina	Milnacipram
		Fluoxamina	
		Sertralina	
		Clomipramina	
3. Fitoestrógenos :	Cohosh negro		
	Dong Quai		
	Ginseng		
	Isoflavonas		
4. Calidad de vida			

1. Tratamiento hormonal

- a. La THM es actualmente el único tratamiento que proporciona un control eficaz de los bochornos y muchos otros síntomas menopáusicos comunes⁵.

Ningún otro tratamiento médico ni alternativo ofrece un alivio significativamente mejor de los SVM en comparación con el placebo, en los ensayos doble ciego aleatorizados y controlados, que la THM. En una revisión científica de Cochrane de los estudios de calidad de los tratamientos con estrógenos o estrógenos combinados con progestágenos, el efecto placebo fue de una reducción del 57,7% en la frecuencia e intensidad de los bochornos⁶.

Por lo tanto la magnitud del efecto placebo debe ser considerada cuando se examinen todas las otras terapias. La reducción de la frecuencia e intensidad de los síntomas vasomotores con la THM es muy impresionante y sostenida en comparación con el efecto del placebo. Hasta el 90% de todos los síntomas vasomotores habían sido suprimidos al cabo de 3 meses, con un mayor efecto que es observable en el primer mes en los estudios en los que se dio THM oral en dosis y vía de administración fijas a todas las participantes. Fuera del protocolo fijo de un estudio de investigación, es una práctica clínica normal ajustar la dosis y la vía de la THM para lograr un mayor efecto y minimizar los efectos secundarios, por ejemplo, el dolor mamario cuando la dosis de estrógenos es demasiado alta o el sangrado uterino durante los primeros meses de THM combinada. Deben con-

siderarse dos preocupaciones frecuentes sobre la THM. En primer lugar, en una revisión científica de THM vs placebo se demuestra que la THM no se asocia a aumento de peso⁷. Aproximadamente el 70% de las mujeres aumentan de peso en esta etapa de la vida y solamente la dieta y el ejercicio ayudan a mantener un peso óptimo. En segundo lugar, en el estudio aleatorizado a largo plazo del WHI, las mujeres histerectomizadas tratadas con THM con estrógenos solamente durante 7 años presentaron una reducción no significativa del cáncer de mama.

- b. Las mujeres tratadas por primera vez con estrógenos y progestinas combinados durante menos de 7 años no presentaron un aumento estadísticamente significativo del cáncer de mama, y sólo el uso del tratamiento combinado durante más de 7 años implicó un aumento estadísticamente significativo del cáncer de mama de ocho casos por 10.000 mujeres (<0,1%) por 5 años⁸.

La respuesta de las autoridades reguladoras de los datos del WHI han declarado universalmente que la THM puede ser usada por las mujeres que sufren síntomas menopáusicos significativos en la dosis eficaz más baja y durante el período más breve posible. Varios estudios de dosis bajas y ultrabajas han demostrado ahora que los regímenes con dosis diarias de 0,5 mg de estradiol, 0,3 mg de estrógenos equinos conjugados (ECE) y 14 µg de estradiol transdérmico son eficaces para reducir de manera significativa los bochornos⁹⁻¹⁰.

El tromboembolismo aumenta con la THM oral pero no se ha confirmado aún si el resto de las vías de administración, como parches y geles, no se asocian a un aumento del riesgo. También puede influir en el riesgo el tipo de progestágeno¹¹. Sin embargo, en las pacientes con factores de riesgo, como obesidad o antecedentes de formación de trombos, debe considerarse la administración de THM por una vía distinta de la oral.

Los progestágenos solos, como noretisterona¹², megestrol¹³, acetato de medroxiprogesterona (AMP)¹⁴ y progesterona micronizada también han demostrado reducir los bochornos, aunque debe considerarse su potencial para causar efectos adversos.

- c. La tibolona es un esteroide sintético que imita selectivamente las acciones de la THM en diferentes tejidos y es igualmente eficaz para controlar los síntomas vasomotores¹⁵. Es menos probable que aumente la densidad o el dolor mamario y en los estudios de hasta 4 años no se ha asociado a un aumento del cáncer de mama ni tromboembolismo, pero sí a un aumento de accidentes cerebrovasculares en las mujeres mayores de 65 años¹⁶.
- d. Duavive[®], estrógenos conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (CE/BZA), es un TH sin progestágeno eficaz para los sofocos relacionados con la menopausia. A diferencia de THM, CE/BZA no aumenta la densidad mamaria. A los 10 a 12 meses, la amenorrea se informó en

aproximadamente el 97% de las mujeres que recibieron CE/BZA, tasa similar al placebo. Es una alternativa para las mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas que no pueden tolerar la terapia hormonal con progestágenos o que desean evitar posibles problemas de seguridad asociados al progestágeno.

Ha sido aprobada recientemente en la Unión Europea para el tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con útero (≥ 12 meses desde la última menstruación) para los que el tratamiento con medicamentos que contienen progestágeno no es adecuado. También está aprobado en los Estados Unidos (Duavee[®]) para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados con la menopausia y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. En el estudio SMART-2 redujo significativamente el número medio diario de bochornos moderados a severos en 74% en la semana 12, y la severidad de éstos.

2a. Antihipertensivos

Clonidina

La clonidina es un agonista α_2 adrenérgico selectivo. Tiene especificidad por los receptores presinápticos α_2 en el centro vasomotor del SNC. Esta unión inhibe la producción de norepinefrina disminuyendo, de este modo, la actividad simpática, predominando la actividad parasimpática ampliando, de esta forma, la zona termoneutral.

Dos pequeños estudios controlados por placebo encontraron que la clonidina por vía oral redujo la frecuencia de los bochornos en 46% y por vía transdérmica la redujo en 80%^{17,18}. Dos estudios de sobrevivientes de cáncer de mama que reciben tamoxifeno mostraron pequeñas, pero significativas reducciones en la frecuencia de los bochornos para la administración de clonidina oral¹⁹ y transdérmica²⁰ en comparación con el placebo. Los efectos secundarios de la clonidina incluyen hipotensión, sequedad de boca y sedación.

2b. Anticonvulsivantes

Gabapentina

Es un antiepiléptico de acción central y mecanismo desconocido, que accidentalmente probó reducir los bochornos en algunas mujeres. Ha demostrado reducir la frecuencia e intensidad de los bochornos comparada con el placebo en estudios clínicos pequeños^{21,22}. En estos dos estudios el fármaco se usó con ajustes ascendentes y descendentes, en dosis que se iniciaron en 300 mg al día y alcanzaron los 2.400 mg al día. En un tercer estudio pequeño, de gabapentina vs estradiol transdérmico, se encontró que ambos tratamientos mejoraron la frecuencia de los bochornos sin ninguna diferencia entre los dos grupos del estudio²³. La gabapentina (300 mg tres veces al día) fue tan efectiva como los estrógenos en dosis bajas (0,5 mg de Premarin® o un parche de estradiol de 25 µg) para reducir la frecuencia e intensidad de los SVM.

2c. Antidepresivos

I. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Se ha estudiado y formulado la hipótesis de que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina y paroxetina, entre otros, y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina, como la venlafaxina, alivian la inestabilidad vasomotora, a través de mantener una relación serotonina-norepinefrina óptima en el centro termorregulador hipotalámico, y se piensa que también tienen actividad periférica, por lo que pueden ser una opción no hormonal para tratamiento de los síntomas vasomotores.

Se observa que los antidepresivos ayudan a aliviar los síntomas vasomotores e inciden favorablemente en los síntomas neuropsiquiátricos propios del climaterio, tales como la irritabilidad, las alteraciones del sueño y la labilidad emocional. Los estudios en relación a la fisiopatología de los bochornos soportan la hipótesis de que los antidepresivos pueden ser útiles para su tratamiento. Dentro del grupo de medicamentos antidepresivos existe evidencia para el uso de sertralina, fluoxetina, citalopram, venlafaxina, desvenlafaxina²⁴.

Dentro de esta familia de fármacos existen estudios que evalúan la eficacia para disminuir los síntomas climatéricos. En tales estudios investigan sobre los siguientes medicamentos: paroxetina²⁵, sertralina, fluoxetina, citalopram y escitalopram.

Loprinzi y cols (2002)²⁶ realizaron un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 4 semanas de duración que evaluó la eficacia

de fluoxetina para disminuir los bochornos y reportó una utilidad modesta de este fármaco en el tratamiento de los bochornos en mujeres que habían sufrido cáncer de mama. En este trabajo, el análisis inicial no reportó diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, después de cruzar los grupos comparativos y realizar un análisis posterior, la fluoxetina demostró ser mejor que el placebo (24% más de reducción, $p=0,02$).

En relación a la paroxetina, existe un estudio llevado a cabo por Stearns y cols (2003) en el que se evalúa el tratamiento con paroxetina de liberación controlada, durante 6 semanas a 165 mujeres posmenopáusicas, que habían padecido cáncer de mama y que sufrían al menos dos bochornos diarios. Las 165 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: 12,5 mg de paroxetina ($n=51$), 25 mg de paroxetina ($n=58$), y placebo ($n=56$). De estas pacientes 160 fueron incluidas en el análisis de eficacia. Los resultados encontrados después de 6 semanas de tratamiento fueron una disminución en el índice compuesto de bochornos del 62,2% en el grupo de 12,5 mg de paroxetina, 64,6% en pacientes tratados con 25 mg de paroxetina, en comparación a 37,8% de reducción en el grupo de placebo. Esta reducción permaneció significativa después de ajustar el análisis por edad, historia previa de enfermedad o uso de antiestrógenos²⁷.

Los mismos autores habían observado previamente que la preparación de paroxetina de 20 mg producía una reducción en los bochornos de mujeres sobrevivientes a cáncer de mama²⁸; sin embargo, ambos estudios se realizaron en una población específica (pacientes tratadas por el antecedente de cáncer de

mama), por lo que no es posible generalizar a todo tipo de mujeres climatéricas.

Existen también estudios que se han llevado a cabo en pacientes con menopausia natural y sin terapia hormonal de reemplazo, como el que desarrollaron Gordon y cols (2006), en el cual se evaluaron a 102 mujeres de 40 a 65 años de edad. Se trata de un estudio doble ciego, cruzado, de dos brazos, aleatorizado y controlado con placebo, que evalúa la eficacia de la sertralina en el tratamiento de los bochornos. En los resultados de este estudio se muestra que las pacientes que se encontraban en el brazo de tratamiento con sertralina presentaron una disminución cinco veces mayor en la frecuencia de bochornos, en relación a las pacientes que recibían placebo. No se observó una disminución en la intensidad de los bochornos con este fármaco, sin embargo, el índice de bochornos (frecuencia x severidad) disminuyó notablemente²⁹.

El citalopram, es otro inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) que ha sido estudiado en cuanto a su eficacia para el tratamiento de los síntomas climatéricos. Un estudio llevado a cabo por Kalay y cols (2007)³⁰ diseñado con cuatro grupos de tratamiento: 1) citalopram, 2) placebo, 3) citalopram más terapia hormonal; y 4) placebo más terapia hormonal. En este ensayo clínico se incluyeron a 100 mujeres posmenopáusicas que se asignaron al azar a los grupos mencionados. En el caso de mujeres que no pudieran recibir terapia hormonal, la asignación fue a los grupos 1 ó 2. Mientras que las mujeres con respuesta inadecuada a la terapia hormonal fueron asignadas a los grupos 3 ó 4. Los autores observaron una disminución de los bochornos, en las quejas psicosociales y en el

índice de Kupperman modificado, en todos los grupos. El índice de bochornos mostró una disminución de 37% en el grupo 1, 13% en el grupo 2, 50% en el grupo 3 y 14% en el grupo 4; lo que denota una disminución mayor en los grupos 1 y 3 en comparación a los grupos 2 y 4, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los autores concluyen que el citalopram es un tratamiento alternativo eficaz para el alivio de los síntomas vasomotores.

Otro estudio con citalopram es el realizado por Barton y cols (2010) en el que se evalúa el tratamiento de los síntomas vasomotores en un estudio clínico controlado, aleatorizado, con dosis de 10, 20 y 30 mg de citalopram al día. Este trabajo incluyó a 254 mujeres y evaluó la frecuencia y severidad de los bochornos como medida de eficacia, así como la escala de interferencia diaria de los bochornos. En los resultados se observó la efectividad del citalopram en el tratamiento de los bochornos y buena tolerancia al fármaco, con mejores efectos a dosis de 20 mg diarios³¹.

Soares y cols (2006) evaluaron la eficacia del escitalopram en comparación con la terapia hormonal sustitutiva (estrógenos más progestágenos) para el tratamiento de los síntomas en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, por medio de un estudio clínico aleatorizado. Los autores incluyeron a 40 mujeres entre 40 y 60 años de edad, con trastorno depresivo y síntomas relacionados con la menopausia, a quienes trataron con escitalopram a dosis de 10 a 20 mg o progesterona más estrógenos (5 µg de etinilestradiol más 1 mg de acetato de noretindrona al día) durante 8 semanas. Los instrumentos de

medición utilizados por los autores fueron la escala de Montgomery-Asberg para depresión y la escala de Greene para síntomas climatéricos. Los autores observaron que el 75% de las pacientes tratadas con escitalopram presentaron remisión de los síntomas depresivos, mientras que solamente el 25% de las pacientes tratadas con estrógenos más progestágenos mostraron mejoría en este rubro ($p = 0,01$). Para los síntomas relacionados a la menopausia se observó una remisión del 56% de las mujeres tratadas con escitalopram y 31,2% de las mujeres con terapia hormonal³². Estos resultados sugieren que el escitalopram puede ser una opción de tratamiento para las mujeres con síntomas menopáusicos que tienen alguna contraindicación para el uso de terapias hormonales. Es importante recalcar que este estudio incluye a mujeres deprimidas, lo que pudiera influir en los resultados.

Existen pocos estudios en relación a la fluvoxamina para el tratamiento de los síntomas vasomotores.

II. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina

Dentro de este grupo de fármacos, la venlafaxina es la que más ha sido estudiada, aunque también existen ya reportes del tratamiento de síntomas climatéricos con duloxetine y milnacipram. Ladd y cols (2005), realizaron un estudio abierto en el que se incluyeron a 16 mujeres en fase de climaterio y con diagnóstico de depresión mayor según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) que fueron tratadas con venlafaxina de liberación prolongada, durante 8 semanas. Las pacientes fueron evaluadas

con la escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (HAM-D), la escala de impresión clínica global (CGI) y la escala climática de Green (GCS). En este trabajo se encontró que la venlafaxina disminuyó los síntomas depresivos de forma significativa a las dos semanas de tratamiento; el 75% de las pacientes presentó remisión de la depresión después de las 8 semanas de tratamiento y la puntuación en la GCS disminuyó en 60%. Los autores sugieren que la venlafaxina es útil tanto para el tratamiento de los síntomas depresivos como para los síntomas vasomotores del climaterio³³.

En un estudio abierto de 5 semanas de duración llevado a cabo por Loprinzi y cols (1998) se evaluó a mujeres sobrevivientes a cáncer de mama y hombres con tratamiento de deprivación androgénica, que sufrían bochornos (mínimo 14 por semana). En este ensayo se observó una disminución de al menos 50% en el número de bochornos con el tratamiento de 12,5 mg de venlafaxina, dos veces al día en 25 pacientes que completaron las cinco semanas de tratamiento³⁴. Así mismo, se observó una disminución en la incidencia de bochornos severos y muy severos ($p < 0,0002$) al final del estudio.

Los dos estudios descritos previamente fueron abiertos, por lo que los resultados deben ser tomados con reserva; sin embargo, un reporte de otro estudio aleatorizado, controlado con placebo, confirma la eficacia de venlafaxina para el tratamiento de los síntomas vasomotores del climaterio³⁵. Este estudio fue realizado por Loprinzi y cols (2000) en mujeres sobrevivientes a cáncer de mama o mujeres preocupadas por sufrirlo, reueltas a tratamiento hormonal. De 221 participantes,

se obtuvieron los datos de 191 pacientes que fueron asignadas aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento: 1) 37,5 mg diarios de venlafaxina de liberación prolongada, durante 28 días; 2) 37,5 mg diarios de venlafaxina de liberación prolongada, durante 7 días, seguidos de 75 mg de venlafaxina en la misma presentación durante 21 días; 3) 37,5 mg diarios de venlafaxina de liberación prolongada, durante 7 días, 75 mg durante 7 días y 150 mg durante 14 días; y 4) placebo. Los resultados obtenidos de este trabajo demostraron una disminución mayor en el número de bochornos en los grupos de tratamiento que en el grupo placebo (con una diferencia estadísticamente significativa $p = 0,0001$), una mejoría significativa de los síntomas depresivos en los grupos de tratamiento con venlafaxina, y un aumento en las puntuaciones de calidad de vida en los grupos de tratamiento en comparación con el grupo placebo. Todas las dosis de venlafaxina fueron efectivas, aunque la presencia de efectos colaterales fue mayor con dosis de 150 mg.

La comparación entre venlafaxina y gabapentina realizada por Bordeleau y cols (2010) arroja resultados interesantes. Los autores realizaron un estudio abierto, cruzado, en el que evalúan la preferencia de las pacientes por venlafaxina o gabapentina. Se encuentra que la disminución en las puntuaciones de los índices de bochornos es similar con los dos fármacos (66%); sin embargo, la mayoría de las pacientes prefirió venlafaxina (68%), en comparación a gabapentina (32%). La venlafaxina se asoció con incremento en náusea, pérdida de apetito, constipación, y menores cambios en el ánimo; mientras que la gabapentina se relacionó con mareo y aumento del apetito³⁶.

La desvenlafaxina, un análogo de la venlafaxina, también ha sido estudiada como un agente para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Archer y cols (2009) evaluaron su eficacia para disminuir los bochornos en un estudio aleatorizado, doble ciego, con tres grupos de tratamiento: 1) placebo; 2) 100 mg de desvenlafaxina; y 3) 150 mg de desvenlafaxina, durante 26 semanas. Las medidas de eficacia fueron el número y la severidad de los bochornos, así como el número de despertares durante la noche debidos a los bochornos. Se encontró que el número de pacientes que respondieron con una disminución $\geq 50\%$ y $\geq 75\%$ en el promedio diario de bochornos fue significativamente superior en los grupos que recibieron desvenlafaxina (100 ó 150 mg/día) que en el grupo de pacientes que recibió placebo. De igual manera, existió una diferencia significativa en cuanto al número de despertares debidos al bochorno entre las pacientes tratadas con desvenlafaxina y el grupo placebo, existiendo en las primeras una disminución mayor de éstos³⁷.

Otro medicamento con perfil farmacológico dual (inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina) que también ha sido evaluado en cuanto a su eficacia para el tratamiento de los síntomas vasomotores del climaterio es la duloxetina. Joffe y cols (2007) llevaron a cabo un estudio en mujeres posmenopáusicas entre 40 y 60 años de edad, deprimidas y con síntomas vasomotores. Un estudio de 2 semanas de duración, simple ciego, controlado con placebo, seguido de 8 semanas de tratamiento abierto con dosis flexibles de duloxetina (60 a 120 mg al día). De las 30 mujeres que se eligieron para participar, 20 iniciaron la fase de tratamiento con

duloxetina y 14 de ellas completaron el estudio. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en las puntuaciones de la escala de depresión (Montgomery-Asberg *Depression Rating Scale*) después de 8 semanas de tratamiento ($p \leq 0,001$). También se observó una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas vasomotores, ansiedad, calidad del sueño y dolor³⁸. Los autores sugieren que la duloxetina puede utilizarse en mujeres posmenopáusicas deprimidas; sin embargo, debemos considerar que se trata de un estudio abierto con una muestra pequeña.

Es importante también considerar que algunos de los fármacos antidepresivos son inhibidores potentes del sistema del citocromo P450, como la paroxetina y la fluoxetina, especialmente en mujeres que toman tamoxifen³⁹. Se requieren, además, estudios que evalúen la diferencia entre el uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina contra el uso de inhibidores duales como la venlafaxina, duloxetina y milnacipram. Por último, es importante considerar los efectos colaterales sexuales de los antidepresivos, ya que se ha observado una alta tasa de disfunción sexual en pacientes en este período de su vida⁴⁰. La búsqueda de un fármaco que ayude al tratamiento integral de los síntomas climatéricos es difícil, sin embargo, es importante conocer todas las opciones con las que contamos para poder prescribir adecuadamente a cada paciente, de acuerdo con sus necesidades.

3. Fitoestrógenos

Las isoflavonas o fitoestrógenos tienen propiedades estrogénicas y se encuentran en pro-

ductos de soja o trébol rojo. El cohosh negro es otro compuesto de origen vegetal usado para tratar los bochornos. Un trabajo realizado por Newton y cols no encontró efectos significativos para el cohosh negro. Una reciente revisión de 22 ensayos clínicos, 12 sobre soja y otros 10 en otros productos botánicos no mostró mejoría consistente de los bochornos en relación al placebo.

4. Cambios en el estilo de vida

Los estudios han encontrado que las mujeres con bochornos tienen un termostato más sensible en el cerebro, por lo que se mantienen cómodas solo dentro de un rango más pequeño de temperatura. Mantenerse fría y disminuir el estrés son los principales cambios en el estilo de vida para tratar sus bochornos.

Algunas mujeres pueden encontrar alivio y mejorar su calidad de vida con estas opciones:

- Evitar cuartos cerrados, bebidas y alimentos calientes, alcohol, cafeína, estrés excesivo y fumar. Vestir con capas de ropa fabricada con materiales ligeros que permitan la transpiración, quitarse una o dos capas cuando sienta calor. Usar productos refrescantes incluyendo sprays, geles.
- Para disminuir el estrés y promover un sueño reparador, hacer ejercicios regular-

mente, pero no muy cerca de la hora de dormir. La meditación, yoga, qigong, tai chi, retroalimentación, acupuntura o masaje también pueden disminuir el nivel de estrés.

- Cuando esté iniciando un bochorno, tratar de respirar tranquila y lentamente, con una respiración abdominal, inhalando por la nariz y espirando por la boca. Hacer solo de 5 a 7 respiraciones por minuto, mucho más lentamente de lo usual.
- Intentar diferentes estrategias para mantenerse fresca mientras duerme. Usar ropa de dormir ligera y que permita la transpiración. Usar capas de cobijas que permitan irse removiendo fácilmente durante la noche. Mantenerse fresca con un ventilador. Mantener un paquete de hielo debajo de su almohada, y voltear la almohada con frecuencia para que su cabeza siempre repose en una superficie fría. Si se despierta durante la noche, beber agua fría. Intentar diferentes técnicas para volver a dormirse, como meditación, respiración tranquila, o salir de la cama y leer hasta volver a sentir sueño.
- Las mujeres con sobrepeso tienen más bochornos, por lo que se debe mantener un peso adecuado y hacer ejercicio regularmente para disminuir los bochornos y mejorar la salud en general.

Bibliografía

1. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL, 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(3): 321-33.
2. ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE, ET AL. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297(13): 1465-77.

3. UTIAN WH, SHOUPÉ D, BACHMANN G, PINKERTON JV, PICKAR JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75(6): 1065-79.
4. PALACIOS S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. *BMC Womens Health* 2008; 8: 22.
5. MACLENNAN AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc* 2009; 7: 112-23.
6. MACLENNAN AH, BROADBENT JL, LESTER S, MOORE V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2004: CD002978.
7. NORMAN RJ, FLIGHT IH, REES MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2000: CD001018.
8. ANDERSON GL, LIMACHER M, ASSAF AR, ET AL. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
9. PANAY N, YLIKORKALA O, ARCHER DF, GUT R, LANG E. Ultra-low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120-31.
10. UTIAN WH, SHOUPÉ D, BACHMANN G, PINKERTON JV, PICKAR JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with the lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-79.
11. OLIÉ V, CANONICO M, SCARABIN PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011; 127: 149-54.
12. OLIÉ V, CANONICO M, SCARABIN PY. Venous thromboembolism and hormone replacement therapy: a meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 127: 149-54.
13. FARISH E, BARNES JF, O'DONOGHUE F, ET AL. The role of megestrol acetate as an alternative to conventional hormone replacement therapy. *Climacteric* 2000; 3: 125-34 82.
14. LOPRINZI CL, LEVITT R, BARTON D, ET AL. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1409-14.
15. HAMMAR ML, VAN DE WEIJER P, FRANKE HR, PORNEL B, VON MAUW EM, NIJLAND EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007; 114: 1522-9.
16. MACLENNAN AH. HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications? *Climacteric* 2011; 14: 409-16.
17. NAGAMANI M, KELVER ME, SMITH ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 561-565. [PubMed].
18. PANDYA KJ, RAUBERTAS RF, FLYNN PJ, HYNES HE, ROSENBLUTH RJ, KIRSHNER JJ, PIERCE HI, DRAGALIN V, MORROW GR. Oral clonidine in post-menopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 788-93. [PubMed].
19. GOLDBERG RM, LOPRINZI CL, O'FALLON JR, VEEDER MH, MISER AWMH, MILLIARD JA, ET AL. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1409-14.

- 127 (Suppl 3): S26-9.
12. PATERSON MEL. A randomized double-blind cross-over trial into the effect of norethistero- 1994; 12: 155-8. [PubMed].
20. LAUFER LR, ERLIK Y, MELDRUM DR, JUDD HL. Effects of clonidine on hot flushes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 583-9. [PubMed].

21. REDDY SY, WARNER H, GUTTUSO T, JR, ET AL. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41-8 94.
22. ALBERTAZZI P, BOTTAZZI M, PURDIE DW. Gabapentin for the management of hot flashes: a case series. *Menopause* 2003; 10: 214-17 95.
23. AGUIRRE W, CHEDRAUI P, MENDOZA J, RUILOVA I. Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flashes. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 333-7 96.
24. LOPRINZI CL, KUGLER JW, SLOAN JA, ET AL. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9247): 2059-63.
25. STEARNS V, SLACK R, GREEP N, ET AL. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6919-30.
26. LOPRINZI CL, SLOAN JA, PEREZ EA, QUELLA SK, STELLA PJ, MAILLIARD JA, ET AL. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-83.
27. STEARNS V, BEEBE K, IYENGAR M, DUBE E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827-34.
28. STEARNS V, ISAACS C, ROWLAND J, CRAWFORD J, ELLIS MJ, KRAMER R, ET AL. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11: 17-22.
29. GORDON PR, KERWIN JP, BOESEN KG, SENF J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized, controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause* 2006; 13: 546-8.
30. KALAY AE, DEMIR B, HABERAL A, KALAY of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3278-83.
32. SOARES CN, ARSENIO H, JOFFE H, BANKIER B, CASSANO P, PETRILLO LF, ET AL. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep and quality of life. *Menopause* 2006; 13: 780-6.
33. LADD CO, NEWPORT DJ, RAGAN KA, LOUGHHEAD A, STOWE ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005; 22: 94-7.
34. LOPRINZI CL, PISANSKI TM, FONSECA R, SLOAN JA, ZAHASKY KM, QUELLA SK, ET AL. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2377-
35. LOPRINZI CL, KUGLER JW, SLOAN JA, MAILLIARD JA, LAVASSEUR BI, BARTON DL, ET AL. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.
36. BORDELEAU L, PRITCHARD KI, LOPRINZI CL, ENNIS M, JUGOVIC O, WARR D, ET AL. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5147-52.
37. ARCHER DF, DUPONT CM, CONSTANTINE GD, PICKAR JH, OLIVIER S; STUDY 319 INVESTIGATORS. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 238.e1-238.e10.

- M, KANDEMIR O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007; 14: 223-9.
31. BARTON DL, LAVASSEUR BI, SLOAN JA, STAWIS AN, FLYNN KA, DYAR M, ET AL. Phase III, placebo-controlled trial of three doses
38. JOFFE H, SOARES CN, PETRILLO LF, VIGUERA AC, SOMLEY B, KOCH J, ET AL. Treatment of depression and menopause related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 943-50.

39. CARACI F, CRUPI R, DRAGO F, SPINA E. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: Focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract. *Curr Drug Metab* 2011 Mar 14. En prensa.
40. SCHNATZ PF, WHITEHURST SK, O'SULLIVAN DM. Sexual dysfunction, depression, and anxiety among patients of an inner-city menopause clinic. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1843-9.

Anticoncepción Hormonal Oral Combinada (ACHOC) en la mujer de más de 40 años

Dr. Luis Alfredo Cuitiño Gaete

La elección de un Anticonceptivo Hormonal Oral Combinado (ACHOC) en mujeres de más de 40 años, mujeres que están empezando a vivir su perimenopausia, ha de establecerse de manera individualizada, pudiendo ser el método anticonceptivo de elección en “mujeres que deseen una alta seguridad anticonceptiva y/o presenten irregularidades menstruales, sintomatología climatérica o riesgo de osteoporosis y no presenten contraindicaciones médicas, factores de riesgo o sean fumadoras”. En aquellas mujeres que cumplan escrupulosamente estas circunstancias, puede recomendárseles el uso de un ACHOC.

Además, al indicar un ACHOC, debemos estar conscientes que con su uso podemos, aparte de proteger a la mujer de un embarazo no deseado, obtener otros enormes beneficios pero a su vez grandes riesgos.

La perimenopausia es aquel periodo de duración variable de la vida reproductiva de la mujer, que comienza con variaciones de los ciclos menstruales superiores a siete días y termina un año después del cese definitivo de las menstruaciones, y todo esto debido a la declinación paulatina de la función ovárica, caracterizada fundamentalmente por presentar

perfiles hormonales séricos variables e impredecibles, especialmente de la FSH, inhibina y el estradiol.

Existen otras definiciones de perimenopausia, la mayoría incluyen el concepto de transición desde una fase con ciclos menstruales ovulatorios, para finalizar en el cese completo de la ovulación y la amenorrea definitiva¹.

La duración de esta etapa es variable, se inicia alrededor de los 40 años, y continúa hasta la menopausia, hecho que en los países desarrollados de occidente ocurre entre los 48 y 52 años². Actualmente se prefiere utilizar el término “mujer adulta madura” o “mayor de 40 años”, más acorde con una concepción integral de la esfera física y psicosocial de la mujer de hoy³.

Según información del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE), la población estimada al 30 de junio de 2015, de mujeres de 45 a 64 años alcanzará a 2 millones 191 mil 593 mujeres. Este grupo es susceptible de ser evaluado y de recibir acciones de medicina preventiva. En el año 2020, la esperanza de vida al nacer de la población femenina en Chile alcanzará 82,81 años y la población de

mujeres entre 45 a 64 años, será de 2 millones 356 mil 195 mujeres⁴.

¿Qué cambia en la perimenopausia?

1. La fertilidad

De cara a tomar futuras decisiones anticonceptivas, muchas mujeres quieren conocer cuál es su posibilidad de gestación en esta época de su vida.

La fertilidad disminuye a partir de los 35 años, teniendo una caída importante en la perimenopausia, pero el riesgo de embarazo permanece⁵, habiéndose comunicado que el 80% de la mujeres entre 40 y 44 años, podrían ser capaces de concebir.

Endocrinológicamente se expresa en una gran disminución de la concentración de la hormona antimulleriana circulante (AMH), y la irregularidad del ciclo es la característica más importante del inicio de esta transición. También disminuye la inhibina B que tiene un papel clave en la regulación y posterior elevación de la FSH⁶.

Una investigación realizada en el Reino Unido determinó que la tasa de concepción anual entre las mujeres de 20 a 25 años es de 110:1.000 y de 12:1.000 en las mujeres de más de 40 años⁷.

Mujeres de 40 a 44 años, sexualmente activas, tienen una probabilidad de embarazarse de alrededor de 9% cada mes⁸, las de 45 a 50, 2% a 3%; mientras que una mujer de 20 años tiene una probabilidad del 20% al 25%.

El abandono de la anticoncepción antes del establecimiento de la menopausia, asociado al gran número de mujeres que no utilizan

ningún método, es la causa del elevado número de gestaciones no deseadas, habiéndose establecido que más del 65% de estas gestaciones finalizan en aborto inducido o espontáneo.

Este declinar en la fecundidad se debe además de los trastornos menstruales comentados (mayor frecuencia de ciclos anovulatorios), a una menor capacidad de fecundación e implantación, a un mayor número de anomalías cromosómicas ovulares y por lo tanto a un mayor número de abortos espontáneos. Además la frecuente existencia de compañeros sexuales de edad más avanzada (y por lo tanto menos fértiles), una menor frecuencia de relaciones sexuales y la mayor probabilidad de presentar procesos intercurrentes como miomas o endometriosis, condiciona que las mujeres de más de cuarenta años tengan disminuida su capacidad reproductiva⁹, pero como todavía mantienen la posibilidad de quedar embarazadas, seguirán necesitando el uso de métodos anticonceptivos.

2. Trastornos menstruales

Si bien la función ovárica decae a lo largo de este período, los ciclos anovulatorios y ovulatorios se suceden en forma impredecible, por lo que persiste un cierto riesgo de embarazo lo que implica la necesidad de mantener anticoncepción¹⁰.

Además se van produciendo cambios en el patrón menstrual que comprenden sangrados irregulares y más abundantes¹¹. Los tratamientos hormonales, especialmente los anticonceptivos, pueden regularizar el patrón de sangrado y reducir su intensidad, por lo que constituyen alternativas efectivas a la histerectomía en los casos de menorragia.

3. Síntomas vasomotores

El cese de la función ovárica viene precedida, frecuentemente, por una serie de signos y síntomas físicos dentro de los cuales están los síntomas vasomotores con los bochornos y sudoraciones nocturnas que se presentan en más del 50% de las mujeres cercanas a la menopausia y que a veces se acompañan además de palpitaciones, cefaleas y síntomas psicológicos, como irritabilidad, nerviosismo, fatiga, ansiedad o insomnio afectando de manera evidente su calidad de vida^{12,13}.

Hasta el 80% de las mujeres perimenopáusicas padecen síntomas vasomotores. Los tratamientos hormonales con estrógenos son eficaces para los SVM y constituyen la primera elección en casos graves.

Como las hormonas ováricas actúan no sólo a nivel de los órganos genitales, sino que también en el resto del organismo, el déficit de estrógenos que acontece en la menopausia va a tener efectos múltiples. A nivel del sistema nervioso central, este déficit va a afectar al centro termorregulador a nivel del hipotálamo y van a aparecer las manifestaciones de bochornos, cefaleas, trastornos del sueño del ánimo, afectando fuertemente la calidad de vida y contrapesando el beneficio que significa para algunas mujeres el cese de las menstruaciones y de la fertilidad¹⁴.

Los bochornos son el síntoma más típico y frecuente del síndrome climatérico¹⁵, tanto es así que para ciertos autores es el único síntoma verdaderamente propio del climaterio¹⁶ y para muchas mujeres es la referencia con la que marcan el fin de su vida reproductiva, aun cuando menstrúan¹⁷.

Se definen como una sensación subjetiva de calor, principalmente en la parte superior del torso, seguido de una excesiva transpiración. El síntoma primario es la sensación subjetiva de calor. Estos trastornos vegetativos se acompañan de una constelación de síntomas como sudor nocturno, parestesias, palpitaciones, taquicardia, opresión precordial, mareos¹⁸; y, también de síntomas psíquicos como irritabilidad, ansiedad y depresión¹⁹.

Anticoncepción Hormonal Oral Combinada en la perimenopausia. (ACHOC)

No existen razones médicas para restringir el uso de ACHOC en mujeres sanas mayores de 35 años y ningún método anticonceptivo presenta contraindicación solo por la edad. La OMS indica que los beneficios de la ACHOC supera a los riesgos en la mujeres sanas, no fumadoras de cualesquiera edad, incluso de 40 o más años²⁰.

Sin embargo, dados los efectos sistémicos que ésta tiene, es necesario considerar la mayor frecuencia de ciertas patologías o factores de riesgo: las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de mama, la diabetes y los tumores hepáticos, representan una restricción para el uso de anticonceptivos orales combinados. Los factores de riesgo cardiovascular más importantes en mujeres mayores de 35 años son el consumo de tabaco (el riesgo aumenta con la edad y con el número de cigarrillos consumidos por día), la hipertensión arterial y la diabetes. El riesgo de enfermedad tromboembólica aumenta también con la edad (>40 años), y con la obesidad, por lo que es reco-

mendable el uso de anticonceptivos orales combinados que contengan progestinas menos protrombóticas.

La OMS ha publicado recomendaciones para la práctica clínica en estas situaciones estableciendo criterios de elegibilidad para cada método y cada una de las situaciones patológicas²¹.

Amplios estudios epidemiológicos señalan un mayor riesgo oncológico para las usuarias de ACHOC de mayor edad que para las jóvenes^{22,23}.

El riesgo relativo de cáncer de mama es 1,24 en usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados o en usuarias en los últimos 10 años. El efecto desaparece 5 a 10 años tras el cese²⁴.

Dado que la incidencia es mayor en esta edad, las mujeres deben manejar esta información al hacer la elección de un método. Por otro lado debemos considerar que existen mayores riesgos derivados del propio embarazo como abortos espontáneos²⁵ e inducidos, diabetes gestacional, prematuridad, retraso de crecimiento, bajo peso al nacer, más incidencia de partos instrumentales y cesáreas, aumento de anomalías cromosómicas²⁶, mayor morbimortalidad perinatal y materna²⁷.

Ventajas y beneficios de la ACHOC en la perimenopausia

Ofrecen una contracepción efectiva, 0,3% de falla con el uso correcto, junto con un control del ciclo en mujeres de todas las edades^{28,29}.

Por otro lado, se deben considerar también los beneficios no anticonceptivos de los ACHOC.

1. Prevención y tratamiento de hemorragias uterinas y/o anemias

La presencia de miomas y úteros hipertróficos que condicionan un aumento de la pérdida menstrual en las mujeres por encima de los cuarenta años es un hecho frecuente, condicionándose una mayor frecuencia de anemia. En estas mujeres, los ACHOC de baja dosis producen una disminución en la duración del sangrado menstrual, con incremento de los marcadores hematimétricos (hemoglobina, hematocrito), sin aumentar el tamaño uterino^{30,31}.

2. Regularización del ciclo

Uno de los primeros signos del inicio de los trastornos hormonales propios de la perimenopausia, es la pérdida de la periodicidad de los ciclos menstruales, presentándose tanto un posible acortamiento como distanciamiento de los mismos. La utilización de ACHOC consigue la normalización de las menstruaciones^{32,33}.

3. Menor riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

Las modificaciones del moco cervical y la disminución del flujo menstrual debidos al uso de ACHOC puede disminuir hasta en 50% el riesgo de padecer EIP³⁴.

4. Prevención de la aparición de sintomatología climatérica

Se aprecia una significativa reducción de los síntomas climatéricos con el uso de ACHOC

de baja dosis por lo que es una buena alternativa para el tratamiento sustitutivo en la perimenopausia. Al prevenir estos trastornos, en especial los tróficos sobre el aparato genital, se consigue una mejoría indirecta en las relaciones sexuales^{35,36} y una gran mejoría en la calidad de vida.

5. Disminución del riesgo cardiovascular

El tratamiento hormonal con los estrógenos contenidos en los ACHOC es capaz de revertir las modificaciones negativas del metabolismo lipídico que la deficiencia estrogénica puede producir en este período y por lo tanto modifica favorablemente el riesgo cardiovascular^{37,38}.

6. Prevención de la osteoporosis

En épocas cercanas a la menopausia, la menor producción ovárica de estrógenos parece inducir la activación del recambio óseo y una posterior disminución del contenido óseo mineral, pudiendo producirse una importante pérdida ósea incluso antes de la menopausia. En mujeres mayores de 40 años, el uso de ACHOC reduce la desmineralización y puede conservar la densidad de la masa ósea (DMO) incluso con dosis bajas de 20 µg³⁹, sin embargo existe menos evidencia respecto a la reducción del riesgo de fractura⁴⁰.

7. Cáncer de ovario epitelial primario

El uso de ACHOC reduce significativamente el riesgo de cáncer de ovario y mientras más largo el tiempo de uso, menor el riesgo.

Un reanálisis de 45 estudios epidemiológicos encontró que 5-9 años de uso de ACHOC da un riesgo de 0,64 (CI 0,59-0,69) que cae a 0,42 (CI 0,36-0,49) después de 15 años de uso o más⁴¹. El efecto protector persiste por más de 30 años después del uso de ACHOC.

También se atribuye una menor mortalidad por cáncer en general en las usuarias de ACHOC. Una de las investigaciones de mayor peso, por su larga observación (39 años), que ha estudiado el efecto sobre la salud de los ACHOC, informó que las usuarias de píldora anticonceptiva tenían una tasa significativamente menor de muerte por cualquier causa (RR =0,88; IC 95%: 0,82-0,93), incluyendo una menor mortalidad por cáncer general, cáncer ginecológico, enfermedad circulatoria, enfermedad cardíaca isquémica, y otras enfermedades^{42,43}.

El efector protector sobre el cáncer de ovario (40%-60%) es uno de los beneficios más significativos, que aumenta con la duración de uso y persiste durante 15-20 años o más, tras cesar la toma del anticonceptivo^{44,45} y es especialmente importante en mujeres con antecedentes familiares y portadoras de mutaciones de los factores BRCA 1 y 2⁴⁶.

8. Cáncer de endometrio y colon

También reducen el riesgo de cáncer de endometrio en 40%-50%, manteniendo esta protección al menos 10 a 15 años después de abandonar el anticonceptivo⁴⁷, y 20% de posible reducción del riesgo de cáncer colorectal⁴⁸.

Riesgos de la ACHOC en la perimenopausia

La OMS indica que los beneficios de la ACHOC superan a los riesgos en mujeres sanas, no fumadoras de cualquier edad, incluso de 40 o más años.

Las limitaciones de uso en la mujer mayor son similares a las de la mujer joven con la excepción del consumo de tabaco. La ACHOC estaría contraindicada si existen factores de riesgo para enfermedad tromboembólica arterial o venosa y hay que considerar que estos factores se incrementan con la edad (sobrepeso, hipertensión, hiperlipidemia, tabaco, diabetes, migrañas). La OMS ha publicado recomendaciones para la práctica clínica en estas situaciones estableciendo criterios de elegibilidad para cada método y cada una de las situaciones patológicas⁴⁹.

La valoración de riesgos se establecerá con una adecuada y completa historia clínica considerándose la determinación de la tensión arterial, la única exploración imprescindible.

1. Infarto de miocardio (IM)

En mujeres en edad reproductiva, la incidencia de IM es extremadamente baja y se incrementa exponencialmente desde los 35 años. El riesgo anual de muerte por IM atribuible a ACHOC es 22 por millón de usuarias entre los 40 y 44 años. El riesgo relativo de IM se incrementa con tabaco, HTA, diabetes e hipercolesterolemia. La mujer perimenopáusica con cualquiera de estos factores de riesgo debe considerar otros métodos anticonceptivos. En mujeres no fumadoras, sin riesgos específicos, el uso de ACHOC no parece incrementar el

riesgo de infarto de miocardio. Estudios recientes no mostraron cambios metabólicos significativos con dosis bajas de ACHOC en mujeres mayores comparados con usuarias de otros métodos no hormonales⁵⁰⁻⁵².

2. Accidente cerebrovascular (ACV)

La incidencia de accidente cerebrovascular es muy baja entre mujeres en edad fértil, pero se incrementa con la edad. Hay un pequeño incremento del riesgo entre quienes usaron alguna vez ACHOC, fumadoras o no, especialmente en las mujeres con migraña.

La usuaria de ACHOC sobre los 35 años tiene doble riesgo de ACV hemorrágico que las no usuarias; este riesgo puede aumentar si la usuaria fuma, es hipertensa o tiene migraña^{53,54}.

3. Cáncer de mama (CM)

Las hormonas esteroideas actúan también a nivel de la mama, donde ejercen diversas acciones⁵⁵, interactuando con otras hormonas (prolactina, insulina, hidrocortisona, aldosterona) y a través de factores de crecimiento, estimulando la proliferación del epitelio mamario, mientras que los progestágenos tal vez puedan estimular e inhibir dicha proliferación dependiendo de si se administran en cortos o largos períodos de tiempo. Otro aspecto a destacar es que, según los datos disponibles, el CM es hormonodependiente pero no hormonoinducido, al menos actuando las hormonas como único factor^{56,57}.

La evidencia sugiere que el riesgo relativo de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes es alrededor de 1,24 y se reduce

a lo normal a los 10 años de suspender el ACHOC⁵⁸.

Se ha observado que para mujeres de 45-50 años en el momento del diagnóstico, que iniciaron su uso después del nacimiento del primer hijo, hay un ligero descenso del riesgo relativo de padecer la enfermedad, debido al mínimo influjo que producen sobre la glándula mamaria una vez que ésta ha terminado su ciclo de diferenciación y maduración. Además con el uso de los preparados actuales, parece producirse un menor efecto estimulador sobre la célula mamaria de los gestágenos de tercera generación, así como de las menores dosis de estrógenos.

En 1983 Pike y cols⁵⁹ publicaron un artículo mencionando un aumento del riesgo de padecer CM en las mujeres que habían iniciado ACHOC antes de los 25 años y, como sabemos, hay teorías endocrinas que relacionan la aparición del CM con los estrógenos y los progestágenos^{60,61} y desde luego diversos estudios hablan de un importante papel carcinogénico de los estrógenos y progestágenos^{62,63}.

López-Otín y Diamandis⁶⁴ tratan de explicar la patogénesis del CM considerando que las hormonas esteroides exógenas actuarían como factor mitogénico y a la vez diferenciador de las células epiteliales mamarias. En definitiva, puede decirse que es posible que las hormonas esteroides exógenas sólo actúen acelerando el desarrollo (promoción) del CM, pero también es posible que su acción mantenida pueda, solo o con otros factores, transformar las células normales en atípicas (iniciación); por tanto, la afirmación rotunda de que el CM no es hormonoinducido resulta difícil de mantener, aunque tampoco se pue-

da mantener lo contrario. En cualquier caso, parece lógico pensar que en la génesis de cáncer en general intervienen múltiples factores coactuando unos con otros.

Romieu y cols⁶⁵ analizaron datos antiguos (entre 1966 y 1989) y hallan un aumento, estadísticamente significativo, para padecer CM en mujeres premenopáusicas que tomaron ACHOC durante diez años. Este aumento se eleva más aún si sólo incluye mujeres menores de 45 años, que además tomaron los ACHOC, cuatro años o más antes del primer parto. Por tanto vemos que el hecho de haber tomado las hormonas antes del primer parto, junto con una duración prolongada, son factores que condicionan aumento del riesgo. Estos aspectos son confirmados en otros metaanálisis en gran parte⁶⁶⁻⁶⁸, y además hallan aumento del riesgo cuando lo tomaron antes de los 20 años o antes de los 25 años.

4. Cáncer cuello uterino

El virus del papiloma humano (HPV) es el agente causal necesario para el inicio del cáncer cervicouterino. Los serotipos 16, 18 y 45 son los de mayor riesgo oncogénico^{69,70}.

Algunos predisponentes importantes para la infección por HPV en mujeres son: edad, raza no blanca, alto consumo de bebidas alcohólicas, tabaquismo, inicio temprano de la vida sexual activa, varias parejas sexuales, cantidad de embarazos, traumatismo cervical durante el parto y uso de anticonceptivos orales por 5 o más años⁷¹⁻⁷³.

El cáncer cervicouterino asociado con infección por el virus HPV ocurre con mayor frecuencia en la "zona de transformación", donde las glándulas endocervicales de las cé-

lulas columnares epiteliales son sustituidas por células escamosas metaplásicas.

Brake y Lambert⁷⁴ al estudiar un modelo de ratón transgénico K14E7 y hembras vírgenes con doble carga transgénica (K14E6/K14E7) y un grupo control no transgénico, demostraron que el 17 β -estradiol contribuye al inicio, persistencia y progresión del cáncer cervicouterino. Este efecto pudo revertirse al suspender el tratamiento durante tres meses y se observó una reducción significativa en el tamaño y número de tumores. Estos resultados aportan evidencia biológica de la estrecha asociación entre el virus del papiloma humano y el estradiol en la génesis del cáncer cervicouterino⁷⁵.

La infección por el virus del papiloma humano, por sí sola, no conduce al cáncer cervicouterino, y la expresión de las proteínas oncogénicas virales depende de otros cofactores endógenos-exógenos que le permiten ejercer su efecto para la formación de la neoplasia.

Los estrógenos y la proteína E7 del serotipo 16 del virus del papiloma humano pueden inducir la actividad de la oncoproteína c-Jun y las proteínas de la familia API. En particular, la proteína E7 de los serotipos 16 y 18 aumenta la actividad transcripcional y las concentraciones de la oncoproteína c-Jun⁷⁶. Por esto se plantea la hipótesis de que el estradiol, en cooperación con el virus del papiloma humano, puede activar genes de respuesta temprana como el c-Jun en las células infectadas, que forman dímeros con capacidad de unión específica a los sitios API dentro del genoma viral y aumentan la transcripción de las oncoproteínas virales E6 y E7. La región reguladora del virus del papiloma humano contiene, al menos, tres elementos de este tipo que fun-

cionan como potenciadores de la regulación transcripcional del virus⁷⁷. Algunos autores demostraron que las proteínas E6, E7 y E2 tienen la capacidad de unirse a diferentes receptores nucleares y actúan como actores, lo que sugiere que existe un mecanismo de interacción entre las hormonas esteroides y el virus para la regulación de la carcinogénesis⁷⁸.

Otro mecanismo descrito es la acción de las hormonas esteroides en genes asociados con la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Estas hormonas pueden inhibir la transactivación transcripcional de los genes involucrados en el arresto del ciclo celular y la apoptosis mediada por la fosfoproteína nuclear p53, involucrada en la regulación del ciclo celular con capacidad de unión a la oncoproteína E6.

Existe la hipótesis de que las hormonas esteroides aumentan la expresión de las proteínas E6 y E7 y favorecen la degradación de la proteína p53, lo que inhibe el proceso apoptótico y promueve la proliferación descontrolada de las células malignas⁷⁹⁻⁸¹.

Un análisis de 24 estudios epidemiológicos encontró que cuanto más tiempo una mujer usaba los anticonceptivos orales tanto más aumentaba su riesgo de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, entre las mujeres que dejaron de tomar anticonceptivos orales, el riesgo tendió a disminuir con el tiempo, sin importar por cuánto tiempo ellas habían usado los anticonceptivos orales antes de dejar de tomarlos⁸².

En un informe de 2002 de la *International Agency for Research on Cancer*, la cual forma parte de la Organización Mundial de la Salud, se combinaron los datos de ocho estudios para evaluar la relación que había entre el

uso de anticonceptivos orales con el riesgo de cáncer de cérvix entre las mujeres que tenían la infección por virus del papiloma humano (VPH). Los investigadores encontraron un aumento casi triple del riesgo entre las mujeres que habían usado anticonceptivos orales de 5 a 9 años en comparación con mujeres que nunca los habían usado. Entre las mujeres que habían usado anticonceptivos orales durante 10 años o más, el riesgo de cáncer de cuello uterino era cuatro veces mayor⁸³.

5. Tromboembolismo venoso (TEV)

La incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en mujeres jóvenes que no usan ACHOC en edad reproductiva es de 2-4 por 10.000 mujeres/año; usuarias de ACHOC, incluyendo los de baja dosis es de 9-11 por 10.000 mujeres/año; en embarazadas el riesgo es de 29 por 10.000 mujeres/año⁸⁴.

La trombosis venosa es un proceso multifactorial, que se manifiesta generalmente cuando coinciden varios factores de riesgo en un individuo. Diversas situaciones de significado variable han sido implicadas en favorecer, en mayor o menor grado, la génesis de TEV: edad, obesidad el riesgo de TEV aumenta cuando la paciente tiene un elevado índice de masa corporal (IMC), lo cual se duplica para índices mayores a 30 kg/m, por lo cual no se recomienda la ACHOC en mujeres con un IMC igual o superior a 35 kg/m, TEV previa, HTA y hábito tabáquico. También se puede asociar una predisposición genética o adquirida como es el caso de la deficiencia de ATIII, proteína S, proteína C, mutación del FV Leiden, protrombina 20210 A y síndrome antifosfolípido con anticuerpo circulante.

Durante muchos años, los efectos de los ACHOC sobre los sistemas de coagulación y fibrinolítico han sido objeto de estudio^{85,86}. El fenómeno trombotico es un proceso relacionado con alteraciones hemostáticas y vasculares, con una respuesta de hipercoagulabilidad plasmática e hiperfibrinólisis. Muchos de los cambios hemostáticos se han relacionado con la dosis de etinilestradiol (EE).

Los estrógenos juegan un papel importante en diversos procesos vasculares, tienen un efecto procoagulante debido al incremento de los factores de coagulación y disminución de sus inhibidores. Diversos estudios reportan un incremento de factor VII, X, XIII, IX, protrombina, fibrinógeno, VIII y VWF en usuarias de ACHOC. Paralelamente, producen un efecto profibrinolítico caracterizado por aumento de los complejos plasmina-antiplasmina de los productos de degradación de la fibrina, como el dímero D (D-D) y de los fragmentos 1+2 de la protrombina, probablemente como mecanismo compensatorio a la hiperactividad trombínica. El hallazgo más importante que se ha producido en los últimos años en usuarias de ACHOC es el relacionado con la presencia de una resistencia adquirida a la proteína C activada (PCA)^{87,88}, mejor definida como una disminución de la respuesta anticoagulante a la PCA. Esta alteración se hace evidente 3 días después de iniciado el tratamiento y revierte fácilmente una vez discontinuado.

Las progestinas pueden modular la resistencia a la PCA inducida por el estrógeno; también se ha demostrado que influyen en la expresión celular del factor tisular el cual desencadena la cascada de la coagulación por la vía extrínseca. Cuando se combinan con el

estrógeno, las nuevas progestinas aumentan la resistencia a la PCA^{87,88}.

Un metaanálisis publicado en 2012 por Manzoli y col⁸⁹, reportó que el uso de ACHOC de segunda generación se asocia con menor incremento en el riesgo de TEV (OR: 2,92, 95% IC 2,29 - 3,72), Con los de tercera generación el riesgo fue mayor (OR: 4,73, 95% IC 3,48 - 6,43). En cuanto al tipo de progestina el levonogestrel tuvo menos riesgo de TEV en comparación con las no usuarias (OR 2,88) y el desogestrel el más alto (OR 4,88); datos similares han sido reportados por Lidegaard y col en 2012 en una

revisión sistemática de 200 artículos en Pub Med relacionados con ACHOC y TEV⁹⁰.

Bastos y col⁹¹, publican en 2014 una revisión sistemática de Cochrane y concluyen que todos los anticonceptivos orales combinados investigados en este análisis, se asociaron con un aumento del riesgo de trombosis venosa. El riesgo depende tanto del progestágeno utilizado como la dosis de EE. El riesgo de trombosis venosa en usuarias de ACHOC de 30 a 35 µg EE y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona y DSRP fueron similares, y alrededor de 50%-80% mayor que con levonogestrel.

Bibliografía

1. VALLEJO S, BLÜMEL JE. Anticoncepción en la Perimenopausia. *Obstet Ginecol* 2010; vol 5(2): 145-54.
2. SOWERS M-FR, LA PIETRA MT. Menopause: its epidemiolog and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 287-302.
3. BARRANCO CASTILLO E, DÍAZ LÓPEZ MA, RÓDENAS GARCÍA RM. Anticoncepción en la adolescencia y perimenopausia. Curso de actualización en anticoncepción. En: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2010_gine_05_anticoncepcion_adolescencia_y_perimenopausia_ebarranco.pdf.
4. Instituto Nacional de Estadísticas (INE) www.ine.cl.
5. DUNSON DB, COLUMBO B, BAIRD DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Repord* 2002; 17(5): 1399-403.
6. LEINCA, ILLINGWORTH PJ, GROOME NP, MCNELLY AS, DE BATTAGLIA, SOULES MR. Disminución de la secreción de inhibina se asocia con aumento de FSH monotrópicos ovulatoria en las mujeres mayores, un estudio de los niveles de suero y líquido folicular de climeric inhibina A y B de ciclos menstruales espontáneos. *J Endocrinol Metab* 1996; 81: 2542-745.
7. UK Office for National Statistics. Conceptions: age of woman at conception; 1991 Onwards (England and Wales residents): Population Trends 134 <http://www.statistics.gov.uk/STATBASE/ssdataset.asp?vlnk=9558&More=Y>.
8. GRAY RH. Biological and social interactions in determination of late fertility. *J Biosoc Sci* 1979; suppl 6: 97-115.
9. TORNER JP. Y TAYLOR FLOOD J. Fecundidad después de los 40 años de edad. *Clin Ginecol Obstet* 1993; 2: 245-52.
10. BURGER HG. Cambio en los ciclos y las hormonas en el climaterio: el papel clave de la función ovárica. *Revista del Climaterio* 2008; 11(66): 261-26.
11. SELTZER VL, BENJAMIN F, DEUTCH S. Perimenopausal bleeding patterns and pathologic findings. *J Am Med Womens Assoc* 1990; 45: 132-4.

12. BLUMEL JE, CASTELO-BRANCO C, CANCELO MJ, CÓRDOVA AT, BINFA LE, BONILLA HG, ET AL. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. *Maturitas* 2004; 49(3): 205-10.
13. BURGER HG, HALE GE, ROBERTSON DM, DENNERSTEIN L. Una revisión de los cambios hormonales durante la transición a la menopausia: enfoque en los resultados del Proyecto de Salud de Melbourne en mujeres a mitad de la vida. *Hum Reprod actualización* 2007; 13: 559-65.
14. LEDESERT B; RINGA V; BREAN G. Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. *Maturitas* 1994; 20 (2-3): 113-20.
15. BUVAT J, BUVAT-HERBAUT M. Physiopatologie des bouffées de chaleur de la ménopause. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1981; 76: 661-6.
16. FINK PJ. Psychiatric myths of the menopause. In: *The menopause comprehensive management*. Eskin BA ed. Masson Publishing. New York (USA). 1980; (111-118).
17. REBAR RW, SPITZER LB. The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 1565: 1284-8.
18. FREEDMAN RR. Laboratory and ambulatory monitoring of menopausal hot flashes. *Psychophysiology* 1989; 26: 573-9.
19. HAAS S, SCHIIF I. Síntomas de deficiencia de estrógenos. En: Studd JWW, Whitehead MI. *Menopausia*. Ancora SA. Barcelona. 1990; 17-26.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mmWr medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. *recomm rep*. 2010; 59(rr-4): 1-86. US.
21. GAFFIELD ME, CURTIS KM, MOHLLAJEE AP, PETERSON HB. medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception* 2006; 73(2): 134-44.
22. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713-27.
23. APPLEBY P, BERAL V, BERRINGTON DE GONZÁLEZ A, COLIN D, FRANCESCHI S, GOODHILL A, GREEN J, PETO J, PLUMMER M, SWEETLAND S. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599): 1609-21.
24. CIBULA D, GOMPEL A, MUECK AO, LA VECCHIA C, HANNAFORD PC, SKOUBY SO, ZIKAN M, DUSEK L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum reprod Update* 2010; 16(6): 631-50.
25. ANDERSEN AMN, WOHLFAHRT J, BAUTIZA P, OLSEN J, MELBYE M. Edad materna y la pérdida fetal: Estudio de base poblacional-registro de vinculación. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.
26. HEFFNER LJ. Advanced maternal age-How old is too old? *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1927-29.
27. JOSEPH KS, ALLEN AC, DODDS L, TURNER LA, SCOTT H, LISTON R. Los efectos perinatales de la maternidad tardía. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-33.
28. SEC. Conferencia de Consenso sobre actualización del manejo clínico de los anticonceptivos hormonales. Aranjuez. 2005. www.sec.es
29. TRUSSELL J. Contraceptive efficacy. En: Hatcher R, Trussell J, Nelson A, Cates W, Stewart F, Kowal D, eds. *Contraceptive Technology*. 19th edn; 2008, New York, NY.
30. SHAABAN MM. The perimenopause and contraception. *Maturitas* 1996; 23(2): 181-92.
31. FRIEDMAN AL, THOMAS PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995; 85(4): 631-5.

32. THORNEYCROFT IH. Cycle control with oral contraceptives: A review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 280-7.
33. TROSSARELLI GF, GENNARELLI G, BENEDETTO C, DE-ALOYSIO D, MAULONI M, FANIZZA G, COVELLI A. Climateric symptoms and control of the cycle in women aged 35 years or older taking and oral contraception with 0.150 mg. Desogestrel and 0.020 mg. Ethinilestradiol. *Contraceptive* 1995; 51(1): 13-8.
34. ESPINOS JJ. Contracepción hormonal oral pag.: 87-118. En *Manual básico de contracepción hormonal oral*. Masson, ed. Barcelona, 1997.
35. PORCILE A, GALLARDO E, ONETTO P, SCHACHTER D. Anticonceptivo con muy bajas dosis de estrógenos-desogestrel en la sustitución hormonal perimenopáusica. *Maturitas* 1994; 18: 93-103.
36. SHARGIL AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound a three year prospective study. *International Journal of Fertility* 1985; 30 (1): 18-28.
37. CASTELO-BRANCO C, CELADES M. Y GONZÁLEZ MERLO J. Lipoproteínas y perfil hormonal en mujeres menopáusicas sometidas a distintos esquemas de tratamiento con estrógenos y gestágenos. *Acta Ginecol* 1990; 47: 95-100.
38. STAMPFER MJ, WILLET WC, COLDITZ GA, ROSNER B, SPEIZER FE. Y HENNEKENS CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-9.
39. GAMBACCIANI M, CAPPAGLI B, LAZZARINI V, CIAPONI M, FRUZZETTI F, GENAZZINIAR. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose OCP on BMD. *Maturitas* 2006; 54(2): 176-80.
41. BERAL V, DOLL R, HERMON C, PETO R, REEVES G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008; 371(9609): 303-14.
42. HANNAFORD PC, ELVARAJ S, ELLIOT AM, ANGUS A, IVERSEN L, LEE AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651-4.
43. HANNAFORD PC, IVERSEN L, MACFARLANE TV, ELLIOT AM, ANGUS A, LEE AJ. Mortalidad entre usuarias de la píldora anticonceptiva: evidencia de la cohorte del Estudio de Anticoncepción Oral del Real Colegio de Médicos Generales. *BMJ* 2010; 340-927.
44. COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER. BERAL V, DOLL R, HERMON C, PETO R, REEVES G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371(9609): 303-14.
45. LA VECCHIA C, BOSETTI C. Los anticonceptivos orales y el cáncer de ovario: una actualización, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 110-24.
46. MODAN B, HARTGE P, HISRTS-YECHEZKEL G, CHETRIT A, LUBIN F, BELLER U, ET AL. National Israel Ovarian Cancer Study Group. Parity oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(4): 235-40.

47. JICK SS, WALKER AM, JICK H. Oral contra-ceptives and endometrial cancer. *Obstet Gyne-col* 1993; 82: 931-5.
40. LÓPEZ LM, GRIMES DA, SCHULZ KF, CURTIS KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006033.
48. FERNANDEZ E, LA VECCHIA C, BALDUCCI A, CHATENOUD L, FRANCESCHI S, NEGRI E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk :a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84 (5): 722-7.

49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mmWr medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. *Recomm Rep* 2010; 59(rr-4): 1-86. U S.
50. HADER YS, RICE J, JOHN L, ABUEITA O. Oral contraceptive use and risk of MI: a meta-analysis 1966-2002. *Contraception* 2003; 68(1): 11-7.
51. SUWIKRDM S, JAISAMRARN U. Comparison of the metabolic effects of oral contraceptiva and nonhormonal contraceptiva use in women ovar 40 yrs. *Contraception* 2005; 71(3): 183-7.
52. ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Hormones and Cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12(5): 483-97.
53. GILLUM LA, MAMIDI PUDI SK, JOHNSTON SC. Ischaemic stroke risk with oral contraception: a meta analysis. *JAMA* 2000; 284(1): 72-8.
54. ETMINAN M, TAKKOCHE B, ISORNA FC, SAMI A. Risfartk of stroke in people with migraine. *BMJ* 2005; 330 (7482): 63.
55. COMINO R, FERNÁNDEZ JJ, LUBIÁN D. Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol* 1997; 40: 303-30.
56. LIPSETT MB. Steroids and carcinogenesis en Gregoire AT, Blye RT (eds). *Contraceptive steroids: pharmacology and safety*. Nueva York: Plenum Press; 1986. p. 215-29.
57. LUPULESCO, A. Estrogen use and cancer incidence a review. *Cancer Invest* 1995; 13: 287-95.
58. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713-27.
59. PIKE M, HENDERSON E, KRAILO MD, DUKE A, ROY S. Breast cancer in young women and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
61. ZUMOFF B. Hormonal profiles in women with breast cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 751-72.
62. International Agency for Research on Cancer. Sex hormones. II. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1979. p. 21.
63. HENDERSON BE, ROS R, BERSTEIN L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Ris* 1988; 48: 246-53.
64. LÓPEZ-OTÍN C, DIAMANDIS EP. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological, genetic and biochemical features. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 365-96.
65. ROMIEU I, BERLIN JA, COLDITZ G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer* 1990; 66: 2253-63.
66. bis Delgado M. Comunicación personal; 1999.
67. RUSHTON L, JONES DR. Oral contraceptive use and breast cancer risk: a meta-analysis of variations with age at diagnosis, parity and total duration of oral contraceptive use. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 239-46.
68. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives. Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
69. WALBOOMERS J, JACOBS M, MANOS M, use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation an age at use. *Lancet* 1983; II: 926-9.
60. KEY TJA, PIKE MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and

- BOSCH F, KUMMER J, ET AL. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
70. MUÑOZ N, BOSCH X. Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud Pública Mex* 1997; 39: 274-82.
71. HO G, BIERMAN R, BEARDSLEY L, CHANG C, BURK D. Natural history of cervical papillo-

- mavirus infection in young women. *N Eng J Med* 1998; 338: 423-8.
72. TCHABO J, BRINTON L, COPELAND C, EPP J. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington D.C. *Sex Trans Dis* 1993; 20: 279-85.
 73. LAZCANO-PONCE E, HERRERO R, MUNOZ N, CRUZ A, SHAH K, ET AL. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001; 91: 412-20.
 74. BRAKE T, LAMBERT PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 2490-5.
 75. BRAKE T, LAMBERT PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 2490-2495.13. Delvene P, Herman L, Kholod N, Coberg JH, Herf M, et al. Role of hormone cofactors in the human papillomavirus-induced carcinogenesis of the uterine cervix. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 264: 1-5.
 76. ANTINONE MJ, BIRRER MJ, PATEL D, NADER L, MCCANCE DJ. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J* 1996; 15: 1950-60.
 77. CHON T, CHAN W, BERNARD H. Transcriptional activation of human papillomavirus 16 by nuclear factor 1, AP1, steroid receptors and a possibly novel transcription factor, PVF: a model for the composition of genital papillomavirus enhancers. *Nucleic Acids Research* 1990; 18: 465-70.
 78. MEN-HSUN WU, YI-HSIN CHAN J, PEI-YAO LIU, SHU-TING LIU, SHIH-MING HUANG. Human papillomavirus E2 protein associates with nuclear receptors to stimulate nuclear activations in human cervical carcinoma cells. *Int J Biochem & Cell Biol* 2007; 39: 413-25.
 79. MOODLEY M, MOODLEY J, CHETTY R, HERRINGTON CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 103-10.
 80. MOODLEY M, SEWART S, HERRINGTON CS, CHETTY R, PEGORARO R. The interaction between steroid hormones, human papillomavirus type 16, E6 oncogene expression and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 834-42.
 81. SHAI A, PITOT HC, LAMBERT PF. P53 loss synergizes with estrogen and papillomavirus oncogenes to induce cervical and breast cancers. *Cancer Research* 2008; 68: 2622-31.
 82. INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, APPLEBY P, BERAL V, ET AL. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599): 1609-21 [PubMed Abstract].
 83. MORENO V, BOSCH FX, MUNOZ N, ET AL. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312): 1085-92 [PubMed Abstract].
 84. DINGER JC, HEINEMANN LAJ, KHUL-HABICH D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75(5): 344-54.
 85. TANS G, BOUMA BN, BÜLLER HR, ROSING J. Changes of haemostatic variables during oral contraceptives use. *Sem Vasc Med* 2003; 3: 61-receptor-and E2-dependent transcriptional

7.

86. WIEGRATZ I, LEE JH, KUTSCHERA E,
WINKLERUH, KUHL H. Effect of four
oral contracepti-

- ves on haemostatic parameters. *Contraception* 2004; 70: 97-106.
87. TANIS B, ROSENDAAL F. Venous and arterial thrombosis during oral contraception use: Risk and risk factors. *Sem Vasc Med* 2003; 3: 69-82.
88. HENKENS CH, BOM VJ, SEINER HJ, VAN DER MEER J. Sensitivity to activated protein C: Influence of oral contraceptives and sex. *Thromb Haemost* 1995; 73: 402-4.
89. MANZOLI L, DE VITO C, ARZUILLO C, BOCCIA A, VILLARI P. Oral contraceptives and venous thromboembolism a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012; 35: 191-205.
90. LIDEGAARD Ø, MILSOM I, GEIRSSON RT, SKJELDESTAD FE. Hormonal contraception and venous thrombosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 769-78.
91. DE BASTOS M, STEGEMAN BH, ROSENDAAL FR, VAN HYLCKAMA VA, HELMERHORST FM, STIJNEN T, ET AL. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis (Review) *The Cochrane Library* 2014; Issue 3: 1-54.

Dos síntomas menopáusicos poco conocidos: Insomnio y dolor osteomuscular

Drs. Juan Enrique Blümel Méndez, Eugenio Arteaga Urzúa

Resumen

La variedad de síntomas que se asocian con el climaterio y las diversas formas como afectan estos síntomas a una mujer en particular dificultan al clínico evaluar el efecto que la depleción de estrógenos tiene sobre la calidad de vida relacionada con salud. Un avance importante en objetivar el impacto del climaterio en la calidad de vida ha sido el desarrollo de la *Menopause Rate Scale* (MRS). En un estudio multinacional, utilizando este instrumento, las molestias climatéricas más prevalentes fueron: agotamiento físico y mental (64,8% de las mujeres), molestias articulares y musculares (63%), ánimo depresivo (60,5%) y problemas de sueño (59,0%); los síntomas vasomotores eran menos frecuentes (54,5%). Esta revisión analizará dos síntomas poco percibidos como síntomas climatéricos: insomnio y dolores articulares y musculares.

Insomnio: Los trastornos del sueño son altamente prevalente en mujeres de mediana edad y deterioran la calidad de vida. Se asocian con otros síntomas climatéricos, sugiriendo una etiopatogenia común. Los cambios relacionados con los estrógenos en la transmisión

neuronal serotoninérgica, incluidos los cambios en el número de sitios de unión del transportador de serotonina (SERT), han sido citados como una posible causa de cambios en el sueño, el estado de ánimo y la memoria que se producen durante la transición menopáusica. La terapia hormonal podría contribuir a mejorar el insomnio en mujeres con síntomas menopáusicos.

Dolores articulares y musculares: Es otro síntoma altamente prevalente en mujeres de mediana edad. Al igual que el insomnio este síntoma es más prevalente en mujeres con otras molestias climatéricas, especialmente con bochornos. Esta relación podría sugerir que en la etiopatogenia de los dolores articulares y musculares de las mujeres podría estar involucrado el hipoestrogenismo propio del climaterio. El estrógeno a través de sus receptores en las neuronas glutaminérgicas ubicadas en las astas dorsales de la médula modula las vías del dolor. Por lo tanto, no es sorprendente que la THM se asocie a menor riesgo de presentar dolores osteomusculares.

Conclusión: El hipoestrogenismo del climaterio no sólo se asocia a los clásicos síntomas vasomotores, sino que también a otros

síntomas como el insomnio y los dolores articulares y musculares, síntomas que no siempre se perciben vinculados con el climaterio. La THM sería beneficiosa para estos síntomas.

Introducción

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), ha sido definida como la valoración subjetiva de un paciente orientado hacia el exterior del mismo y centrada en el impacto del estado de salud sobre su capacidad de llevar una vida satisfactoria¹. La multiplicidad de síntomas que se han asociado con el climaterio y la evaluación subjetiva del impacto de esta sintomatología en el bienestar de una mujer, un elemento central en la definición de calidad de vida, hacen difícil para el clínico evaluar el efecto que la depleción de estrógenos tiene sobre la salud de la mujer.

La evaluación de las consecuencias que el climaterio tiene sobre la salud de la mujer y en su calidad de vida se ha hecho tradicionalmente a partir de escalas clínicas, cuyo propósito principal ha sido proporcionar una medición cuantitativa de la eficacia de las intervenciones médicas. Un avance importante ha sido el desarrollo de la *Menopause Rate Scale* (MRS)¹. Este instrumento es un cuestionario validado que evalúa tanto la presencia como la gravedad de once síntomas divididos en tres subescalas: 1. Somático-vegetativo, incluyendo: síntomas vasomotores, trastornos cardíacos, dificultades de sueño, disconfort muscular y articular o dolor (preguntas 1, 2, 3 y 11); 2. Psicológico: Humor depresivo, irritabilidad, ansiedad, agotamiento físico y

mental (preguntas 4-7); y, 3. Urogenital: dificultades sexuales, problemas de la vejiga y sequedad vaginal (preguntas 8-10). Cada molestia es clasificada como: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severa) y 4 (muy severa). En cada dominio se puede obtener la media y la desviación estándar. La suma de los puntajes de cada dominio determina el puntaje de un dominio específico. La suma de las tres subescalas o dominios es la puntuación total de la MRS. Cuanto mayor sea el puntaje peor es el deterioro de la calidad de vida. De acuerdo con este instrumento, se espera un impacto severo en la QOL si la puntuación somático-vegetativa es >8, el psicológico es >6, el urogenital es >3 y el puntaje MRS total es >16¹.

En la Tabla 1 se aprecia el puntaje y la prevalencia de síntomas menopáusicos evaluados con la *Menopause Rating Scale* en 8.373 mujeres sanas de 40-59 años de 12 países latinoamericanos¹. Al analizar en este estudio separadamente cada síntoma climatérico, las molestias más prevalentes fueron las articulares y/o musculares, afectando al 63% de las mujeres y alcanzando una intensidad severa en 15,6% de ellas. Otro síntoma muy prevalente fue el agotamiento físico y mental, pero el porcentaje de mujeres que presenta este síntoma con severidad es algo menor que las que presentan molestias musculares y/o articulares (13,8% vs 15,6%). Interesantemente, otras molestias del dominio psicológico como irritabilidad, ánimo depresivo y ansiedad son las que siguen en prevalencia, aportando la sintomatología psicológica globalmente el 40,8% del *score* total del MRS, lo que lo constituye como el dominio del MRS que mayor deterioro clínico provoca en el estudio mencionado. Los problemas de sueño compromete-

Tabla 1. Scores y prevalencia de síntomas climatéricos (MRS) en la mujer de mediana edad

Dominios	Score MRS (promedio±SD)	% Síntomas prevalentes (IC 95%)	
		Leves a severos	Severos
Dominio somático			
1. Bochornos, sudoración	1,02 ± 1,14	54,5 (53.5-55.6)	9,6 (9,0-10,3)
2. Discomfort cardíaco	0,73 ± 0,97	43,8 (42.8-44.9)	5,0 (4,6-5,5)
3. Problemas sueño	1,13 ± 1,18	59,0 (57.9-60.1)	13,2 (12,5-14,0)
4. Discomfort osteoarticular	1,25 ± 1,23	63,0 (61.9-64.0)	15,6 (14,8-16,4)
Todos los síntomas	4,12 ± 3,36	84,2 (83.4-84.9)	10,8 (10,1-11,4)
Dominio psicológico			
4. Ánimo depresivo	1,17 ± 1,19	60,5 (59.4-61.5)	13,7 (13,0-14,4)
5. Irritabilidad	1,20 ± 1,13	64,6 (63.6-65.6)	12,3 (11,7-13,1)
6. Ansiedad	0,99 ± 1,13	53,9 (52.8-55.0)	10,7 (10,1-11,4)
7. Cansancio físico y mental	1,24 ± 1,18	64,8 (63.7-65.8)	13,8 (13,0-14,5)
Todos los síntomas	4,60 ± 3,83	84,4 (83.6-85.2)	28,7 (27,7-29,7)
Dominio urogenital			
8. Problemas sexuales	0,90 ± 1,16	46,6 (45.6-47.7)	10,8 (10,2-11,5)
9. Problemas vesicales	0,76 ± 1,07	42,1 (41.0-43.1)	8,2 (7,6-8,8)
10. Sequedad vaginal	0,89 ± 1,15	45,9 (44.9-47.0)	11,2 (10,5-11,9)
Todos los síntomas	2,54 ± 2,72	66,4 (65.4-67.4)	31,3 (30,3-32,3)
Total	11,27 ± 8,54	90,9 (90.2-91.5)	24,9 (24,0-25,8)

MRS; *Menopause Rate Scale*, IC; intervalo de confianza.

ten a 59,0% de las mujeres, teniendo 13,2% de ellas este síntoma con intensidad severa. En cambio, los clásicos síntomas vasomotores ocupan el noveno lugar dentro de los 11 síntomas menopáusicos que evalúa la escala MRS; en Europa, en cambio, es el síntoma que mayor prevalencia tiene en las posmenopáusicas, afectando al 74% de ellas¹. Finalmente, los síntomas urogenitales aportan la menor prevalencia, pero alcanzan severidad en 31,3% de estas mujeres. Globalmente, 24,9% de esta población presentaban un score total en MRS superior a 16, lo que traduce que los síntomas afectaban severamente su calidad de vida³. En

el presente capítulo analizaremos el insomnio y el dolor músculo esquelético como síntomas prevalentes de la posmenopausia.

Insomnio

Los trastornos del sueño son altamente prevalentes en la población general, comprometiéndose principalmente al género femenino y especialmente a las personas con deterioro de la salud física y/o mental^{1,2}. Por lo tanto, no es sorprendente que el climaterio, por el deterioro de la calidad de vida que presentan

las mujeres en este período, sea un período de alto riesgo de presentar disturbios del sueño. *The Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), es un ensayo multiétnico de 12.603 mujeres, señaló que 38% de las mujeres de 40 a 55 años presentaban dificultad para dormir y que la menopausia se asociaba significativamente con los trastornos del sueño¹. Este alto porcentaje de insomnio en las mujeres de edad media contrasta con 18% que se ha encontrado en la población general².

El insomnio afecta fuertemente la calidad de vida. Un estudio alemán, usando el *Short Form 36 Health Survey* (SF-36) encontró que de los entrevistados sin insomnio solo 3% tenían mala calidad de vida cifra que aumentaba a 22% en los con insomnio². Otro estudio

reclutados de la población general francesa mostró que los insomnes severos tuvieron más baja calidad de vida, reflejada en *scores* más bajos en ocho parámetros del SF-36, que los insomnes moderados y buenos dormidores³.

Por otra parte, en vista que el estudio SWAN mostró una variación significativa de la prevalencia de los trastornos del sueño entre diferentes etnias, variando desde 28% en mujeres japonesas a 40% en mujeres caucásicas⁸, nos interesó estudiar la prevalencia de los trastornos del sueño en mujeres latinoamericanas⁴. En la Tabla 2 se muestra que casi la mitad de estas mujeres presentaban insomnio y/o mala calidad de sueño.

Sin embargo, no es fácil comparar estos resultados con otros estudios, ya que las me-

Tabla 2. Impacto de la edad y el climaterio sobre el insomnio y la calidad del sueño

	Mujeres 6.079	Insomnio ¹ % (IC 95%)	Mala calidad sueño ² (IC 95%)
Edad (años)			
40-44	1.175	39,7 (36,9-42,5)	40,3 (37,4-43,1)
45-49	1.692	43,1 (40,7-45,5)	45,3 (42,9-47,7)
50-54	1.761	45,4 (43,0-47,7)	48,5 (46,1-50,9)
55-59	1.451	45,2 (42,6-47,8)	49,3 (46,7-51,9)
p <		0.009 ³	0.0001 ³
Estado de menopausia			
Premenopausia 40-44 años	711	39,5 (35,9-43,2)	38,8 (35,2-42,5)
Premenopausia ≥ 45 años	949	36,5 (33,4-39,6)	41,0 (37,9-44,2)
Perimenopausia	916	41,7 (38,5-45,0)	43,7 (40,4-47,0)
Posmenopausia temprana	1,758	47,4 (45,0-49,7)	48,5 (46,1-50,8)
Posmenopausia tardía	1,745	46,3(43,9-48,7)	51,1 (48,7-53,5)
P <		0.0001 ³	0.0001 ³

1) *Athens Insomnia Scale*: score ≥6. 2) *Pittsburgh Sleep Quality Index*: score ≥5. 3) *Square chi IC*; intervalo de confianza.

todologías usadas son diferentes. Una de las investigaciones más citadas es el estudio de Kravitz⁸ que señala que 38% de las mujeres en EE.UU. sufren “dificultad para dormir”, pero esta clasificación se basó en una sola pregunta: “¿En las dos últimas semanas usted experimentó dificultad para dormir? Otro estudio⁵, realizado en Latinoamérica, usando el ISI (*Insomnia Severity Index*), reveló que 41,5% de las mujeres de 40 a 59 años tenían insomnio, cifra casi idéntica al 43,6% que encontramos nosotros aplicando la escala Atenas en mujeres de la misma edad. En un estudio japonés, la calidad de sueño fue autorreportada por los participantes en términos de duración de sueño, inicio de sueño, satisfacción del sueño y número de despertadas por noche, concluyendo que 50,8% de las mujeres peri y posmenopáusicas presentaban insomnio⁶. En Turquía, usando *the Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale*, la prevalencia de trastorno del sueño en mujeres de 45 a 59 años de edad fue 54%⁷. Resumiendo, nuestros resultados son concordantes con otros estudios realizados en diferentes lugares del mundo y con diferentes metodologías que señalan que alrededor de la mitad de las mujeres de edad media presentan trastornos del sueño.

Muchas mujeres y sus médicos piensan que el sueño empeora alrededor de la menopausia. Sin embargo el tema es controvertido. Un estudio epidemiológico bien diseñado encontró que la menopausia no agrava la calidad de sueño⁸. Kalleinen, usando métodos objetivos para evaluar la calidad del sueño como la polisomnografía y cuestionarios específicos, encontró que las mujeres posmenopáusicas tienen peor calidad de sueño que mujeres jóvenes (edad 20 a 26 años), pero cree que

estos cambios pueden ser debido a la fisiología del envejecimiento más que a los cambios de la menopausia, pues características similares de sueño ya están presentes en la mujer premenopáusica⁹. Nosotros encontramos que la menopausia incrementó levemente el riesgo de insomnio y algo más la mala calidad de sueño (Tabla 2). Al analizar los distintos ítems de la escala Atenas de nuestro estudio, el que más impacta en el score total de esta escala, fue despertar nocturno; y, el que más aumenta hasta la posmenopausia tardía es la dificultad en la inducción de sueño. Un estudio coreano, coincidiendo con nuestros resultados muestra que el síntoma más común de insomnio fue la dificultad de mantener el sueño (9,7%), seguido de la dificultad de iniciar el sueño (7,9%) y el despertar temprano en la mañana (7,5%)¹⁰. Este último estudio, al igual que el nuestro, señaló que el impacto diurno de los trastornos del sueño son leves en las mujeres posmenopáusicas. Podríamos concluir señalando que la menopausia deteriora levemente la calidad del sueño, especialmente el despertar durante la noche y la inducción del sueño, trastornos que tienen poco impacto en las actividades diurnas.

Aunque la menopausia no parece afectar en forma severa la prevalencia de los trastornos del sueño, nuestros resultados muestran que el síntoma más característico de la menopausia, los síntomas vasomotores, se asocian significativamente con más insomnio (Tabla 3). Más aún, la prevalencia de trastornos del sueño aumenta en forma paralela con la intensidad de la sintomatología vasomotora, pudiendo aumentar hasta cinco veces el riesgo de presentar insomnio las mujeres con síntomas vasomotores severos.

Tabla 3. Relación entre la intensidad de SVM y trastorno del sueño

Intensidad SVM score (MRS)	N° Mujeres	Score promedio ± SD	Escala de insomnio Atenas	
			Insomnio % (IC 95%)	OR (IC 95%)
0	2.708	4,42 ± 4.63	32,2 (30,4-34,0)	1,00
1	2.097	5,81 ± 4.49	48,1 (46,0-50,3)	1,96 (1,3-2,21)
2	934	7,13 ± 5.07	57,6 (54,4-60,8)	2,87 (2,45-3,35)
3	266	8,31 ± 4.90	67,7 (61,7-73,3)	4,41 (3,33-5,85)
4	74	9,34 ± 5.78	70,2 (58,4-80,2)	4,99 (2,92-8,57)
p<		0.0001 ²	0.0001 ³	0.0001 ³

SVM: síntomas vasomotores; MRS: *menopause rating scale*; p: 1) ANOVA; 2) Mann-Whitney; 3) Chi cuadrado. *Score SVM (MRS)*: 0: ninguno, 1: leve, 2: moderado, 3: severo, 4: muy severo. IC; intervalo de confianza.

Esta asociación ha sido descrita por varios autores^{8,13,11} al igual de la directa relación entre la severidad de los bochornos y la mayor prevalencia de insomnio¹². La discrepancia entre los estudios, que muestran un impacto moderado o nulo de la menopausia sobre el insomnio, y lo que piensan los médicos y/o pacientes sobre la relación entre menopausia e insomnio podría deberse a que los médicos vemos pacientes menopáusicas sintomáticas, con bochornos intensos, que son las que presentan más insomnio. En cambio en los estudios epidemiológicos hay mujeres sin bochornos que en general tienen menos trastornos del sueño. En igual sentido apunta la observación que el insomnio fue reportado por 37,2% en Francia e Italia, 27,1% en EE.UU. y 6,6% en Japón¹³, teniendo este último país una menor prevalencia de síntomas vasomotores que los países occidentales¹⁴.

Igualmente, hemos observado que el insomnio no sólo se asocia a mayor riesgo de síntomas vasomotores, sino que también a

otros síntomas relacionados con el climaterio como la ansiedad y los trastornos del ánimo (Tabla 4). Al igual que los bochornos, el riesgo de insomnio también se incrementa con la severidad de los síntomas psicológicos. La ansiedad se ha asociado con un aumento de 4 veces en el riesgo de insomnio en la población general¹⁵. La depresión ocurre más frecuentemente durante la transición menopáusica en mujeres con síntomas vasomotores (SVM) que en aquellas que no los tienen¹⁶, pero la mayoría de la mujeres con SVM no desarrollan depresión. Se ha planteado que los SVM se asocian con depresión porque conllevan a despertares frecuentes, que limitan sentirse bien durante el día, sin embargo, los trastornos del sueño vistos en pacientes depresivos no fueron consistentes con la etiología de la depresión secundaria a despertares asociados a SVM¹⁷. Igualmente, un estudio de Zervas ha señalado que los síntomas depresivos parecen afectar el sueño independientemente de los síntomas vasomotores¹⁸. Por lo tanto,

Tabla 4. Factores de riesgo para insomnio (escala Atenas). Análisis de regresión logística

Insomnio	OR	IC 95%
Bebedor problema	5,27	1,14-24,51
Ansiedad (Goldberg)	3,57	3,09-4,14
Depresión (Goldberg)	2,39	2,10-2,72
SVM	2,10	1,86-2,38
Hipnóticos	1,62	1,52-1,73
Hipertensión	1,41	1,18-1,68
Diabetes	1,37	1,11-1,68
Educación >12 años	0,84	0,74-0,95

Variables de regresión logística: depresión (Goldberg), ansiedad (Goldberg), fumador (>4 cigarrillos/día), bebedor problemas, obesidad, hipertensión, diabetes, EPOC, *older* ≥ 50 años, menopausia, menopausia quirúrgica, VMS, HT, uso de anticonceptivos, uso de hipnóticos, pareja estable, educación (>12 años). SVM: síntomas vasomotores; THM: terapia hormonal de la menopausia; EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

podríamos plantear que en las mujeres menopáusicas los síntomas psicológicos, los vasomotores y los trastornos del sueño son entidades independientes, aunque interrelacionadas, ya que son gatilladas por una causa común: la declinación de los niveles de estradiol¹⁹. Los tres trastornos antes mencionados se han vinculado con los efectos del déficit de estrógenos en el sistema nervioso central. Así, los cambios de los niveles de estradiol provocan un aumento de la activación simpática, la cual actuando a través de receptores alfa-2 adrenérgicos centrales contribuye a la iniciación de los bochornos, posiblemente por un estrechamiento de la zona termoneutral en la mujer sintomática; entonces, los bochornos son desencadenados por pequeñas elevaciones en la temperatura corporal, actuando dentro de una zona de regulación térmica estrecha²⁰. El aumento del riesgo de depresión asociada a la menopausia postula que la depresión es

causada por efecto de las fluctuaciones de estradiol en el sistema neurotransmisor en las regiones del cerebro que regulan el ánimo²¹. La ansiedad se ha vinculado con cuatro sistemas de neurotransmisores que se alteran en la menopausia: ácido gamma amino-butírico, serotonina, noradrenalina y dopamina²². En relación con el insomnio, la dopamina y serotonina están relacionadas con la regulación del sueño²³. Los cambios relacionados con el estrógeno en la transmisión neuronal serotoninérgica incluyen cambios en el número de sitios de unión de transportadores de serotonina (SERT), lo que se ha citado como una posible causa de cambios en el sueño, ánimo y memoria que ocurren durante la transición menopáusica²⁴. Además, la depleción selectiva de serotonina en el cerebro, un neurotransmisor vinculado clásicamente con la depresión, se asocia a insomnio en animales de experimentación²⁵.

Dentro de los factores de riesgo de insomnio, en nuestros modelos de regresión logística, el alcoholismo aparece como un fuerte factor independiente. Cohn ya había señalado que, entre 57 alcohólicos en abstinencia, 52 tenían trastornos del sueño²⁶. Otro factor que aumenta el riesgo de trastornos del sueño en nuestro estudio fue el uso de hipnóticos; sin embargo, esta observación de una pobre respuesta a una terapia eficaz ha sido reportada en la literatura para THM y también para hipnóticos²⁷. La explicación es que las usuarias de un fármaco son las que presentan la mayor sintomatología y aunque la terapia mejore el síntoma, el uso irregular y/o las no adaptaciones de las dosis a las necesidades particulares de cada paciente, hacen que los síntomas persistan en una magnitud superior a la media. En relación con el uso de hipnóticos en insomnio, un estudio en mujeres peri y posmenopáusicas mostró que el uso de estos fármacos mejoraba los trastornos del sueño²⁸. La terapia hormonal, en esa investigación también mejoraba el insomnio, pero en nuestro estudio no lo hizo; una razón pudiera ser que las mujeres latinoamericanas tienen una alta prevalencia de bochornos, un factor de riesgo de insomnio, mientras que el estudio antes mencionado, se realizó en mujeres asiáticas que tienen menos bochornos²² y en los cuales la THM podría ser más efectiva sobre el sueño por ser menos sintomáticas. El análisis de regresión logística de nuestro estudio mostró también el alto impacto que tienen en el riesgo de trastornos del sueño la depresión y la ansiedad. Finalmente, confirmamos que la educación ejerce un rol protector contra el insomnio,

un hallazgo que también se observó en un estudio brasileño²⁹.

Clásicamente se ha descrito que la THM mejora la calidad del sueño, pero muy pocos estudios han aplicado instrumentos específicos para evaluar esta observación y la mayoría de ellos incluyen un bajo número de casos³⁰⁻³³. Es biológicamente plausible que la THM tenga un efecto positivo sobre el sueño, ya que los estrógenos modulan el sueño metabolizando norepinefrina, serotonina y acetilcolina, lo cual aumenta los ciclos de sueños REM. La progesterona estimula los receptores benzodiazepínicos, causando liberación de GABA, un neurotransmisor sedante que puede potencialmente facilitar el sueño³⁴. Contradiendo la aceptada mejoría del sueño con la THM, el estudio WHI señaló que la hormonoterapia no mejora significativamente los trastornos del sueño³⁵. Sin embargo, este estudio tiene un sesgo de selección en relación con el insomnio ya que las mujeres participantes tenían poca sintomatología climática y por ende probablemente tendrían menos trastornos del sueño. Más aún, el WHI mostró que en el grupo de mujeres de 50 a 54 años de edad con SVM al inicio del estudio, los estrógenos y progestinas mejoraban la calidad del sueño.

Podríamos concluir señalando que los trastornos del sueño son altamente prevalentes en mujeres de mediana edad y afectan su calidad de vida. El hipoestrogenismo es uno de los factores involucrados en el deterioro de la calidad del sueño que se observa en las mujeres climáticas. La THM podría contribuir a mejorar el insomnio en mujeres con síntomas menopáusicos.

Dolores musculoesqueléticos

La *International Association for the Study of Pain* declaró al año 2010 como el “año contra el dolor músculo-esquelético”, acción que refleja la relevancia que tiene este tipo de molestias en las poblaciones de los diferentes países del mundo. Esto no es sorprendente porque estos síntomas son altamente prevalente en la población general y constituyen un serio problema de salud pública que deteriora fuertemente la capacidad laboral y la calidad de vida de las personas³⁶, sobrecarga los sistemas de salud³⁷ y tiene un costo para las empresas³⁸. Compromete a alrededor del 10% de la población general, pero afecta mayoritariamente a mujeres a partir de la mediana edad³⁹. El estudio SWAN encuentra a este síntoma igual-

mente como el más frecuente de los síntomas menopáusicos, afectando a 54,3% de las mujeres de 40 a 55 años⁴⁰. En Tailandia también es el síntoma que tiene mayor prevalencia y afecta al 56,4% de las posmenopáusicas en el primer año de amenorrea⁴¹. Nosotros, en Latinoamérica lo hemos encontrado en 63% de las mujeres de 40 a 59 años (Tabla 1).

En un estudio cuyo objetivo era evaluar los factores de riesgo relacionados con los dolores musculoesqueléticos en mujeres de mediana edad encontramos que los síntomas vasomotores incrementaban fuertemente el riesgo de presentar este síntomas (Tabla 5)⁴². La asociación entre los síntomas vasomotores, un síntoma reconocido indiscutidamente como relacionado con el hipoestrogenismo⁴³ y el dolor podría sugerir que en la etiopatología

Tabla 5. Factores de riesgo para dolores musculoesqueléticos¹: Análisis de regresión logística

Factores de riesgo	Odds Ratio	95% IC
SVM severos ²	6,27	5,34-7,36
Historia de consulta psiquiátrica	1,95	1,62-2,34
Menopausia precoz	1,73	1,13-2,65
Posmenopausia	1,20	1,11-1,29
Edad ≥50 años	1,41	1,20-1,66
Uso de drogas psicotrópicas	1,39	1,11-1,74
Fumador actual	1,22	1,04-1,43
Educación ≤12 años	1,16	1,01-1,34
Vivir en altitud (>2.500 m)	0,83	0,72-0,95
Sexualmente activo	0,81	0,69-0,92
Uso de THM	0,76	0,63-0,92
Acceso a sistema privado de salud	0,75	0,65-0,85
Buena salud (autopercepción)	0,49	0,40-0,58

1: Score MRS11= 3or 4; 2: score MRS 1= 3 or 4. SVM, síntomas vasomotores; THM, terapia hormonal de la menopausia; OR, *odd ratios*; CI, intervalo de confianza. Variables no significativas: nuliparidad, pareja estable, menopausia quirúrgica, uso anticonceptivos, terapias alternativas, uso de DIU, asistir a iglesia, calor.

genia de ambos síntomas podrían subyacer trastornos metabólicos comunes. Además, se ha observado que la severidad de los dolores musculoesqueléticos se correlaciona con una mayor actividad simpática del sistema nervioso central⁴⁴. Coincidentemente, este mismo trastorno se ha postulado como un elemento central en la etiopatogenia de los síntomas vasomotores.

Cuando una mujer de mediana edad se queja de dolores musculoesqueléticos difusos, dolor o rigidez asociado con cansancio, ansiedad y poco sueño se plantea el diagnóstico de fibromialgia. En su etiopatogenia estarían involucrados trastornos de la neurotransmisión vinculados tanto a la percepción del dolor como a la modulación del ánimo, del sueño y de la cognición. Las evidencias acumuladas señalan que en la etiopatogenia de la fibromialgia estarían involucradas alteraciones en los sistemas de neurotransmisores, lo cual es interesante porque los principales síntomas de la fibromialgia están estrechamente relacionados con los neurotransmisores. Por ejemplo, la serotonina y la noradrenalina son importantes en las vías inhibitorias del dolor endógeno, la sustancia P es un neuropéptido importante para la nocicepción espinal, el glutamato juega un papel importante en la nocicepción, ya que tiene efectos excitatorios y sensibilizantes. Los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina bajos, contribuyen posiblemente a la disfunción de las vías descendentes y resultan en disminución de las vías de inhibición del dolor. Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores duales de la recaptación de serotonina/noradrenalina y la pregabalina son tratamientos que pueden ser efectivos para disminuir el dolor y la fatiga⁴⁵.

Si comparamos la fibromialgia con el climaterio veremos que ambos cuadros tienen una gran similitud tanto en los síntomas, como en su etiopatogenia y respuesta a tratamientos. Estos dos síndromes se observan en mujeres mayores de 40 años, en su etiopatogenia están involucrados cambios en los neurotransmisores y en el sistema autonómico, la sintomatología es casi idéntica y ambos síndromes responden a los estrógenos y parcialmente a los antidepresivos. Por lo tanto, parece razonable pensar que un porcentaje importante de los casos de fibromialgia son mujeres que presentan síntomas climatéricos, muchas de ellas en el período premenopáusico⁴⁶.

La relación del dolor con el estrógeno ya se sospecha al observarse que las mujeres tienen 2 a 6 veces mayor prevalencia de dolor crónico que los hombres. Filogenéticamente el estrógeno es la primera hormona que aparece en los seres vivos primitivos hace 500 millones de años, cumpliendo un rol en los sistemas homeostáticos que mantienen la integridad corporal, modulando señales intracelulares que originan respuestas motoras para evitar un daño (nocicepción)⁴⁷. En los humanos se observan receptores estrogénicos alfa en las neuronas de la asta dorsal de la médula espinal donde son esenciales también en la nocicepción, reduciendo la transmisión glutaminérgica e inhibiendo la percepción del dolor. Además, el estradiol aumenta la expresión del RNAm de opioides en médula espinal, bloqueando el dolor. Pero no sólo actúa en el circuito nociceptivo en la médula, sino que también actúa en las vías de transmisión hacia corteza, inhibiendo la sensación de dolor y a nivel del SNC actúa

en zonas vinculadas al dolor como el tálamo, corteza cingulada anterior e ínsula dorsal posterior⁴⁸.

Los efectos del estrógeno en las vías del dolor serían la causa del aumento de dolores musculoesqueléticos que se observa en las mujeres de mediana edad al declinar sus niveles durante la transición a la menopausia. Pero, otro hecho que reforzaría esta relación sería la disminución de los dolores con el uso de THM. El RCT más importante realizado hasta la fecha con THM, *The Women's Health Initiative*, un ensayo con 16.608 mujeres posmenopáusicas, edad promedio 63,3 años, randomizado a 0,625 mg estrógeno conjugado equino más 2,5 mg acetato de medroxyprogesterona o placebo. Los cambios en los síntomas y los efectos relacionados con el tratamiento fueron analizados al año en todas las participantes. Se observó que las mujeres asignadas a E+P reportaron alivio del dolor y de la rigidez articular y de dolores en general⁴⁹. Un RCT que usó raloxifeno, un SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), en pacientes con fibromialgia, mostró que este fármaco, que simula la acción del estrógeno, producía una tasa de respuesta significativamente mayor que el placebo en la mejoría del dolor y la fatiga, la reducción de puntos dolorosos, la alteración del sueño y la recuperación de las actividades habituales⁵⁰. Contrariamente, se ha descrito que 23% de las mujeres que usan inhibidores de la aromatasas (hipoestrogenismo) experimentan dolores musculoesqueléticos⁵¹. Finalmente, una última observación que sugiere un potencial efecto beneficioso de los

estrógenos es el incremento de los dolores musculoesqueléticos con la discontinuación de la terapia hormonal⁵².

Resumiendo, hay una prevalencia elevada de dolores musculoesqueléticos en las mujeres de edad media y existe un marcado paralelismo entre estos síntomas y variables relacionadas con el climaterio, especialmente los bochornos. Esta relación podría sugerir que en la etiopatogenia de los dolores musculoesqueléticos de las mujeres podría estar involucrado el hipoestrogenismo propio del climaterio. El rol de los estrógenos está relacionado con la modulación de las vías del dolor. La terapia hormonal de la menopausia se asocia a menor riesgo de presentar dolores osteomusculares. Se requieren estudios randomizados controlados que evalúen la eventual utilidad de la THM para el tratamiento de los dolores musculoesqueléticos en las mujeres de mediana edad.

Conclusiones

Los síntomas vasomotores no son los síntomas climatéricos más frecuentes. El insomnio y los dolores musculoesqueléticos son más prevalentes y pueden deteriorar significativamente la calidad de vida de mujeres de mediana edad. En su etiopatogenia están involucrados mecanismos neuronales, tanto a nivel periférico como central. La terapia hormonal de la menopausia es una de las alternativas que pueden plantearse para tratar estos síntomas, especialmente cuando la sintomatología climatérica es variada y severa.

Referencias

1. KRAVITZ HM, GANZ PA, BROMBERGER J, POWELL LH, SUTTON-TYRRELL K, MEYER PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003; 10: 19-28.
2. HAJAK G. Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2001; 251: 49-56.
3. LÉGER D, SCHEUERMAIER K, PHILIP P, PAILLARD M, GUILLEMINAULT C. SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med* 2001; 63: 49-55.
4. BLÜMEL JE, CANO A, MEZONES-HOLGUÍN E, BARÓN G, BENCOSME A, BENÍTEZ Z, ET AL. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012; 72: 359-66.
5. ARAKANE M, CASTILLO C, ROSERO MF, PE-ÚAFIEL R, PÉREZ-LÓPEZ FR, CHEDRAUI P. Factors relating to insomnia during the menopausal transition as evaluated by the Insomnia Severity Index. *Maturitas* 2011; 69: 157-61.
6. TERAUCHI M, OBAYASHI S, AKIYOSHI M, KATO K, MATSUSHIMA E, KUBOTA T. Insomnia in Japanese peri- and postmenopausal women. *Climacteric* 2010; 13: 479-86.
7. TIMUR S, SAHIN NH. Effects of sleep disturbance on the quality of life of Turkish menopausal women: a population-based study. *Maturitas* 2009; 64: 177-81.
8. YOUNG T, RABAGO D, ZGIERSKA A, AUSTIN D, LAUREL F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2003; 26: 667-72.
9. KALLEINEN N, POLO-KANTOLA P, HIMANEN SL, ALHOLA P, JOUTSEN A, URRILA AS, POLO O. Sleep and the menopause - do postmenopausal women experience worse sleep than premenopausal women? *Menopause Int* 2008; 14: 97-104.
10. SHIN C, LEE S, LEE T, SHIN K, YI H, KIMM K, Cho N. Prevalence of insomnia and its relationship to menopausal status in middle-aged Korean women. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 395-402.
11. SAVARD J, DAVIDSON JR, IVERS H, QUESNEL C, RIOUX D, Dupéré V, ET AL. The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 513-22.
12. OHAYON MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1262-8.
13. LEGER D, POURSAIN B. An international survey of insomnia: under-recognition and under-treatment of a polysymptomatic condition. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1785-92.
14. MELBY MK, LOCK M, KAUFERT P. Culture and symptom reporting at menopause. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 495-512.
15. JANSSON-FRÖJMARK M, LINDBLOM K. A bidirectional relationship between anxiety and depression, and insomnia? A prospective study in the general population. *J Psychosom Res* 2008; 64: 443-9.
16. BLÜMEL JE, CHEDRAUI P, BARON G, BELZARES E, BENCOSME A, CALLE A, ET AL; COLLABORATIVE GROUP FOR RESEARCH OF THE CLIMACTERIC IN LATIN AMERICA (REDLINC). A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause* 2011; 18: 778-85.
17. JOFFE H, SOARES CN, THURSTON RC, WHITE DP, COHEN LS, HALL JE. Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms. *Menopause* 2009; 16: 671-9.
18. ZERVAS IM, LAMBRINOUDAKI I, SPYROPOULOU AC, KOUNDI KL, VOUSSOURA E, TZAVARA C, ET AL. Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia. *Menopause* 2009; 16: 837-42.

19. BOUREY RE. Primary menopausal insomnia: definition, review, and practical approach. *Endocr Pract* 2011; 17: 122-31.
20. FREEDMAN RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B: 124-30.
21. FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIN H, NELSON DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375-82.
22. DURANT C, CHRISTMAS D, NUTT D. The pharmacology of anxiety. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 2: 303-30.
23. MONTI JM, JANTOS H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res* 2008; 172: 625-46.
24. KRAJNAK K, ROSEWELL KL, DUNCAN MJ, WISE PM. Aging, estradiol and time of day differentially affect serotonin transporter binding in the central nervous system of female rats. *Brain Res* 2003; 990: 87-94.
25. DELORME F, FROMENT JL, JOUVET M. Suppression of sleep with p-chloromethamphetamine and p-chlorophenylalanine. *C R Seances Soc Biol Fil* 1966; 160: 2347-51.
26. COHN TJ, FOSTER JH, PETERS TJ. Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. *Addict Biol* 2003; 8: 455-62.
27. ENGLERT S, LINDEN M. Differences in self-reported sleep complaints in elderly persons living in the community who do or do not take sleep medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 137-44.
28. TERAUCHI M, OBAYASHI S, AKIYOSHI M, KATO K, MATSUSHIMA E, KUBOTA T. Effects of oral estrogen and hypnotics on Japanese Rio Preto, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 764-8.
30. MONTPLAISIR J, LORRAIN J, DENESLE R, PETIT D. Sleep in menopause; Differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001; 8: 10-6.
31. POLO-KANTOLA P, EKKOLA R, IRJALA R, PULLINEN S, VIRTANEN I, POLO O. Effects of short-Term Transdermal Estrogen replacement Therapy on Sleep: a randomized double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 1999; 71: 873-80.
32. SCHARF MB, MCDANNOLD MD, STONER R, ZARETSKY N, BERKOWITZ DV. Effects of Estrogen Replacement Therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women : a pilot study. *Clinical therapeutics* 1997; 19: 304-11.
33. PURDIE DW, EMPSON JA, CRICHTON C, McDONALD L. Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 102: 735-9.
34. TAL JZ, SUH SA, DOWDLE CL, NOWAKOWSKI S. Treatment of Insomnia, Insomnia Symptoms, and Obstructive Sleep Apnea During and After Menopause: Therapeutic Approaches. *Curr Psychiatry Rev* 2015; 11: 63-83.
35. HAYS J, OCKENE JK, BRUNNER RL, KOTCHEN JM, MANSON JE, PATTERSON RE, ET AL; WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839-54.
36. STUBBS B, SCHOFIELD P, PATCHAY S. Menopausal and postmenopausal women with sleep disturbance. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:

- 741-9.
29. MARCHI NS, REIMÃO R, TOGNOLA WA, CORDEIRO JA. Analysis of the prevalence of insomnia in the adult population of São José do
- bility Limitations and Fall-Related Factors Contribute to the Reduced Health-Related Quality of Life in Older Adults With Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Pract* 2016; 16(1): 80-9.
37. MÄNTYSELKÄ PT, KUMPUSALO EA, AHONEN RS, TAKALA JK. Direct and indirect costs of managing patients with musculoskeletal pain-

- challenge for health care. *Eur J Pain* 2002; 6: 141-8.
38. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003; 290: 2443-54.
 39. GRAN JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 547-61.
 40. AVIS NE, STELLATO R, CRAWFORD S, BROMBERGER J, GANZ P, CAIN V, KAGAWA-SINGER M. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001; 52: 345-56.
 41. SUEBLINVONG T, TAECHAKRAICHANA N, PHU-
PONG V. Prevalence of climacteric symptoms according to years after menopause. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 1681-91.
 42. BLÜMEL JE, CHEDRAUI P, BARON G, BELZARES E, BENCOSME A, CALLE A, ET AL. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas* 2013; 75: 94-100.
 43. NIH State of the Science Conference. Statement on management of menopause related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements* 2005; 22: 1-38.
 44. LERMA C, MARTINEZ A, RUIZ N, VARGAS A, INFANTE O, MARTINEZ-LAVIN M. Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Res Ther* 201; 13(6): R185.
 45. BECKER S, SCHWEINHARDT P. Dysfunctional neurotransmitter systems in fibromyalgia, their role in central stress circuitry and pharmacological actions on these systems. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 741-6.
 46. BLÜMEL JE, PALACIOS S, LEGORRETA D, VALLLEJO MS, SARRA S. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? *Maturitas* 2012; 73: 87-93.
 47. LANGE IG. Evolution of oestrogen functions in vertebrates. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83: 219-26.
 48. AMANDUSSON Å, BLOMQVIST A. Estrogenic influences in pain processing. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 329-49.
 49. WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progesterin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 1063-73.
 50. SADREDDINI S, MOLAEFARD M, NOSHAD H, ARDALAN M, ASADI A. Efficacy of Raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 350-5.
 51. PARK JY, LEE SK, BAE SY, KIM J, KIM MK, KIL WH, ET AL. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: incidence and associated factors. *J Korean Surg Soc* 2013; 85: 205-11.
 52. KAHN MF. Does hormone replacement therapy discontinuation cause musculoskeletal pain? *Joint Bone Spine* 2006; 73: 488-9.

Indicaciones y contraindicaciones de la terapia hormonal en la menopausia (THM)

Dr. Isidoro Navarrete Arriagada, Dra. Carla Reyes Burdach

Introducción

Se define menopausia como el término de las menstruaciones debido al cese de la función ovárica y al climaterio, también denominado perimenopausia, al periodo que antecede a la menopausia. Ambos son parte del proceso normal de envejecimiento de la mujer y se asocian a síntomas característicos que se denominan como “síndrome climatérico”.

En este periodo las mujeres verán afectada su salud, por la presencia de sintomatología climatérica que deteriora su calidad de vida y por la aparición de enfermedades crónicas que afectan sus expectativas de vida.

El estrógeno principalmente el estradiol es la hormona femenina por excelencia. En esta etapa de la mujer se produce una caída en los niveles de estrógeno secundaria a reducción brusca de la reserva ovárica, generando un estado de hipoestrogenismo que ocasiona múltiples efectos secundarios y afectan a prácticamente todos los órganos, ya que los receptores de estrógenos están presentes en casi todos los sistemas del organismo.

Es por esto que el principal tratamiento de los síntomas climatéricos y de la me-

nopausia se basan en la reposición hormonal o terapia hormonal. Esta ha pasado desde ser cuestionada hace décadas por artículos que describieron riesgo cardiovascular principalmente a ser hoy una herramienta eficaz en la prevención primaria, osteoporosis y para la mejoría de síntomas vasomotores y genitourinarios.

La menopausia se presenta en promedio a los 50 años de edad y cuando se presenta antes de los 40 años se denomina menopausia precoz o falla ovárica prematura. Hay que considerar que las expectativas de vida de la mujer hoy superan los 90 años. Por tanto gran parte de la vida de la mujer serán bajo el estado de la menopausia. En este capítulo evaluaremos los principales hitos de la THM (Terapia Hormonal de la Menopausia).

Indicaciones de THM

Lo más importante en los últimos años ha sido la elección adecuada de la paciente a tratar con terapia hormonal y buscar, principalmente, la presencia de contraindicaciones de THM y el tipo de terapia adecuada para la paciente.

Para ello se requiere una evaluación completa. Debemos evaluar desde el punto de vista clínico, con una anamnesis completa, podemos conocer sus temores a la terapia y educar, y conocer el concepto que tiene sobre esta etapa de la vida para darle una terapia individualizada de acuerdo a sus necesidades.

Para indicar THM se debe:

- a. Determinar el grado de hipostrogenismo: perimenopausia vs menopausia, tiempo de ausencia de menstruación, severidad de los síntomas a través de la escala de MRS (*Menopause Rating Scale*) (Figura 1).
- b. Presencia de comorbilidades: determinar si hay hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, etc. Buscar contraindicaciones relativas o totales al uso de THM.

- c. Antecedente de cáncer de mama personal y familiar.
- d. Control riesgo cardiovascular:
 - 1. Síndrome metabólico,
 - 2. Riesgo trombótico.
- f. Definir presencia o ausencia de útero, riesgo de embarazo, presencia de pareja sexual.

El estado de hipostrogenismo durante el periodo de la posmenopausia y la mayor longevidad de la mujer, nos permite ver el impacto del déficit hormonal prolongado en la salud de la mujer.

La decisión de tratar y cómo iniciar un tratamiento hormonal de la mujer menopaúsica, se debe basar en su historia médica personal, su historia familiar, su sintomatología

¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad? Marque solamente una casilla en cada uno de los 11 grupos de síntomas		No siente molestia  0	Siente molestia leve  1	Siente molestia moderada  2	Siente molestia importante  3	Siente demasiada molestia  4
1	Bochornos, sudoración, calores.					
2	Molestias al corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión al pecho).					
3	Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones, dolores reumáticos).					
4	Dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco).					
5	Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste a punto de llorar, sin ganas de vivir).					
6	Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa, sentirse intolerante).					
7	Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta, tendencia al pánico).					
8	Cansancio físico y mental (trinde menos, se cansa fácil, olvidos frecuentes, mala memoria, le cuesta concentrarse).					
9	Problemas sexuales (menos ganas de sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales, menor satisfacción sexual).					
10	Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia al orinar, se le escapa la orina).					
11	Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en los genitales, malestar o dolor con las relaciones sexuales).					

Somático (1 al 4)	Psicológico (5 al 8)	Urogenital (9 al 11)	Total
Uso del profesional <input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>

Figura 1.

actual y el deseo de la paciente en relación a su futura calidad de vida. El hipoestrogenismo se verá incrementado con el correr de los años, de ahí la importancia del uso de THM y ofrecer su uso lo más precozmente posible. La idea es generar un estado de transición entre los estrógenos y los aportados en la terapia, ya que de este modo se observan mayores beneficios a nivel cardiovascular, cognitivo y también en piel y otros tejidos. La mejor indicación es iniciar antes de los 60 años de edad o al menos durante los primeros 10 años de inicio de la menopausia para no incrementar los riesgos cardiovasculares entre otros y poder obtener los beneficios de la TH.

Es muy importante evaluar clínicamente para descartar enfermedades crónicas que puedan aumentar el riesgo del uso de TH como HTA o DM no tratadas, tabaquismo u obesidad, si bien no son contraindicaciones absolutas de THM, sí aumentan el riesgo CV, la paciente debe ser informada y ser fomentada a cambiar su estilo de vida. En Chile tanto la hipertensión, como la diabetes están en el

programa AUGE, lo cual es de gran ayuda a las pacientes pues permite un tratamiento y control adecuado. La dislipidemia en que hay un gran componente hereditario, basta realizar perfil lipídico. Su manejo en general es fácil y permite disminuir en forma considerable la aterosclerosis y el daño vascular y microvascular que esta enfermedad genera. La atorvastatina y rosuvastatina, y buenos hábitos alimentarios son vitales para disminuir esta patología.

En relación al riesgo de cáncer mamario, cuando se va a indicar THM, hay que evaluar los antecedentes mamarios personales y familiares. Así podemos ver en la Tabla 1 evaluación y categorización del riesgo de cáncer de mama. Consenso Internacional, Schwartz 2007, que etapifica la población general en riesgo categoría 1, riesgo categoría 2, riesgo moderado, riesgo categoría 3, alto riesgo, riesgo categoría 4, muy alto riesgo.

Es importante el riesgo endometrial. Los antecedentes clínicos tales como obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOP), nuli-

Tabla 1.

Categoría riesgo	Factores de riesgo
Población general	<0,5% a los 30 años
Categoría 1	2% a los 30 años 7% a los 70 años
Riesgo moderado	1 o más factores de riesgo MENORES
Categoría 2	60 años, historia familiar (>60 años) menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, sobrepeso después de la menopausia, ingesta crónica de alcohol.
Alto riesgo <20% riesgo	2 o más familiares primer grado <50 años, con cáncer de mama sin mutación demostrada.
Categoría 3	Lesiones precursoras mamas densas.
Muy alto riesgo >20% riesgo	Portadoras de mutación BRCA u otro Gen
Categoría 4	Radioterapia del manto antes de los 30 años.

paridad están asociados a patología endometrial. Estudios con ultrasonido u otras técnicas de imágenes, nos permite evaluar patologías del endometrio. Estos factores implican el uso de progestinas con mayor capacidad de atrofiar endometrio o uso de basedoxifexo o uso complementario a estrógenos de DIU liberadores de LNG. Los estados de hiperestrogenismo pueden estar asociados a riesgos de patología mamaria y endometrial.

El concepto de riesgo cardiovascular es más resolutivo, cuando se aplica la definición del síndrome metabólico. Según los criterios ATP-III, permite definir objetivos de tratamiento y seleccionar a las personas con mayor riesgo. Toda persona que reúne 3 o más de los criterios de síndrome metabólico, según ATP-III son prediabéticos. Los puntos de corte para mujeres en cada uno de los cinco parámetros son¹:

- Obesidad abdominal: circunferencia de cintura ≥ 88 cm.
- Presión arterial: $\geq 130/85$ mm Hg.
- Hiperglicemia: glicemia en ayuno ≥ 100 mg/dL.
- Colesterol HDL bajo: < 50 mg/dL.
- Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL.

Otro factor a considerar es el riesgo tromboembólico de las pacientes. De acuerdo a la Tabla 2, tener presente que una trombofilia es una contraindicación total y absoluta al uso de THM. El tener más de 3 puntos de la siguiente tabla indica riesgo elevado de trombosis y no debería recomendarse el uso de TH o evaluar riesgo/beneficio²¹.

Siempre es necesario solicitar exámenes previo al inicio de THM como mamografía, densitometría ósea según riesgo, y exámenes químicos: perfil lipídico, perfil tiroideo, PAP (oportunidad), estradiol, FSH según sea el caso.

Tabla 2.

Deben identificarse los factores de riesgo de tromboembolismo antes de prescribir THM		
Adquiridos	Hereditarios	Desconocidos
Edad >40	Deficiencia ATIII	Hiperhomocisteinemia
Trombosis previa	Deficiencia proteína C	Resistencia a proteína C activada
Immobilización	Deficiencia proteína S	Aumento de factores VIII + vWF
Cirugía mayor	Factor V Leiden	
Cirugía ortopédica	Protrombina 20210a	
Neoplasias	Disfibrinogenemia	
AC combinados	Grupo sanguíneo No-O	
TRM		
Embarazo/puerperio		
S antifosfolípidos		
T mieloproliferativos		
Policitemia		
Tabaco		

Principales indicaciones de terapia de reemplazo hormonal

Después de los resultados del WHI (*Women's Health Initiative*)² el año 2002 y 2004 y consensos de diferentes sociedades científicas, se recomienda iniciar THM en toda mujer sintomática que esté deteriorada su calidad de vida.

El tratamiento de la sintomatología vasomotora es la principal indicación de terapia, también las molestias urogenitales, relacionadas con atrofia y disminución de la libido. Los beneficios superan los riesgos, en mujeres sintomáticas sanas menores de 60 años con menos de 10 años desde la fecha de la menopausia.

El uso de THM en dosis habituales, ha demostrado prevenir la pérdida de masa ósea y disminuir las fracturas osteoporóticas.

Otra indicación es la insuficiencia ovárica prematura, para mejorar la calidad de vida, la salud ósea y cardiovascular. Debe indicarse en lo posible a toda mujer con menopausia precoz.

Prevención de enfermedad cardiovascular primaria. Hay consenso que el uso de THM al inicio de la menopausia tiene un efecto positivo sobre los factores de riesgo cardiovascular y también morbimortalidad.

El manejo de la atrofia urogenital constituye una indicación muy necesaria. Para evitar un exceso de dosis, es posible combinar dosis sistémicas de estrógenos más reducidas con óvulos o cremas de estrógenos por vía vaginal.

Son indicaciones de la terapia hormonal:

- Tratamiento de la falla ovárica precoz o menopausia precoz.

- Tratamiento del síndrome vasomotor.
- Tratamiento del síndrome genitourinario.
- Alivio de desórdenes del sueño e insomnio.
- Tratamiento de los trastornos del ánimo o depresión.
- Tratamiento de disfunción sexual o alteración de libido.
- Alivio de dolor o alteraciones en articulaciones y pérdida de masa muscular.
- Prevención de fracturas y de osteoporosis.
- Prevención de atrofia presente en epitelios, tejidos conectivos, discos intervertebrales y piel.
- Tratamiento de alteraciones de la calidad de vida evaluadas en escala de MRS.

La prevención de enfermedad cardiovascular y la prevención de Alzheimer y Parkinson no son indicaciones por sí solas de uso de THM si no más bien beneficios de su uso. Estos beneficios se logran si el comienzo de la THM es en menores de 60 años o lo más precozmente posible.

En las siguientes condiciones, se puede indicar THM y no constituyen contraindicación para su uso³.

- Mioma uterino asintomático.
- Hipertensión arterial compensada y sin daño de parénquima.
- Diabetes mellitus compensada.
- Antecedente de cirugía vascular venosa superficial.
- Antecedente de sólo una trombosis venosa superficial.
- Obesidad con IMC menor de 40 sin comorbilidad.
- Riesgo cardiovascular moderado o síndrome metabólico ATP-III <3 puntos.

- Alteración de flujo rojo en perimenopáusica.
- Osteopenia u osteoporosis sin contraindicación de TRH.
- Antecedente de epilepsia sin tratamiento actual.
- Trastornos de ansiedad.
- Depresión.

Beneficios probados de la THM (WHI)

- Es el tratamiento más eficaz para la sintomatología climatérica.
- Disminuye fracturas.
- Regresión de calcificaciones coronarias en subestudio auxiliar del WHI, en grupo de mujeres entre 50 y 59 años la evidencia de aterosclerosis subclínica, fue menor en las mujeres que recibieron solo estrógenos, que el grupo placebo. Mediante tomografía axial computarizada de arterias coronarias se demuestra esta regresión de calcificaciones⁴.
- Disminución de incidencia de cáncer de colon.
- Disminución de incidencia de diabetes (20%).

Otros efectos beneficiosos de la THM no considerados en el WHI

- Mejor calidad de piel y mucosas. Como barrera y calidad de la cicatrización.
- Disminución de atrofas de diversos tejidos.
- Calidad de lacrimia y secreciones exocrinas.
- Es mejor su vida sexual.
- Disminución de trastornos depresivos.
- Protección contra Alzheimer a largo plazo.
- Protección contra enfermedad de Parkinson y mejor respuesta a tratamiento.
- Conservación del balance postural.

Contraindicaciones absolutas y relativas de la THM

- Sangrado uterino sin diagnóstico.
- Cáncer de endometrio activo.
- Cáncer de mama presente o pasado.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Hepatopatía aguda.

Contraindicaciones relativas para THM

1. Antecedente de tromboembolismo.
2. Lupus eritematoso.
3. Porfiria.
4. Hiperplasia endometrial no tratada.
5. Cáncer de endometrio tratado.
6. Enfermedad coronaria previa.
7. Demencia.
8. Antecedentes personales de enfermedad tromboembólica venosa.
9. Otoesclerosis.
10. Hipersensibilidad a componentes del fármaco de TRH.

Es importante comentar algunas de estas contraindicaciones.

Sangrado uterino anormal

El sangrado uterino anormal es un problema frecuente en ginecología, puede deberse a patología orgánica o funcional. Las patologías orgánicas más frecuente son: pólipo endometrial, mioma submucoso, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. Se ha demostrado que en mujeres posmenopáusicas que presentan sangrado uterino anormal, el 10% tendrán un cáncer de endometrio.

Se recomienda efectuar una biopsia endometrial en toda mujer posmenopáusica con sangrado uterino anormal y grosor endometrial ecográfico >5 mm.

En mujeres posmenopáusicas asintomáticas se ha sugerido efectuar biopsia endometrial si se detecta un endometrio >9 mm⁶.

El cáncer de endometrio ha aumentado su incidencia en las últimas décadas, siendo actualmente el primer cáncer de origen ginecológico en los países desarrollados. En Chile, su prevalencia es de 1,2 por 100.000 mujeres.

La sospecha de cáncer de endometrio, se basa en la presencia de factores de riesgo, la clínica (sangrado uterino anormal) y el aumento del grosor endometrial a la ecografía. Los factores de riesgo, destacan: altos niveles de estrógenos (ciclos anovulatorios y uso de estrógenos exógenos), la obesidad y la nuliparidad⁷.

La terapia estrogénica sin oposición en mujeres con útero induce una estimulación endometrial con riesgo de generar engrosamiento endometrial, hiperplasia y cáncer. El uso de terapia de estrógeno asociado a progesterina en forma secuencial o continua es la indicación en estos casos. Sin embargo, se describe que la terapia continua reduce los carcinomas endometriales, pero el uso de terapia secuencial tras periodos de 3 a 5 años, puede verse asociado a un aumento leve de cáncer.

Los dispositivos liberadores de levonorgestrel también son una alternativa para el control endometrial y que permiten ser complementados al uso de terapia transdérmica de estrógenos en bajas dosis en estos casos. Los SERM como basedoxifeno también son una alternativa para mujeres con útero y sobre todo con endometriosis.

THM posterior a cáncer de mama

Estudios randomizados en pacientes que presentaron cáncer de mama mostraron un aumento de recurrencia de cáncer de mama en relación al placebo.

- HABITS Trial: Aumento del riesgo de recurrencia después de la terapia de reemplazo hormonal en sobrevivientes de cáncer de mama⁸.
- *Stockholm Trial*⁹ *Menopausal Hormone Therapy After Breast Cancer: The Stockholm Randomized Trial* Eva von Schoultz, Lars E. Rutqvist on Behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group⁹.
- *Liberate Trial*¹⁰ es un estudio clínico de selección de pacientes al azar, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de tibolona (Livial[®]) cuando es usada para el alivio de síntomas menopáusicos en pacientes con antecedente de cáncer de mama¹⁰.

La evidencia actual no recomienda uso de TERAPIA DE REPOSICIÓN HORMONAL en mujeres que han sido tratadas de cáncer de mama.

Tromboembolismo venoso

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos serios vinculados a la THM aumenta con la edad (aunque mínimo en mujeres de bajo riesgo de hasta 60 años), y también positivamente asociado con obesidad y trombofilia.

Los estrógenos transdérmicos pueden evitar el riesgo asociado con el uso de THM

oral evitando el primer paso de metabolismo hepático. El impacto en el riesgo de un evento tromboembólico puede también verse afectado por el tipo de progestágeno.

Hepatopatía aguda

Se define como una inflamación aguda del hígado por cualquier noxa patológica que genere elevación de enzimas hepáticas, principalmente GOT presente en hígado, músculo estriado, intestino, riñón, páncreas y eritrocitos, o GPT limitadas solo al hígado.

Etiología: virus hepatotropos, virus de afcción sistémica (Epstein Barr, rubeola, citomegalovirus) bacterias y parásitos, medicamentos, toxinas naturales y venenos. En el curso de enfermedades de otros órganos tales, enfermedad celiaca, sida, enfermedades autoinmunes, reumáticas, fibrosis quística.

Dado la metabolización de la mayoría de las hormonas es hepática, una falla hepática sería una contraindicación a su uso.

Menopausia y lupus

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica potencialmente grave. Su etiopatogenia permanece desconocida a pesar de los continuos avances realizados. Se plantea que los estrógenos juegan un rol promotor o facilitador en el desarrollo de la enfermedad¹¹.

El Proyecto SELINA¹²: ensayo clínico aleatorizado que compara THM y placebo. No se observó aumento de reagudizaciones graves del LES, sí un moderado aumento de las reagudizaciones leves y moderadas. Ensayo clínico (THM vs placebo) realizado en

México y estudio cohorte LUMINA¹³ (cohorte metacéntrica con seguimiento prospectivo de más de 14 años) no encontró cambios en el grado de actividad clínica de lupus y sin cambios también en la frecuencia de reagudizaciones clínicas. (Sesgo: se excluyeron pacientes con riesgo trombótico elevado).

Porfiria

Las porfirias son un grupo de trastornos hereditarios raros. Una parte importante de la hemoglobina, llamada hemo, no se produce apropiadamente. El hemo también se encuentra en la mioglobina, una proteína que está en ciertos músculos. Normalmente, el cuerpo produce hemo en un proceso de múltiples pasos y las porfirinas se producen durante varios pasos de este proceso. Las personas con porfiria tienen una deficiencia de ciertas enzimas necesarias para este proceso. Esto provoca que se acumulen cantidades anormales de porfirinas o químicos conexos en el cuerpo.

Existen muchas formas diferentes de porfiria y el tipo más común es la porfiria cutánea tardía (PCT). Drogas, infección, alcohol y hormonas como los estrógenos pueden desencadenar ataques de ciertos tipos de porfiria.

La porfiria es hereditaria. Esto significa que el trastorno se transmite a través de las familias.

Riesgo cardiovascular

El riesgo de tromboembolismo venoso es dependiente de la edad y del IMC de la paciente. El riesgo es mínimo en menores de

60 años. De aquí la insistencia en el inicio precoz de la TH. El mayor riesgo de tromboembolismo es durante el primer año de uso de la terapia al igual que con la terapia anticonceptiva. La asociación de ECE y BZA no ha mostrado aumentos de riesgo. La historia de trombofilia familiar o personal es una contraindicación formal al uso de cualquier terapia hormonal, no así un evento fortuito corregido y prevenible. En estas pacientes con evento de causa no permanente es factible evaluar riesgo/beneficio y considerar el uso de transdérmicos, ya que se considera una vía más segura. Tampoco se ha observado un aumento de AVE en mujeres sanas que inician TH precozmente según la definición de ser menor de 60 años o dentro de los primeros 10 años del diagnóstico de menopausia¹⁶.

Siempre tener presente el tipo de progestina a usar. El estudio WHI evaluó los riesgos y beneficios de los estrógenos y progesterona combinada en mujeres menopáusicas sanas y demostró un aumento significativo de enfermedad coronaria y riesgo de cáncer mamario invasivo después de 5,2 años de seguimiento. El estudio PEPI y el estudio HERS demostró que el uso de estrógenos solos o asociados a acetato de medroxiprogesterona no hubo diferencias con el grupo control¹⁷.

Por tanto, lo más importante es el inicio precoz de la TH, la elección adecuada de la paciente y la elección adecuada del tipo y dosis de la terapia. A mayor edad intentar usar menor dosis.

Pacientes con patologías basales como HTA y DM deben estar tratadas y bien compensadas. El complementar la TH con cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio) es fundamental para una mejor sobrevida.

Terapias hormonales en la menopausia

Considerar que el objetivo de la terapia hormonal es la reposición estrogénica. En mujeres histerectomizadas ésta es realizada sin oposición de una progestina. Tener presente si la paciente es ooforectomizada o no ya que esto puede ver agravada su sintomatología y requerir dosis más elevadas de estrógenos.

En mujeres con útero debe ir el estrógeno asociado siempre a una progestina y considerar la necesidad de un efecto anticonceptivo adicional sobre todo en climaterio. Tener presente también el deseo de tener o no menstruación de la paciente.

Las terapias disponibles son:

- Estrógenos.
- Estrógenos + progesterona micronizada o progestinas.
- Tibolona.
- Moduladores selectivos del receptor de estrógeno + estrógenos conjugados.
- Andrógenos.
- Terapia de atrofia vaginal.
- Terapia no HORMONAL para el manejo de síntomas vasomotores.

Principales estrógenos

Los estrógenos se pueden utilizar por vía oral, transdérmica, intramuscular y vaginal. Mayor experiencia por vía oral, absorbido en el tracto gastrointestinal, presenta un primer paso hepático, se logra una alta concentración en el hígado, se estimula la síntesis de variadas proteínas, destaca el aumento de SHBG, TBG, CBG, angiotensinógeno, algunos

factores de coagulación y de las partículas de VLDL que contienen triglicéridos.

Este primer paso hepático tiene un efecto favorable sobre el perfil lipídico, pues disminuye el colesterol total y las LDL, aumenta la síntesis de colesterol HDL

Tiene el inconveniente que incrementa los triglicéridos y la proteína C reactiva¹⁴.

Estrógenos conjugados equinos

Estos estrógenos son con los que se tiene mayor experiencia mundial. Existen presentaciones de 1,25 mg, 0,625 mg, 0,3 mg y 0,45 mg y también asociado a bazedoxifeno 20 mg. Se obtiene de la orina de yeguas preñadas, y están constituidos por lo menos diez estrógenos biológicamente activos.

Estradiol

El uso de estradiol (E2) y de su derivado, valerato de estradiol por vía oral, también han sido usados ampliamente. Al ser ingerido por vía oral el E2, es absorbido y metabolizado en el hígado, lo que produce una alta concentración de estrona (E1) aproximadamente dos tercios y un tercio permanece como estradiol. Su nivel plasmático no revela el nivel real de actividad, las dosis utilizadas son 2 mg, 1 mg, 0,5 mg.

El uso de estradiol por vía transdérmica, aumenta progresivamente. La vía transdérmica, es más fisiológica evita el primer paso hepático y no afecta la síntesis de factores de coagulación, lo que se traduce en un riesgo de tromboembolismo menor que el asociado a la vía oral. Existen preparados transdérmicos en geles de uso diario o parches bisemanal o

semanal, las dosis diarias son de 0,25, 0,50, 0,75 y 1 mg. Diez por ciento de la dosis aplicada es absorbida y forma un depósito transitorio subcutáneo, lo que permite una difusión sistémica lenta, efectuada esencialmente por vía linfática. Se obtiene una concentración plasmática máxima, luego de una dosis única, aproximadamente después de 12 horas y luego se estabiliza. Como es una hormona natural, el estradiol es metabolizado como tal y es eliminado por vía urinaria y fecal. La biodisponibilidad del estradiol gel es 32%-50% comparada con la administración por vía oral; 2,5 g de gel entregan aproximadamente 1,50 mg de estradiol. Hoy disponemos además de estradiol en pulverizaciones que liberan 90 microlitros de solución transdérmica equivalentes de 1,53 mg de estradiol transdérmico.

Vía intravaginal. La dosis de 10 microgramos es preferible para disminuir el potencial estímulo endometrial.

- Estrona (E1), es el estrógeno predominante durante los años posreproductivos, surge por la aromatización de los andrógenos.
- Estriol (E3). Estrógeno natural de la mujer, corresponde a un producto del catabolismo de estrona, se considera un estrógeno débil. El estriol es efectivo en el tratamiento de los síntomas urogenitales, dada la alta concentración de receptores de estrógenos, en el aparato genital. Dado a su escaso efecto sistémico, se prefiere uso por vía vaginal. Se usa para prevención y tratamiento de la atrofia urogenital. Los óvulos son de 0,5 mg. Se recomienda 1 óvulo diario durante las primeras semanas y luego 1 óvulo 2 veces por semana.
- Estetrol (E4), es un estrógeno natural,

que se produce en el hígado fetal. Una característica es que no incrementa la síntesis de proteínas hepáticas, incluida la SHBG, aunque se administre por vía oral. El estetrol tiene un efecto estrogénico agonista en la vagina, útero, hueso, sistema nervioso central y vasos sanguíneos, y presenta un efecto antagonista de estrógeno en el tejido mamario.

Siempre intentar utilizar la menor dosis posible. Tener presente el inicio lo más precozmente posible y a mayor edad o mayor factor de riesgo usar la menor dosis posible. Las dosis se dividen como lo muestra la Tabla 3¹⁹.

La mayoría de las pacientes logra un control de los síntomas vasomotores.

- Disminución de la estimulación endometrial.
- Menor volumen de sangrado y mayores tasas de amenorrea.
- Requiere menores dosis de progestágenos.
- Presencia de menor incidencia de mastalgia.
- Menor densidad mamaria a nivel de imágenes.
- Menor incremento de factores de coagulación.

- Menor tasa de efectos adversos como náuseas, cefalea y cambios de ánimo.

Tibolona. La dosis comercial es de 2,5 mg en la actualidad.

Aproximadamente el 90% de las pacientes se mantienen en amenorrea y con endometrios inactivos. Se puede reducir la dosis a 1,25 mg. La tibolona es un esteroide sintético con gran eficacia en el tratamiento de los síntomas vasomotores y en la atrofia urogenital. Ha demostrado ser eficaz al igual que la terapia estrogénica en aumentar la densidad mineral ósea en cuello femoral y columna y en disminuir el riesgo de fractura vertebral y no vertebral (estudio LIFT). Disminuyó el riesgo de cáncer de mama invasivo y de colon. Sin embargo, se describe un aumento de tasas de recurrencia de cáncer de mama en mujeres con cáncer mamario previo. También se describe aumento de AVE en mujeres mayores de 60 años. No hay evidencia que indique que tibolona aumente otros eventos adversos a largo plazo diferentes al resto de la TH.

Presenta menor nivel de atrofia endometrial, por lo que su uso debe ser utilizado en mujeres que ya llevan 1 año de amenorrea, para evitar alteraciones de flujos rojos incó-

Tabla 3.

Dosis	Estradiol oral (mg)	Estrógeno conjugado oral (mg)	Estradiol gel transdérmico (mg)	Estradiol parche (µg)	Tibolona (mg)
Estándar	2	0,625	1,5	50	2,5
Baja	1	0,45	1	25	1,25
Ultra-baja	0,5	0,30	0,75	12,5	0,625

modas para la paciente. Tiene muy buen efecto en líbido y atrofia urogenital y por tanto en sexualidad y síntomas vasomotores.

Bazedoxifeno más estrógenos conjugados. La combinación BZ20 mg/EC 0,45 mg, ha demostrado eficacia en sintomatología vasomotora, con índices de amenorrea y densidad mamaria similar al placebo. Sus efectos vasculares; como eventos tromboembólicos son infrecuentes, con un número de eventos menor a 1/1.000 pacientes. Es una alternativa para mujeres sintomáticas con útero. También son una alternativa en mujeres climatéricas con endometriosis para manejo del dolor y control de su patología basal además²⁰.

Progestinas. Las progestinas deben ser administradas en pacientes con útero. Estas pueden administrarse vía transdérmica, vía oral o vía intrauterina (mirena) acompañando el uso tópico de estrógenos¹⁸.

- Levonorgestrel 10 mcg de liberación por día (parches que liberen estradiol 50 mcg/día).
- Noretisterona 250 mcg de liberación por día (parches que liberen estradiol 50 mcg/día).
- Progesterona oleosa inyectable 50 mg (efecto 14 días).
- Levonorgestrel 20 ug liberador en 24 hrs., endoceptivo (DIU medicado) (Mirena).
- Progesterona micronizada de 100 y 200 mg en esquemas continuos o discontinuos.
- Dihidrogesterona de 5 mg día en esquema continuo o discontinuo.

Control y manejo de THM

El climaterio requiere control con frecuencia de al menos una vez por año, con los siguientes objetivos:

- Valorar la calidad de vida.
- Detectar los problemas predominantes.
- Detectar aparición de eventuales contraindicaciones de THM.
- Evaluar el cumplimiento y la eficacia de las diversas medidas de tratamiento.
- Evaluar condiciones de comorbilidad, cumplimiento y eficacia de sus medidas de tratamiento.
- Decidir continuar con THM o realizar ajustes de tratamiento.

Una terapia hormonal será suspendida si se presenta cualquiera de las siguientes situaciones:

- Alteración de flujo rojo, flujo no esperado o anómalo.
- Aparición de efectos secundarios: mastodinia, cefalea, mucorrea, etc.
- Aparición de un cáncer hormono sensible.
- Aparición de una trombosis venosa profunda en cualquier localización.
- Aparición de un evento vascular arterial.
- Los riesgos en el caso individual superan a los beneficios.

En pacientes con contraindicación a TH, la sintomatología vasomotora puede ser manejada con otras terapias a considerar según sea el caso y gravedad o patologías de la paciente, los inhibidores de la recaptación de serotonina sirven para el alivio de bochornos en casos asociados de depresión mayor. Los

antidepresivos duales (ISRSN) tienen gran efectividad en síntomas vasomotores, la gabapentina también ha sido estudiada para esto.

Para los síntomas genitourinarios los geles y lubricantes y el ospemifen también son una alternativa y serán evaluados en otro capítulo. En cuanto a los fitoestrógenos la literatura muestra resultados inconsistentes sin diferencias con el placebo.

Conclusiones

La mujer menopáusica debe tener un manejo integral. THM es recomendada para el tratamiento de los síntomas climatéricos y menopáusicos evaluados por el MRS y lograr así una mejor calidad de vida con-

siderando el aumento en las expectativas de vida de la mujer de hoy.

La TH debe iniciarse en el momento en que sucede la deficiencia estrogénica, cuando se abre una “ventana de oportunidad” para realizar prevención primaria y secundaria de osteoporosis, riesgo cardiovascular, fracturas, enfermedad neurodegenerativa y dolor musculoesquelético.

A medida que aumenta la edad, posterior a los 60 años aumentan los riesgos en relación a los beneficios del uso de TRH, por lo tanto su uso debe reevaluarse en cada caso.

Siempre la terapia es individual, debe tener evaluación médica completa y ser complementada con cambios de estilo de vida.

Bibliografía

- BERTINA RM, KOELEMAN BP, KOSTER T, ET AL. «Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C». *Nature* 1994; 369 (6475): 64-7.
- WRITING GROUP FOR THE WOMEN´ HEALTH INICIATIVE INVESTIGATOR. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women´s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 283(3): 321-33.
- Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS) Ministerio de Salud Chile, año 2014.
- MANSON JE, ALLISON MA, ROSSOUW JE ET AL. WHI and WHI CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2591-602.
- THE WOMEN´S HEALTH INICIATIVE STEERING COMMITTEE. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy. The Women´s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1701-12.
- ELY JW, KENNEDY CM, CLARK EC, BOWDLER NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med* 2006; 19(6): 590-602.
- JEMAL A, BRAY F, FERLAY J. *Global Cancer Statistics* 2011; 61(2): 69-90.
- HOLMBERG L, IVERSEN OE, RUDENSTAM CM, HAMMAR M, KUMPULAINEN E, JASKIEWICZ J, JASSEM J, DOBACZEWSKA D, FJOSNE HE, PERALTA O, ARRIAGADA R, HOLMQVIST M, MAENPAA J, HABITOS GRUPO DE ESTUDIO. *J Natl Cancer Ins* 2008; 100(9): 685.
- Menopausal Hormone Therapy After Breast Cancer: The Stockholm Randomized Trial Eva von Schoultz, Lars E. Rutqvist on Be-

- half of the Stockholm Breast Cancer Study Group.
10. LIBERATE (Livial[®] Intervention Following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints.
 11. *Maturitas* 2013; 75: 207-14.
 12. JP BUYON, MA PETRI, MY KIM, KC KALUNIAN, J GROSSMAN BH HAHN. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus; a randomized trial. *Ann intern Med* 2005; 142: 953-62.
 13. J SÁNCHEZ-GUERRERO, M GONZÁLEZ-PÉREZ, M DURAND-CARVAJAL, P LARA-REYES, L JIMÉNEZ-SANTANA, J ROMERO-DÍAZ. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3070-9.
 14. Endocrinología Ginecológica Eugenio Arteaga, 2016. Editorial Mediterráneo Ltda., Santiago Chile.
 15. SIMIN J, TAMIMI R, LAGERGREN J, ET AL. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer* 2017; 84: 60-8.
 16. ROVINSKI D, RAMOS RB ET AL. Risk of venous thromboembolism events in post menopausal women using oral vs non oral hormone therapy: a sistematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018; 168: 83-95.
 17. *Acta Med Costarric*, vol 49 n 1 San José, 2007.
 18. Síntesis. med uchile.cl-terapia hormonal de la menopausia.
 19. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2018; 83(5): 527-50.
 20. KOMM BS. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus basedoxifene: metaanalyses of the SMART trials. *Climateric* 2015; 18(4): 503-11.
 21. BOARDMAN HM ET AL. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post menopausal women. *Cochrane database Syst Rev* 2015; 3: CD0002229.

Síndrome genitourinario de la menopausia

Dr. Arturo Radwell Barriento, Dr. Osvaldo Luengo Villagra

Introducción

La atrofia urogenital es el resultado de una disminución de las concentraciones séricas de estrógenos. En mujeres premenopáusicas, el estradiol es la forma predominante de estrógeno circulante y es el responsable de mantener una cavidad vaginal bien epitelizada durante los años reproductivos¹.

El estrógeno actúa sobre sus receptores en la vagina, la vulva, la uretra y el triángulo de la vejiga lo que permite:

- Mantener el contenido de colágeno del epitelio, que afecta su espesor y elasticidad.
- Mantener los mucopolisacáridos ácidos y el ácido hialurónico, que mantiene las superficies epiteliales húmedas.
- Mantener un flujo sanguíneo genital óptimo¹.

La menopausia conduce a una reducción dramática en la producción de estrógenos, con una disminución de aproximadamente 95% en la concentración de estradiol desde el periodo premenopáusico hasta el estado posmenopáusico. Después de la menopausia, las

concentraciones de estradiol se estabilizan en niveles promedios de 5 pg/ml².

Esta caída en la concentración de estrógenos, exacerbada por el proceso normal de envejecimiento, es responsable de muchos de los cambios adversos observados con la atrofia vaginal. Estos cambios suelen desarrollarse gradualmente, durante un período de años, y, para muchas mujeres, persisten a menos que sean tratados.

Los cambios hipoestrogénicos incluyen²:

- Adelgazamiento de la capa superior de las células epiteliales superficiales, que puede estar completamente ausente en mujeres con atrofia severa.
- Pérdida de elasticidad del epitelio vaginal.
- Aumento del tejido conectivo subepitelial.
- Acortamiento y estrechamiento del canal vaginal, con pérdida de distensibilidad.
- Reducción de las secreciones vaginales de 3 a 4 g/cuatro horas a 1,7 g/cuatro horas.
- Aumento del pH vaginal hasta ≥ 5 .

El adelgazamiento del epitelio vaginal lo hace más susceptible al trauma, dando lugar a sangrado, petequias y ulceración con cual-

quier presión, incluyendo la realización de un frotis de Papanicolaou.

El adelgazamiento también expone el tejido conectivo subyacente, que es más vulnerable a la inflamación o la infección.

Prevalencia

La prevalencia del síndrome urogenital por grupo de edad se ilustró mejor en un estu-

dio longitudinal en el que el síndrome fue informado por el 3% de las mujeres en edad reproductiva, el 4% de las mujeres en la transición menopáusica temprana, el 21% de las mujeres en los últimos años de la transición a la menopausia, y el 47% de las mujeres tres años posmenopausia. Del mismo modo, una encuesta internacional de más de 4.000 mujeres menopáusicas informó que el 39% había experimentado molestias vaginales relacionadas con la menopausia; 52% de las personas

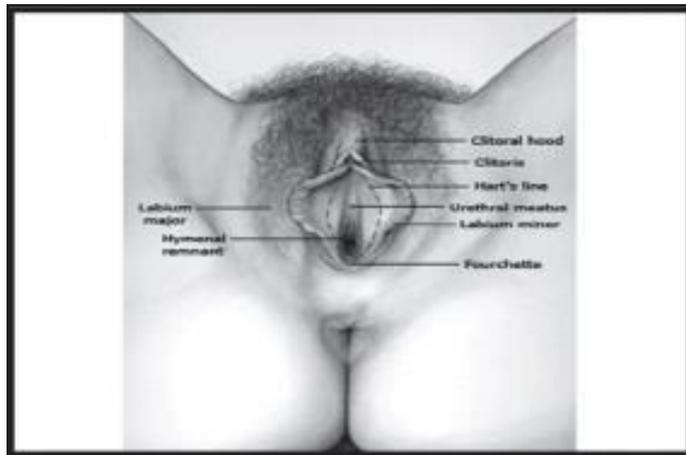


Figura 1. Anatomía y aspecto. Vulvar normal.

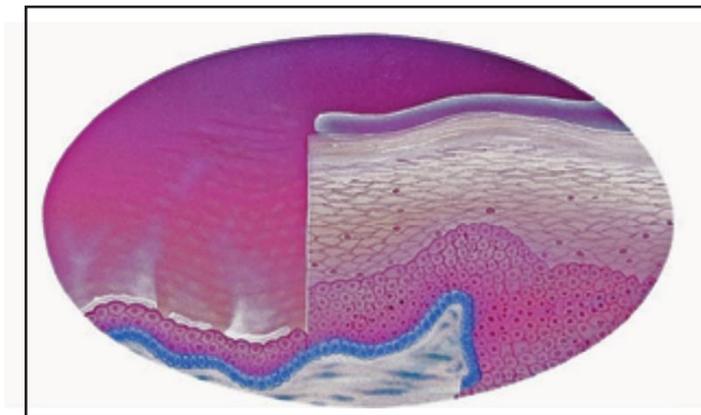


Figura 2. Epitelio vaginal Premenopausia (derecha) y posmenopausia (izquierda).



Figura 3. Genitales externos, que muestran escaso vello púbico, disminución de la elasticidad y el turgor de la piel, con disminución de la amplitud introital y fusión total o parcial de labios menores.

con malestar vaginal informó que su calidad de vida había sido afectada por este síntoma¹.

Factores de riesgo

El síndrome urogenital ocurre principalmente en las mujeres que son peri o posmenopáusicas. Por otro lado hay condiciones o medicamentos que pueden inducir un estado hipoestrogénico transitorio o crónico lo que también puede causar cambios vaginales atróficos. Las etiologías de la atrofia vaginal incluyen²:

- Menopausia natural.
- Ooforectomía bilateral.
- Insuficiencia ovárica prematura espontánea.
- Fracaso ovárico debido a radioterapia, quimioterapia o una consecuencia adversa de la embolización de la arteria uterina; éstos pueden ser temporales o permanentes.
- Uso premenopáusico de medicamentos con efectos antiestrogénicos, como tamoxifeno, danazol, acetato de medroxi-progesterona, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida, nafarelina, goserelina) o antagonistas (por ejemplo, ganirelix).
- Reducción posparto en la producción de estrógenos, particularmente durante la lactancia.
- Elevación de la prolactina debido a trastornos hipotalámico-hipofisarios con reducción secundaria de la secreción de es-

trógenos por el ovario.

- Amenorrea o amenorrea hipotalámica en el contexto de lupus eritematoso sistémico grave o artritis reumatoide (debido al hipogonadismo hipotalámico o insuficiencia ovárica primaria) combinado con la terapia con glucocorticoides.

La supresión combinada de la actividad ovárica y suprarrenal (pérdida adrenal de androstenediona reduce el estradiol sintetizado a través de la aromatización extraovárica) resulta en niveles de estradiol extremadamente bajos.

Otros factores, que no sean bajos niveles de estrógeno pueden modular el grado de atrofia. Por ejemplo, el cese de la actividad coital, nuliparidad, y la cirugía vaginal. Estos puede intensificar los síntomas de la atrofia vaginal. El tabaquismo causa deficiencia relativa de estrógenos y puede reducir la perfusión vaginal. La abstinencia de la actividad sexual

exacerba los cambios atróficos, mientras que la actividad sexual ayuda a preservar el epitelio vaginal, presumiblemente aumentando el flujo sanguíneo y la elasticidad del tejido.

Diagnósticos diferenciales⁴

- Infecciones vaginales (Ej.: candidiasis, vaginosis bacteriana, trichomoniasis, vaginitis inflamatoria descamativa).
- Reacciones locales a los agentes ambientales (Ej.: perfumes, desodorantes, jabones, protectores de pantimedias, almohadillas perineales, espermicidas, lubricantes o ropa ajustada/sintética).
- Liquen plano vulvovaginal.
- Liquen escleroso vulvar.
- Las úlceras o fisuras del tracto genital pueden deberse a una enfermedad sistémica; en mujeres con hemorragia del tracto genital, la malignidad debe ser excluida.

Tabla 1. Síntomas y signos²

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"> • Sequedad vaginal • Disminución de la lubricación en la actividad sexual • Sangrado poscoital • Disminución de la excitación, el orgasmo y el deseo • Disuria • Irritación ardor o escozor de vulva o vagina • Mayor frecuencia y urgencia urinaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de secreción • Disminución de la elasticidad • Palidez o eritema • Pérdida de rugosidad de epitelio vaginal • Tejido frágil con petequias • Eversión mucosa uretral o prolapso • Infecciones recurrentes del tracto urinario • Retracción labios menores • Pérdida carúnculas himeniales • Procidencia del meato urinario • Retracción del introito

Consecuencias

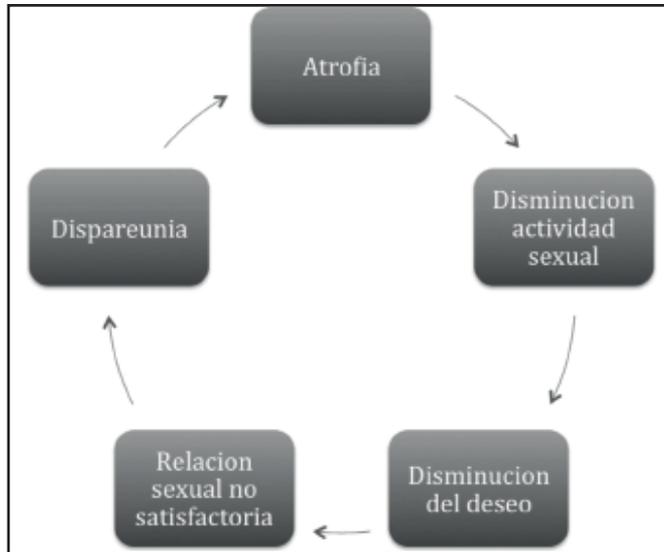


Figura 4. Holm E et. al. *Maturitas* 2014.

Tratamiento

Existe variación a lo largo del tiempo en beneficio de utilizar tratamiento hormonal vaginal

sobre el sistémico para la mejoría del síndrome urogenital como lo publica Holm evaluando pacientes de 45 a 75 años en un seguimiento a 5 años. Holm et. Al. *Maturitas* 2014.

Tabla 2. Tratamientos locales de estrógeno

Promestrieno (*) 10 mg, una aplicación	Colpotrophine crema vaginal al 1% o día por medio.	Inicio una aplicación al día en la noche. Mantener 1 aplicación diaria
Estriol 1 mg	Ovestin Crema vaginal al 0,1%	Una aplicación al día por dos semanas
Estriol 5 mcg/g	Blisex Gel vaginal 50 mcg/g	Una aplicación al día por dos semanas. Mantener dos veces a la semana
Estradiol 10 mcg, aplicación comprimido	Vagifem comprimido vaginal	10 mcg. diario cada dos semanas, luego uno cada dos días

Tratamiento local de estrógenos 1^{6,7}.

(*) PROMESTRIENO: El promestrieno es un análogo del estradiol que se absorbe menos del 1%, efectivo para revertir los cambios causados por la deficiencia estrogénica. Posee actividad antiatrófica en tracto genitourinario, sin inducir cambios en los niveles séricos de estradiol, FSH y LH^{8,9}.

Los lubricantes vaginales pueden ser una alternativa para las mujeres con atrofia leve o con neoplasias hormono-dependientes³.

Los estrógenos locales son el tratamiento farmacológico más eficaz para los síntomas de la atrofia vaginal moderados o intensos. Normalizarán el pH ácido, aumentarán la vascularización del epitelio, aumentarán la respuesta lubricadora y disminuyen la sequedad vaginal, lo que lleva a una mejoría de la respuesta sexual⁵.

Tratamiento con láser CO₂

Estudios recientes han demostrado que el láser fraccionado es una opción terapéutica no

hormonal efectiva, sencilla, bien tolerada y sin efectos adversos, para el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. La reacción térmica originada produce la restauración del epitelio vaginal, un proceso de neocolagénesis y una mayor vascularización que favorece la llegada de nutrientes, restableciéndose la estructura de la mucosa, su grosor y trofismo funcional, mejorando por tanto la sintomatología.

La evidencia actual, sustenta las bases para el uso de este tratamiento, aunque a la fecha de la elaboración de este capítulo, aún existen estudios pendientes y en desarrollo, en relación a demostrar los efectos objetivos en la salud de la paciente^{14,15}.

Bibliografía

- GANDHI J, CHEN A, DAGUR G, ET AL. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 704.
- PORTMAN DJ, GASS ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med* 2014; 11: 2865.
- STUENKEL CA, DAVIS SR, GOMPPEL A, ET AL. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3975.
- KIM YH, PARK S, LEE M, ET AL. Effect of a pH-Balanced Vaginal Gel on Dyspareunia and Sexual Function in Breast Cancer Survivors Who Were Premenopausal at Diagnosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 870.
- SANTEN RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climateric* 2015; 18: 121.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888.
- MELISKO ME, GOLDMAN ME, HWANG J, ET AL. Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 313.
- MARTEL C, LABRIE F, ARCHER DF, ET AL. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 159: 142.
- LABRIE F, BÉLANGER A, PELLETIER G, ET AL. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause* 2017.

10. LABRIE F, DEROGATIS L, ARCHER DF, ET AL. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med* 2015; 12: 2401.
11. KE Y, LABRIE F, GONTHIER R, ET AL. Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 154: 186.
12. CONSTANTINE G, GRAHAM S, PORTMAN DJ, ET AL. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015; 18: 226.
13. EIGELIENE N, KANGAS L, HELLMER C, ET AL. Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue ex vivo. *Menopause* 2016; 23: 719.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659 Summary: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 618.
15. HUTCHINSON-COLAS J, SEGAL S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas* 2015; 82: 342.

Terapia hormonal de la menopausia y cánceres hormonosensibles

Dr. Carlos Rencoret del Valle

Estadísticamente a nivel mundial el cáncer femenino más frecuente es el cáncer de mama y posteriormente entre los cánceres hormonosensibles encontramos el cáncer de cuello uterino y el cáncer de cuerpo uterino. En cuanto a mortalidad, el cáncer que más mata a las mujeres en el mundo es el cáncer de pulmón y en segundo lugar el cáncer mamario, luego vienen los cánceres ginecológicos clásicos como el cervicouterino y el cáncer de ovario.

Cáncer cérvico uterino

El endocervix tiene receptores de estrógeno y progesterona y sufre modificaciones con la influencia de estas hormonas. No hay una demostración de correlación entre el uso de THM y cáncer de cuello uterino en general, el estudio WHI muestra un incremento no significativo del riesgo de cáncer cérvico uterino con el uso de terapia combinada^{1,2}.

La única relación válida entre THM y cánceres de cuello uterino se ve en los adenocarcinomas del cuello uterino, muchísimo menos frecuentes que los carcinomas de cé-

lulas escamosas, en los que el incremento del riesgo de desarrollar cáncer con estrogenoterapia sola es de 2,7 veces mayor, al compararlos con no usuarias; esto no se observa con uso de terapia combinada E+P. Lo anterior se debe a la similitud entre el adenocarcinoma cervicouterino y el carcinoma endometrial que tienen aparentemente un mismo origen histológico, y que son estimulados por estrógenos solos³.

En relación a las citologías de cuello uterino (Papanicolau), el estudio WHI en terapia combinada (E+P) hizo un análisis en forma prospectiva y se observó que el grupo que usaba terapia de reemplazo tuvo un riesgo relativo RR: 1,4 en relación con el grupo placebo, siendo el único factor de riesgo independiente de importancia aquellas mujeres del estudio con actividad sexual durante el año anterior al ingreso, con RR: 3,5. En conclusión, de acuerdo a este estudio el uso de estrógeno más progestina se asocia a un incremento de incidencia de anormalidades en citología cervical pero no se observa impacto en incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado o cáncer cérvico uterino.

Las mujeres mayores sexualmente activas pueden beneficiarse con la mantención del *screening* (PAP) de cáncer cervicouterino⁴.

Cáncer de endometrio

Es conocido desde hace años la relación entre estrogenoterapia sola y cáncer de endometrio. Ya en estudios antiguos como el de Hammond en 1979 y Persson en 1989 se ve aumento del riesgo relativo de desarrollar cáncer de endometrio con estrógenos solos, de hasta 6 veces con respecto a las no usuarias. Este incremento del riesgo desaparece completamente al utilizar una progesterona, y ésta es la única razón por la cual la terapia hormonal sustitutiva del climaterio en mujer con útero intacto debe agregar una progesterona al estrógeno para evitar el cáncer endometrial^{5,6}.

Se ha tratado de analizar la seguridad endometrial de la terapia hormonal combinada (E+P) continua transdérmica vs oral. G. Samsioe concluye que la terapia combinada continua tanto transdérmica como oral no presentan riesgo de incremento de hiperplasia o adenocarcinoma endometrial a 2 años de tratamiento⁷.

En relación a uso de tibolona y cáncer endometrial, el estudio THEBES, estudio randomizado, doble ciego, con 3.240 mujeres publicado por D. Archer, la incidencia de hiperplasia endometrial o adenocarcinoma endometrial con tibolona 1,25 y 2,5 mg/día es 0,0. Esto confirma la ausencia de riesgo de cáncer endometrial usando tibolona⁸.

Cáncer de ovario

Los mecanismos envueltos en la carcinogénesis ovárica no están aún claros, pero hay notorias evidencias de que los estrógenos promueven la progresión tumoral en un subgrupo de

cánceres epiteliales ováricos. Experimentalmente los estrógenos estimulan el crecimiento de líneas celulares tumorales ováricas que expresan receptor de estrógeno. Se ha demostrado diferente expresión de receptor estrógeno alfa y beta durante la carcinogénesis ovárica, con sobreexpresión de receptor estrógeno alfa. Esta diferente expresión del receptor estrógeno sugiere que proteínas inducidas por los estrógenos pueden actuar como agentes promotores de tumores ováricos⁹.

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario se relaciona con los años de uso de terapia hormonal, Lacey plantea que cuando las usuarias de THM usan tratamiento por menos de 10 años, el riesgo relativo es 1,5, llegando a 1,8 en las usuarias de 10-20 años. En usuarias de THM por más de 20 años, se observó un riesgo relativo de desarrollar cáncer de ovario de 3,0¹⁰.

La mortalidad del cáncer de ovario no se incrementa usando THM por periodos menores a 10 años, en cambio usuarias de THM por más de 10 años duplican el riesgo de mortalidad por esta enfermedad¹¹.

En un metaanálisis de THM y cáncer de ovario, Coughlin analiza 15 estudios caso-control sin encontrar una asociación significativa entre terapia hormonal y cáncer de ovario, no apreciándose diferencias según el tiempo de duración de la terapia. Faulson, en el *Iowa Women's Health Study Cohort* plantea que las usuarias de THM tienen un mayor riesgo que las no usuarias, pero este hecho es significativo solo al usar terapia por más de cinco años (RR: 2,5)^{12,13}.

Un estudio prospectivo de THM y riesgo de cáncer de ovario (*Nurses' Health Study*) de 82.905 mujeres seguidas desde 1976 a 2002

muestra que las usuarias de terapia hormonal por más de cinco años son las que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Estos serían más frecuentemente tumores serosos o tumores endometrioides¹⁴.

El metaanálisis publicado por B. Zhou (2008) analiza ocho estudios prospectivos y 19 estudios caso control, observando un aumento discreto del desarrollo de cáncer de ovario de 1,24 y 1,19. En los estudios prospectivos sólo se ve un incremento del riesgo de cáncer de ovario en usuarias de terapia hormonal por más de cinco años.

En conclusión, la terapia hormonal de la menopausia incrementa el cáncer de ovario, pero este efecto sería más notorio con más de 10 años de tratamiento. Sin embargo, siendo éste un cancer poco frecuente, esta asociación debería considerarse comparando este riesgo con todos los efectos favorables para la salud femenina de la terapia hormonal¹⁵.

Cáncer de mama

La relación entre terapia hormonal y cáncer de mama ha sido muy discutida desde hace décadas, en relación a la posibilidad de incrementar el riesgo de cáncer mamario con el uso de estas terapias. Los datos observacionales son muy variables observándose una tendencia a un leve incremento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal por más de 5 años, siendo levemente mayor al usar THM combinada, pero el número de mujeres con terapia E+P era escaso y no concluyente¹⁶.

Existen muy pocos estudios randomizados que analizan la terapia hormonal y el

riesgo de cáncer de mama, la mayoría con escaso número de mujeres. El único estudio randomizado de gran volumen (95% de total de casos randomizados) es el *Women's Health Initiative* (WHI). Este famoso estudio publicado por primera vez en el año 2002, en el que sólo se presentan los datos de la terapia combinada de estrógeno más progesterona en una serie de mujeres con útero presente incluye aproximadamente 16 mil mujeres. El riesgo relativo de desarrollar cáncer mamario en este grupo fue de 1,25 (RR: 1,25), estadísticamente significativo, (P: 0,04). Hoy sabemos que este estudio provocó el mayor impacto en ginecología de las últimas décadas en el mundo, produciendo un impacto negativo para el uso de todas las terapias hormonales de la menopausia; provocando un abandono masivo de cualquier THM en las mujeres a nivel mundial a partir de ese momento¹⁷.

Este leve incremento del riesgo se produce con 5 años de tratamiento y se mantiene igual en los 10 años posteriores de observación. Lamentablemente a diferencia de los datos publicados del estudio WHI en 2002, hay muy poca divulgación y un mínimo análisis del mismo estudio WHI cuando se muestran los datos de mujeres histerectomizadas que sólo recibieron estrógenos. Este estudio fue publicado recién en el año 2004 por LaCroix, y lo más interesante es que NO se observa riesgo de desarrollar cáncer de mama con terapia estrogénica sola, incluso el riesgo se reduce en 23%. El riesgo relativo es 0,77 y el análisis posintervención muestra que la reducción del riesgo es significativa (P: 0,05). Este estudio fue interrumpido a los seis años de seguimiento, por motivos no asociados a cáncer de mama, pero ya existen datos de

seguimiento de 10 años postratamiento que mantienen esta diferencia entre el grupo control y el grupo de tratamiento con estrógenos, observándose que el uso de estrógenos en el climaterio disminuye la posibilidad de desarrollar cáncer de mama¹⁸.

Desde el punto de vista anatomopatológico sabemos hoy que el incremento de los cánceres de mama observado usando terapia combinada E+P se produce por un incremento de los cánceres lobulillares de la mama, no observándose aumento de los cánceres ductales mamarios¹⁹.

Todos recordamos que el estudio WHI provocó un gran impacto en el uso de las terapias hormonales de la menopausia, produciendo un cese casi absoluto de las terapias usadas hasta ese momento. Sin embargo, datos posteriores han ido mostrando que la terapia hormonal combinada E+P, utilizada en el estudio WHI, una combinación de estrógenos conjugados equinos (CEE) y medroxiprogesterona acetato (MPA) es una terapia específica, y que no todas las terapias combinadas tienen el mismo efecto negativo sobre la mama. Fournier en los años 2005 y 2007 muestra en el estudio E3N Cohort realizado en Francia, en mujeres posmenopáusicas, que la terapia hormonal combinada muestra un leve incremento en el desarrollo de cáncer de mama, pero, al analizar el tipo de progestina usada, separando terapia combinada con progesterona natural o con dihidrogesterona (agonista puro de la progesterona) vs terapia combinada con progestinas sintéticas como noretisterona (NETA) y MPA se ve que el aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama, por lo demás muy escaso, sólo se observa con el uso de terapias combinadas con

progestinas sintéticas como noretisterona y medroxiprogesterona acetato^{20,21}.

En relación al riesgo de cáncer de mama y tibolona, hay pocos estudios y de resultado variable. El único estudio que muestra un aumento del riesgo de cáncer de mama con tibolona es el *Million Women Study*, realizado en Gran Bretaña, publicado el año 2003 por V. Beral que presenta un riesgo relativo de 1,45, pero el número de usuarias que usaron tibolona de ese estudio es sólo 7.140 mujeres. Sin embargo, sabemos que la metodología de ese estudio es bastante criticable y existen datos en la misma Gran Bretaña en relación con cáncer de mama y tibolona en la base de datos de los médicos generales de Gran Bretaña (GPDB), donde no se aprecia un incremento del riesgo²²⁻²⁴.

Esta diferencia entre el *Million Women Study* (Gran Bretaña) y el estudio de los médicos generales de Gran Bretaña (GPDB) es que aparentemente en este lugar los médicos generales (GP) prefieren prescribir tibolona a mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama o endometrio, no usando terapias hormonales combinadas E+P en ellas, por lo que se produce en el *Million Women Study* un sesgo a favor de mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias de tibolona, por esta indicación²⁵.

Otro estudio que relaciona cáncer de mama y tibolona es el estudio LIFT, publicado en el año 2008 en el que se analizan 4.538 mujeres usando tibolona o placebo, mayores de 60 años, en un estudio para prevención de fracturas. Como evento secundario se evalúa el riesgo de cáncer de mama y este estudio muestra que el riesgo de cáncer de mama con tibolona 1,25 mg/día en estas mujeres es 0,32. Por lo anterior, la tibolona protege la

mama, reduciendo la posibilidad de desarrollar cáncer mamario en este estudio²⁶.

Resumiendo, podemos decir que en la mujer posmenopáusica la combinación estrógeno más progestina (E+P), especialmente usando medroxiprogesterona acetato aumenta ligeramente el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo relativo se aumenta en 25% pero esto no produce un impacto real puesto que el riesgo absoluto usando cinco años de terapia en estudio WHI es de 0,4% mayor en relación con no usuarias de TRH. Por el contrario, el uso de estrógenos solos reduce la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. La incidencia se reduce en 23% con siete años de tratamiento, pero nuevamente, la reducción absoluta del riesgo es solo de 0,4% en este período. Deben analizarse muy bien los datos puesto que el riesgo relativo de terapia combinada con medroxiprogesterona acetato puede ser significativo y el riesgo relativo de estrógeno terapia sola es también significativo en cuanto a aumentar o reducir el desarrollo de cáncer de mama, pero el impacto real o riesgo absoluto es mínimo o casi nulo. Este análisis considerando riesgo absoluto y no riesgo relativo nos permite decir que la THM tiene un impacto mínimo o casi nulo en relación con el desarrollo de cáncer mamario y que todo este “temor” en el uso de THM por este motivo no tiene un fundamento serio, de hecho estas cifras de mayor o menor riesgo son comparables a la obesidad o

la ingesta de alcohol que elevan mínimamente el riesgo de cáncer de mama, o el beneficio del ejercicio físico para disminuir los cánceres de mama, cuyo impacto es también casi nulo, sin embargo nadie plantea a las mujeres eliminar la ingesta de alcohol, reducir la obesidad o realizar ejercicio como una alternativa efectiva para modificar el riesgo de cáncer mamario^{17,18,27}.

Cáncer de colon

Existe alguna información sobre cáncer de colon y THM, un metaanálisis de Grodstein en 1999, con 18 estudios epidemiológicos. En la mayoría de estos estudios la reducción en el cáncer colorrectal se limita a usuarias actuales de terapia hormonal, con un riesgo relativo de 0,66. Estos son estudios observacionales que sugieren reducción del riesgo de cáncer en mujeres que usan tratamiento hormonal en posmenopausia y existen también algunas evidencias biológicas que apoyan esta asociación²⁸.

El estudio WHI, incluyó también el riesgo de cáncer colorrectal, cuando se analiza la terapia con estrógenos solos el cáncer colorrectal no se modifica en cuanto a su riesgo. Por el contrario, analizando las cifras de la terapia combinada estrógeno más progesterona, el cáncer colorrectal en un seguimiento a cinco años se reduce en 37% (RR: 0,63)^{29,30}.

Bibliografía

1. BURGER. *Eur Menopause J* 1997; 4(1): 23.
2. WHI. *JAMA* 2003; 290: 1739-48.

3. LACEY J ET AL. *Gynecologic Oncology* 2000; 77: 149-54.
4. YASMEEN S ET AL. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 410-9.

5. HAMMOND CB, ET AL. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 537-47.
6. PERSSON I, ET AL. *Br Med J* 1989; 298: 147-51.
7. SAMSIOE G ET AL. *Climateric* 2006; 9: 368-79.
8. DAVID F. ARCHER, SUSAN HENDRIX. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911-8.
9. S CUNAT ET AL. *Gynecologic Oncology* 2004; 94: 25-32.
10. LACEY JR ET. AL. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
11. RODRÍGUEZ C ET AL. *JAMA* 2001; 285: 1460-5.
12. COUGHLIN SS ET AL. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(4): 367-75.
13. FOLSOM AR ET AL. *Epidemiology* 2004; 15: 100-4.
14. KN DANFORTH ET AL. *British Journal of Cancer* 2007; 96: 151-6.
15. ZHOU B ET AL. *Gynecol Oncol* 2008; 108(3): 641-51.
16. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. *Lancet* 1997.
17. CHLEBOWSKI R ET AL. *JAMA* 2010; Vol 304: 1684-92.
18. LA CROIX A. *JAMA* 2011; 305: 1305-14.
19. COLLINS J. *Human Reproduction Update* 2005; Vol.11(6): 545-60.
20. FOURNIER A ET AL. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-54.
21. FOURNIER A. *Breast Cancer Res Treat* April 2007.
22. MILLION WOMEN STUDY COLABORATORS. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
23. ALLEN ET AL. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 2002; 11: S138-S139.
24. OPATRNY L ET AL. 2006. Presented at de annual meeting del American Asociation for Cancer Research, April 2006, Washington.
25. VELTHUIS-TE WIERIK EJ ET AL. *Climateric* 2004; 7: 197-209.
26. CUMMINGS SR ET AL. *N Engl J Med* 2008; 359: 7.
27. Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed.
28. GRODSTEIN F ET AL. *American Medical Journal* 1999; 106: 574-82.
29. (WHI) *JAMA* 2002; 288: 321-33.
30. (WHI) *JAMA* 2004; 291: 1701-14.

Sexualidad en la menopausia.

Rol de los andrógenos

Dra. María Soledad Vallejo Maldonado

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la sexualidad humana como un aspecto central del ser humano, presente a lo largo de la vida. Abarca al sexo, las identidades y los papeles de género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual. La sexualidad está influida por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales¹.

Introducción

La transición menopaúsica, un período caracterizado por cambios hormonales, fisiológicos y sociales, frecuentemente se asocia con disfunción sexual que impacta en la calidad de vida de la mujer. El mecanismo fisiológico por el cual la transición menopaúsica afecta la salud sexual involucra la fluctuación y disminución de los niveles de hormonas sexuales, que afectarán por sus efectos a nivel del sistema nervioso central, el ánimo, un elemento central de la sexualidad; y, por sus acciones a nivel genitourinario, las secrecio-

nes y la elasticidad de la mucosa vaginal con la aparición del síndrome genitourinario de la menopausia, el cual puede expresarse como dispareunia². Además, factores sociales como el divorcio, la falta de pareja, pérdida de trabajo o declinación de la salud pueden afectar el deseo y la relación sexual.

La expectativa de vida de la mujer ha aumentado y vivirá 30 años más después de la menopausia, por consiguiente, el médico debe entender que la mujer está empezando a preocuparse de mantener una adecuada calidad de vida y esto incluye mantener una función sexual satisfactoria³. Así pues, el Estudio de Salud de la Mujer a través de la Nación (SWAN) reportó que el 76% de mujeres de mediana edad indicaron que el sexo era moderadamente o muy importante para ellas⁴.

Fisiopatología

Sin embargo, también es cierto que la función sexual declina con la edad y esto se debe a los múltiples cambios que ocurren durante la transición menopaúsica, con la reducción de la reserva ovárica. Los ciclos menstruales en

la mujer perimenopáusica tardía se caracterizan por un aumento de la FSH, disminución de la inhibina B y ciclos irregulares hasta el último periodo menstrual cuando la mujer entra a un estado hipogonadismo persistente (bajo estradiol y FSH/LH elevados)⁵. Luego de la caída de estrógenos, la estrona, primariamente generada por la aromatización de andrógenos, es el principal estrógeno circulante. Comparado con el estradiol, los niveles de andrógenos séricos tienen un declinar menos dramático⁶, esta caída en los andrógenos menos marcada se relaciona con la disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales asociada con el hipoestrogenismo, lo que conlleva a un aumento relativo de la testosterona biodisponible⁷.

Fisiología de los andrógenos en la mujer

Los cambios hormonales durante la menopausia afectan la función sexual y se centran principalmente en la caída de los estrógenos; pero, los andrógenos también cumplen un importante rol en la función sexual femenina⁸. En la mujer la testosterona total circula en mayor concentración (nanomolar) que el estradiol (picomolar). Antes de la menopausia, el 50% de la testosterona circulante es de origen ovárico y el remanente es el resultado de la conversión periférica de preandrógenos (androstenediona y DHEA) de las glándulas adrenales y ovarios). La testosterona, DHT, androstenediona y DHEA ejercen acciones androgénicas directas a través de los receptores androgénicos. Se estima que 66% de la testosterona total circula unida a SHBG y 33% a la albúmina. Y solo el 1% a 2% de

testosterona es libre⁹, por tanto, la concentración de SHBG es un factor determinante de la testosterona, y también del estradiol libre, que se considera la fracción biodisponible o activa. El estradiol y la testosterona endógena no influyen en la producción de SHBG en concentraciones fisiológicas; sin embargo, después de la administración oral de estradiol o testosterona, las concentraciones hepáticas de estos esteroides son altas, lo que resulta en un incremento de la biosíntesis de SHBG con el estrógeno oral o en disminución de la síntesis de SHBG con la testosterona oral¹⁰.

Con la edad los niveles circulantes de testosterona total y libre disminuyen continuamente desde los años reproductivos y también la producción adrenal de preandrógenos (androstenediona, DHEA y DHEAS) disminuye en forma lineal con la edad lo que contribuye a la disminución global de testosterona¹¹. Los efectos de la testosterona y otros andrógenos también están determinados por la estructura y función de los receptores de andrógenos, reafirmando las limitaciones de las determinaciones de los niveles circulantes de esteroides sexuales como indicador de la acción de los esteroides. Pero, no sólo la edad es determinante en la baja de los niveles plasmáticos de testosterona en la mujer sino que como muestra la Tabla 1 puede ser consecuencia de otros cambios hormonales y/o de cirugías.

Trastorno del deseo sexual hipoactivo

El manual de trastornos mentales, diagnóstico y estadística en su cuarta edición revisada (DSM-IV) definió al trastorno del deseo

Tabla 1. Causas de testosterona baja en la mujer

Fisiológicas
Envejecimiento
Fisiopatológicas
Insuficiencia ovárica primaria (todas las causas)
Insuficiencia adrenal
Panhipopituitarismo
Hiperprolactinemia
Amenorrea hipotalámica
Iatrogénicas
Histerectomía
Ooforectomía bilateral
Terapia antiandrogénica (ciproterona, espironolactona)
Supresión ovárica química (análogos de GnRH)
Radiación de pelvis
Estrógeno oral
Terapia con glucocorticoides

sexual hipoactivo como una persistente o recurrente deficiencia (o ausencia) de fantasías sexuales y deseo para la actividad sexual que causa un marcado distress o dificultad interpersonal. En el DSM-V se agregó a este grupo diagnóstico la falla de excitación y que deben descartarse causas orgánicas o iatrogénicas de disfunción sexual¹². Hay que enfatizar que la mayoría de los estudios de deseo sexual hipoactivo se han basado en los criterios diagnósticos de DSM-IV.

El trastorno del deseo sexual hipoactivo, es bastante común; pero sin embargo es un problema poco diagnosticado que afecta a 8,9% de mujeres de Estados Unidos, entre los 18 y 44 años, 12,3% entre los 45 y 64 años y 7,4% sobre los 65 años¹³. En Latinoa-

mérica un estudio que analizó 7.243 mujeres sanas de 40 a 59 años estudiadas en 11 países mostró que el 74,4% mantenían actividad sexual, presentando el 56,8% de ella disfunción sexual (puntaje del Índice de Función Sexual menor a 26,55 puntos). Los principales factores de riesgo asociados con disfunción sexual fueron: mala lubricación (OR 3,86; IC 95% 3,37-4,43); uso de terapias menopáusicas alternativas (2,13; 1,60-2,84); pareja con disfunción sexual (1,89; 1,63 - 2,20); y, edad mayor de 48 años (1,84; 1,61-2,09). Los factores de protección fueron el nivel de educación más alto, la confianza en la fidelidad de la pareja y un mejor nivel socioeconómico, evaluado a través del acceso a la atención médica privada¹⁴.

Si bien el bajo deseo sexual aumenta con la edad, el distress disminuye paralelamente por lo cual la prevalencia de falla sexual se mantiene relativamente constante. En el estudio *West*, mujeres entre 60 a 70 años de edad tuvieron una alta prevalencia de bajo deseo sexual pero una baja prevalencia asociada a distress¹⁵. El estudio de Hayes y cols., conducido en Estados Unidos y Europa entre mujeres de 20 y 70 años, encontró que el bajo deseo sexual aumenta con la edad, pero este aumento fue cobalanceado por la disminución de mujeres con distress por el bajo deseo sexual; y, como resultado, la prevalencia de bajo deseo sexual con distress fue relativamente constante con la edad, 6% a 13% en Europa y 12% a 19% en Estados Unidos¹⁶.

Este trastorno se asocia con baja calidad de vida de la mujer, ya que afecta a la relación con su pareja, por la falta de satisfacción, y a su autoestima y estado de ánimo. Este problema es poco diagnosticado y tratado por-

que las pacientes se inhiben de consultar con sus médicos y son los médicos los llamados a iniciar esta conversación con sus pacientes. En un estudio por fax/mail, se observó que 21% de los ginecoobstetras y 38% de los médicos de atención primaria no preguntan a sus pacientes sobre el trastorno del deseo sexual hipoactivo¹⁷.

Rol de los niveles de andrógenos

El rol de los andrógenos en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo continúa siendo controversial. Muchos estudios han analizado la relación entre disfunción sexual femenina y niveles de andrógenos. En 1986, Alder observó disminución de la libido durante la lactancia y lo asoció a los niveles bajos de estradiol y testosterona¹⁸. En los últimos años, varios estudios han demostrado una relación consistente entre andrógenos y función sexual femenina, sin embargo, no hay un nivel de *cutoff* para ningún andrógeno para distinguir a la mujer con bajo deseo de aquella con función sexual normal¹⁹ por lo cual el perfil androgénico no puede usarse para diagnóstico de disfunción sexual femenina.

Tratamiento del deseo sexual con testosterona

Los efectos de la terapia con testosterona en la función sexual femenina han sido ampliamente analizados. Los estudios publicados han demostrado que la terapia sistémica con testosterona mejora el deseo, la excitación, el flujo vaginal y la frecuencia de orgasmo y

satisfacción sexual en mujeres con menopausia quirúrgica y natural, con o sin terapia estrogénica asociada. En los últimos 15 años, estudios randomizados han demostrado la eficacia de la terapia con testosterona en mujeres con trastorno del deseo sexual hipoactivo. Braunstein encontró que en mujeres con menopausia quirúrgica el uso de un parche de 300 µg de testosterona mejoraba notablemente el deseo sexual (67% vs 48%; $P = .05$) y la frecuencia de actividad sexual satisfactoria (79% vs 43%; $P = .049$)²⁰. En otro estudio randomizado, doble ciego controlado, Shifren²¹ demostró que 300 µg de testosterona transdérmica (parche) en mujeres con menopausia quirúrgica aumentaba los scores de frecuencia y satisfacción de la actividad sexual comparado con placebo.

Davis y cols²² en un estudio randomizado controlado de 814 mujeres con menopausia quirúrgica y natural sin terapia estrogénica usaron un parche transdérmico de testosterona de 150 o 300 µg o placebo por 12 meses con una extensión a 2 años. Hubo un aumento de eventos sexuales satisfactorios de 2,12 por mes con el parche de 300 µg/d de testosterona vs 0,73 con el placebo. Además, las mujeres con parche de testosterona mostraron un aumento del 115% en orgasmos comparado con 38% en el grupo placebo, con significancia estadística. Es importante anotar que el efecto de la testosterona transdérmica apareció varias semanas después del inicio de la terapia y el *plateau* se alcanzó pasados los 3 meses de tratamiento.

Es importante anotar que varios de la mayoría de los estudios han demostrado mejoría en la función sexual con pocos efectos colaterales con el uso del parche de testosterona en

mujeres con menopausia natural o quirúrgica. La testosterona en estudios de 6 meses²³ y un año de duración ha sido bien tolerada. La mayoría de los efectos androgénicos adversos son leves, el único efecto adverso estadísticamente significativo fue el aumento del vello en mujeres en un estudio²². Los estudios con testosterona parenteral con dosis fisiológicas no han mostrado aumento del riesgo de cáncer de mama, efectos adversos en endometrio, aumento de lípidos o factores de riesgo cardiovascular o eventos tromboembólicos²⁴. Un estudio randomizado con testosterona tópica en gel enroló 3.656 mujeres posmenopáusicas, incluyendo mujeres con factores de riesgo cardiovascular demostró muy pocos eventos cardiovasculares (0,58%) y cáncer de mama (0,24%) después de más de 4.000 sujetos/año de exposición²⁵.

La limitación práctica es que la testosterona no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento del deseo sexual hipoactivo. En Europa las preparaciones de testosterona transdérmica fueron aprobadas para el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en la menopausia quirúrgica en 2006, pero luego fue retirado en 2012 por problemas de marketing²⁶.

El grupo de trabajo de la Sociedad de Endocrinología, Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, (ACOG), Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ARM), Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) y la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) en su guía de 2014 manifiestan que la evidencia soporta la eficacia y seguridad del uso a corto plazo de dosis altas fisiológicas de testosterona en mujeres posmenopáusicas con disfunción sexual debido a trastorno del de-

seo sexual hipoactivo. Es importante enfatizar que los niveles endógenos de testosterona no predicen la respuesta al tratamiento. En la actualidad, las presentaciones fisiológicas de preparados con testosterona para el uso en mujeres no están disponibles en muchos países, incluyendo Estados Unidos porque se requiere seguridad a largo plazo. Recomiendan que cualquier mujer que reciba terapia con testosterona debería ser monitorizada por signos y síntomas de exceso de andrógenos²⁷.

En nuestro país, Chile, existen dos preparados de gel hidroalcohólico de testosterona micronizada al 1% con válvula dosificadora, pero no existen estudios farmacocinéticos con éstos: Testovital[®] (Abbott) entrega 0,25 g del gel o 2,5 mg de testosterona micronizada, Actiser[®] (Grünenthal) 5 mg de testosterona micronizada en cada dosis. Se absorbe en cualquier zona del cuerpo, puede aparecer hirsutismo localizado en la zona de aplicación, por lo cual sería lógico recomendar su aplicación en zonas naturalmente hirsutas.

Testosterona vaginal

Se han identificado receptores de andrógenos en la mucosa vaginal, submucosa, estroma, músculo liso. Estos, disminuyen en los tejidos con la edad y la expresión de receptores aumenta con la administración de testosterona²⁸. La enzima aromataasa, que convierte la testosterona en estradiol, la 5 α -reductasa (que convierte testosterona en DHT) también están presentes en los tejidos vaginales. La testosterona tiene efectos vasodilatadores aumentando el flujo sanguíneo vaginal y la lubricación. Estos efectos podrían deberse a

la acción androgénica directa o en parte por la biosíntesis de la testosterona a estradiol en el lecho vascular. Por consiguiente, la testosterona vaginal podría ser efectiva para el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. En un estudio, 75 mujeres posmenopáusicas con atrofia urogenital y disfunción sexual fueron randomizadas en dos grupos de estudio y uno de control. El primer grupo recibió un estrógeno local en crema, el grupo 2 crema de estrógeno (ECE 0,625 mg) y testosterona (1 mg) local y el grupo control recibió lubricante KY gel por 12 semanas. Se aplicó el índice de maduración vaginal al inicio y al final del ensayo. Al finalizar del estudio hubo una mejoría significativa en ambos grupos de estudio comparado con placebo; sin embargo, la mejoría en el score de sexualidad fue mayor cuando se usó la crema de estrógeno y testosterona²⁹. Fernández y col³⁰ también evaluó la función sexual después de usar un estrógeno, testosterona o ácido poliacrílico como lubricantes y KY como placebo en 80 mujeres posmenopáusicas entre 40 y 70 años de edad en una clínica de menopausia. Las mujeres fueron randomizadas y recibieron 3 veces por semana estrógeno vaginal, testosterona, ácido poliacrílico o lubricante solo durante 12 semanas. Se usó el índice de función sexual femenina (IFSF) para valorar la respuesta sexual al inicio, a las 6 y 12 semanas. Al finalizar el estudio el ácido poliacrílico y la testosterona tópica mejoraron el IFSF en los dominios de deseo sexual, lubricación, satisfacción y disminución del dolor durante la relación sexual comparados con el lubricante solo. El uso de estrógeno local comparado con el lubricante solo mejoró el deseo al aplicar el IFSF.

DHEA

En las mujeres posmenopáusicas, el DHEA es un importante precursor de la biosíntesis de andrógenos que se convierten en estrógeno y testosterona. Es posible que la administración de DHEA pueda incrementar los niveles de testosterona en mujeres peri y posmenopáusicas y mejorar su bienestar general y la función sexual por ejemplo (líbido, dispareunia, satisfacción).

En una revisión Cochrane, fueron incluidos 38 estudios con 1.273 mujeres menopáusicas. Los datos fueron tomados de 16 ensayos y metaanálisis. Al comparar con placebo, la DHEA no mejoró la calidad de vida y se asoció con efectos androgénicos (acné). El DHEA mejoró la función sexual al comparar con placebo. Los efectos no fueron diferentes si se usó DHEA oral al comparar con DHEA intravaginal, concluyendo que no hay evidencia de que DHEA mejore la calidad de vida, pero la DHEA sí podría mejorar la función sexual al compararla con placebo³¹.

DHEA vaginal

Archer y col³² compararon la eficacia de DHEA, prasterona, (6,5 mg, 0,50%) 21 días con 7 días de descanso, estrógenos conjugados equinos (0,3 mg) y estradiol (10 µg) durante 2 semanas seguidas y luego 2 veces por semana por 10 semanas en dispareunia moderada a severa y/o sequedad vaginal en un estudio randomizado, doble ciego fase III con 12 semanas de duración. La atrofia vulvovaginal fue evaluada por cuestionarios.

El *score* de dispareunia disminuyó del basal 1,27 a 1,63 unidades para DHEA, 1,4 con ECE y 1,23 con estradiol. La sequedad vaginal disminuyó de 1,44 a 1,58 unidades para DHEA, 1,1 para ECE y 1,23 para estradiol. La dosis diaria de 6,5 mg de DHEA prasterona parece ser tan eficaz como el ECE o el estradiol para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal. Además, los efectos benéficos en la sintomatología de atrofia vulvovaginal pueden obtenerse con poca cantidad de DHEA intravaginal con poco aumento de las concentraciones séricas de DHEA y sin efectos sistémicos.

Bibliografía

1. OMS, 2006.
2. THORNTON K, CHERVENAK J, NEAL-PERRY G. Menopause and sexuality. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015; 44: 649-61.
3. HESS R, THURSTON RC, HAYS RD, ET AL. The impact of menopause n health-related quality of life results from the stride longitudinal study. *Qual Life Res* 2012; 2183: 535-44.
4. CAIN VS, JOHANNES CB, AVIS NE, ET AL. Sexual functioning and practices in a multiethnic study of midlife women: baseline results from SWAN. *J Sex Res* 200; ?? 40: 266-76.
5. SANTORO N, CHERVENAK JL. The menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 627-36.
6. ROTHMAN MS, CARISON NE, XU M, ET AL. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids* 2011; 76: 177-82.
7. BURGER HG, DUDLEY EC, CUI J, ET AL. A prospective longitudinal study of serum tes-

Sumario

La salud y función sexual es un componente fundamental en el cuidado de la mujer menopáusica. La mayoría de las mujeres consideran al sexo como parte importante de su vida, sin embargo, el riesgo de que se vea afectado por la menopausia debería hacer que los médicos actúen en forma proactiva, evaluando la sexualidad en todas sus pacientes peri y posmenopáusicas. Si hay disfunción sexuales importante analizar las causas y ofrecer un tratamiento efectivo para mejorar la calidad de vida de las mujeres afectadas.

- tosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-8.
8. DAVIS SR, WORSLEY R, MILLER K, ET AL. Androgens and Female Sexual Function and Dysfunction Findings from the fourth International Consultation of Sexual Medicine. *J Sex Med* 2016; 13: 168-78.
 9. DUNN JF, NISULA BC, RODBOARD D. Transport of steroid hormones binding of 21 endogenous steroids to both testosterone binding globulin and corticosteroid binding globulin in huma plas. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58.
 10. PUGAT M, NADER N, HOGEVEEN K, ET AL. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cwell Endocrinol* 2010; 316: 53.
 11. DAVISON SL, BELL R, DONATH S, ET AL. Androgen levels in adult females changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 38-47.
 12. PARISH SJ, HAHN SR. Hipoactive sexual desire disorder: A review of epidemiology, biop-

- sychology, diagnosis and treatment. *Sex Med Rev* 2016; 4: 103-20.
13. SHIFREN JL, MONZ BU, RUSSO PA, ET AL. Sexual problems and distress in United States women, prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 970.
 14. BLÜMEL JE, CHEDRAUI P, BARON G, BELZARES E, BENCOSME A, ET AL. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009; 11: 39-48.
 15. WEST SL, DALONSO AA, AGANS RP, ET AL. Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1441.
 16. HAYES RD, DENNERSTEIN L, BENNETT CM, ET AL. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril* 2007; 87: 107.
 17. ABDOLRASULNIA M, SHEWCHUK RM, ROEPKE N, ET AL. Management of female sexual problems perceived barriers, practice patterns and confidence among primary care physicians and gynecologist's. *J Sex Med* 2010; 7: 2499.
 18. ALDER EM, COOK A, DAVIDSON D, ET AL. Hormones, mood and sexuality in lactating women. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 74.
 19. DAVIS SR, DAVISON SL, DONATH ET AL. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91.
 20. BRAUNSTEIN GD, SUNDWELL DA, KATZ M, ET AL. Safety and efficacy of 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.
 21. SHIFREN JL, BRAUNSTEIN GD, SIMON JA, ET AL. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-8.
 22. DAVIS SR, MOREAU M, KROLL R, ET AL. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005.
 23. Panay N, Al-Azzaw F, Brouhard C, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women the ADORE study. *Climatecric* 2010; 13: 121. Heard-Davison A, Heiman JR, Kuffel S Genital and subjective measurement of the time course effects of an acute dose of testosterone vs placebo in postmenopausal women. *J Sex Med* 2007; 4: 209.
 24. SOMBOONPORN W, DAVIS S, SEIF MW, ET AL. Testosterone for peri and postmenopausal women. *Cochrane Database System Rev* 2005; 4: CD004509.
 25. WHITE WB, GRADY D, GIUDICE LC, ET AL. A cardiovascular safety study of libgel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. *Am Heart J* 2012; 163: 27.
 26. European Medicines Agency Intrinsa (testosterone) Withdrawal of the marketing authorization in the European Union 2012, July 11. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/enCB/document.library/public_statement/72012/06/WC500128837.pdfFormat.
 27. WIERMAN ME, ARLT W, BASSON R, DAVIS SR. Androgen therapy in women: a reappraisal: An Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3489-510.
 28. BALDASSARRE M, PERRONE AM, GIANNONE FA, ET AL. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res* 2013; 25: 7.
 29. RAGHUNANDAN C, AGRAWAL S, DUBEY P. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2001; 7: 1284.

30. FERNANDES T, COSTA-PAIVALH, PINTO-NETO AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014; 11: 1262.
31. SCHEFFERS CS, ARMSTRONG S, CANTINEAU AE. Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
32. ARCHER DF, LABRIE F, MONTESINO M, MARTEL C. Comparison of intravaginal 6.5 mg (0.50%) prasterone, 0.3 mg conjugated estrogens and 10 µg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017.

Impacto de la menopausia en los trastornos del ánimo

Dr. Lázaro Montenegro Pacheco

Definición

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación después de doce meses y es secundaria a la pérdida de la actividad hormonal de los ovarios. A medida que avanza la menopausia se produce un aumento de las gonadotrofinas (FSH, LH), baja secreción ovárica de esteroides (estradiol, progesterona) y una disminución por lo menos en 50% de la testosterona. Estos cambios dan lugar a un hipoestrogenismo, que finalmente culmina con el aumento de los niveles de andrógenos (Schmidt et al, 2009).

Estos cambios en los niveles hormonales dan lugar a la sintomatología propia del período: Bochornos, atrofia de piel y mucosas, alteraciones de la libido, trastornos del sueño, osteopenia, osteoporosis, enfermedad coronaria y cambios importantes en el estado de ánimo.

El climaterio se refiere a un período más o menos prolongado que incluye tanto a la etapa que antecede, como a la que sigue a la menopausia. Es una etapa biológica de transición entre el período fértil y la senectud. Se trata de un proceso fisiológico universal, progresivo, irreversible e individual.

Se calcula que en los países desarrollados más de 30% de las mujeres tienen edad mayor a 50 años y en Estados Unidos 35 millones se encuentran en la posmenopausia y un millón entran a este período cada año (*US Congress of Technology Assessment*) (Newton 2001).

Trastornos afectivos durante la menopausia

Las mujeres tienen una prevalencia mayor de depresión comparada con los hombres 21% vs 13% (Kessler, 1993). La OMS encontró que la depresión es una de las causas de salud que provoca mayor discapacidad y es la segunda causa de enfermedad en los Estados Unidos (NIH, 2007) se calcula que 20 millones de americanos y 19 millones de la comunidad europea la padecen.

Los factores de riesgo para padecer una depresión en la edad adulta es cinco veces mayor cuando se ha presentado previamente en la juventud.

Este riesgo aumenta en 50% cuando ha habido un segundo episodio y a 70% cuando se han presentado dos episodios y a 90%

cuando se han manifestado tres episodios. La depresión es más frecuente en la perimenopausia y en la posmenopausia, por los cambios hormonales y se ha asociado con los bochornos (Schmidt et al, 2009).

Estudios recientes muestran que hay un aumento de primeros episodios de depresión mayor en mujeres perimenopáusicas sin depresión previa.

En un seguimiento de 8 años, Freeman y cols¹ estudiaron 231 mujeres que nunca antes habían sufrido depresión y demostraron que la probabilidad de presentar depresión era 2,5 veces mayor durante la perimenopausia que durante la premenopausia.

Por otro lado, Cohen y cols², siguieron a una cohorte de 460 mujeres, también sin depresiones anteriores y encontraron que las que entraban en la perimenopausia tenían dos veces más probabilidades de sufrir una depresión mayor que aquellas que permanecían en la premenopausia. La depresión mayor afectó al 16,6% de las mujeres perimenopáusicas en comparación al 9,5% de las premenopáusicas.

El riesgo de depresión mayor estaba aumentado en aquellas que referían síntomas vasomotores y en las que habían estado expuestas a acontecimientos vitales negativos.

Etiología de los trastornos depresivos del climaterio

Hay diferentes teorías que explican la importante relación entre menopausia y depresión. La hipótesis bioquímica asocia directamente la disminución de los niveles de estrógenos con la depresión.

Los receptores de estradiol 2 (llamados alfa y beta), se localizan preferentemente en la amígdala, hipocampo y en el sistema límbico. Su efecto es la regulación de la síntesis y metabolismo de las monoaminas, especialmente en el eje de la serotonina. Los estrógenos actúan sobre los receptores nucleares como un factor de transcripción uniéndose como dímeros a la respuesta específica de los ADN y regulando la expresión de los genes. Así mismo estimulan la proteína G y sus mecanismos. El estradiol inhibe el transportador de serotonina (SERT) mRNA, alterando sus niveles y su capacidad de unión aumenta la captura de los receptores 5HT_{2a} y nRNA, facilitando la regulación hacia abajo (*down regulation*) de los receptores 5-HT₂ en la corteza frontal. El estradiol y la progesterona regulan la captura de los 5HT₁. El estradiol disminuye la actividad de los 5HT_{1a} (regulación hacia abajo y su ensamble con la proteína G) y aumentando la expresión del gen de los receptores 5HT_{1a} (Schmidt et al, 2009).

Sus efectos como agonistas en los receptores serotoninérgicos, 5-HT, la regulación hacia arriba de los 5-HT₁ y hacia abajo de los 5-HT₂, dan como resultado la disminución de la monoaminoxidasa.

La noradrenalina (NA) se aumenta a través de su recambio, por lo tanto, al disminuir la recaptura de NA, como efecto paralelo se disminuye la sensibilidad de los receptores de dopamina. Los estrógenos, en condiciones normales, inducen la renovación y crecimiento de las dendritas y las sinapsis en las neuronas del hipocampo, regulan los factores neurotróficos y los neuropéptidos y junto con la liberación de corticotropina. Todo ello se encuentra relacionado con termorregulación,

el apetito y su voracidad y la tensión arterial (Prouty et al, 2005).

Se ha visto que en varias áreas del cerebro, por ejemplo el hipotálamo, la hipófisis, el sistema límbico y la corteza, existen neuronas que contienen receptores específicos para los estrógenos³.

De este modo, los estrógenos podrían influir en el estado de ánimo de un modo directo. A su vez, los estrógenos (y también la progesterona) podrían afectar el estado de ánimo de modo indirecto, a través de su acción en los sistemas neuroendocrinos o en los sistemas cronobiológicos, ambos teóricamente involucrados en la etiopatogenia de los trastornos del ánimo^{4,5}.

Se debe recordar que la menopausia quirúrgica (histerectomía con ooforectomía) se asocia a cifras más altas de depresión⁶. Esto se ha asociado a la supresión brusca y total de estrógenos. Las mujeres con ovarios intactos producen andrógenos que son aromatizados a estrógenos⁷.

Podría considerarse que el cerebro es un órgano dependiente de estrógenos y que la caída de sus niveles por debajo de cierto nivel, determina la aparición de disfunciones del ánimo, cognitivas y de la memoria⁸.

Bochornos y síntomas vasomotores como factor de riesgo

Los bochornos son el primer indicador del inicio de la menopausia. Aproximadamente el 75% de las mujeres experimentan bochornos desde la premenopausia y hasta la posmenopausia. (Avis et al, 1997).

La prevalencia de los bochornos es variable de acuerdo a la raza y el contexto sociocultu-

ral. En un estudio realizado en Estados Unidos el *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) en 16.000 mujeres se observó presencia de bochornos en el 46% de las afroamericanas, 34% en las hispánicas, 31% en las blancas, 21% en las chinas y 18% en las japonesas.

Los bochornos varían en intensidad, duración y frecuencia. Treinta y cinco por ciento de las mujeres los experimentan entre 6 meses y 2 años en promedio, 26%-29% entre 6 a 10 años y 10% por más de 10 años (Berg et al, 1988, Guthrie et al, 1996).

El 60% de las mujeres con depresión han sentido bochornos y sudores nocturnos (Feldman et al, 1985).

Hay estudios que los relacionan con trastornos del sueño, irritabilidad, ansiedad, vergüenza en público, depresión y trastornos de memoria. Los síntomas vasomotores aumentan con el estrés y la ansiedad produciendo bochornos incontrolables, problemas familiares y laborales (Bromberger et al, 2003).

Deterioro cognitivo

Los estrógenos modulan los procesos de atención primaria, la memoria episódica verbal, la memoria de evocación y la memoria reciente analizada a través de la lectura de un texto.

Las mujeres tienen una disminución de la claridad mental y la memoria corto plazo. Aquellas que reciben terapia de reemplazo hormonal tienen mejores puntajes en las escalas de memoria (Jacobs et al, 1998, Sheperd et al, 2001).

En el *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), las mujeres peri y posmenopáusicas tiene síntomas de olvidos en 41% vs 31% de premenopáusicas.

En el estudio *Seattle Midlife Women's Health Study* (NAMS, 2004), se informa que el 62% de las mujeres tienen cambios en la memoria, lo que podría considerarse indicación de terapia de reemplazo.

Insomnio

Las mujeres posmenopáusicas tienen 2,6 a 3,5 veces más problemas de insomnio que las premenopáusicas. Ha sido atribuido a los síntomas vasomotores. Un sueño no reparador tiene consecuencias, ya que afecta el estado de alerta durante el día, disminución de la productividad, irritabilidad, cansancio, lo que puede afectar relaciones sociales y familiares (Amore et al, 2004).

En un estudio Campbell y Whitehead (1977), trataron a mujeres con terapia de reemplazo hormonal y encontraron que las que sufrían de bochornos (aliviados por el tratamiento) reportaron mejoría del insomnio. Las mujeres que no sufrían bochornos, por el contrario, no mejoraron de su insomnio⁹.

Irritabilidad

La irritabilidad se manifiesta por comportamiento hostil, intolerancia, enojo, sensibilidad, frustración, alteraciones de la autoestima.

Las mujeres describen el enojo como la sensación de estar a punto de explotar, sentirse fuera de control, mayor sensibilidad a los ruidos, sentir que todo les molesta.

La escala de Born-Steiner *Irritability Scale: Observer Rating*, es un buen instrumento para la medición de la irritabilidad (Born et al, 2008).

Tratamiento

Existe evidencia del uso de la terapia cognitiva conductual individual¹⁰ o en grupo¹¹ para tratar los síntomas del climaterio. También se recomiendan las terapias de relajación para los síntomas menopáusicos¹².

Sin embargo, lo que tiene más respaldo es el tratamiento con antidepresivos, terapia de reemplazo hormonal o la combinación de ambas terapias.

Los antidepresivos más recomendados son los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). De ellos el citalopram y el escitalopram se recomiendan para el tratamiento de la depresión así como para el manejo de los síntomas vasomotores¹².

El escitalopram ha sido el único antidepresivo cuyo efecto se ha comparado con los tratamientos hormonales. Soares y cols compararon la evolución de 16 mujeres tratadas con escitalopram con 16 mujeres tratadas con etinilestradiol y noretindrona. El escitalopram no sólo fue tres veces más efectivo que la combinación de hormonas para tratar la depresión sino que también los bochornos. Mientras el 56% de las mujeres sintió alivio de sus bochornos con el antidepresivo, sólo se observó una disminución del 31% en aquellas que recibieron hormonas¹³.

Otros estudios mostraron que la duloxetine es útil para tratar la depresión en este período¹⁴. La FDA aprobó en 2008 el uso de desvenlafaxina para el tratamiento de la depresión. Un estudio realizado con 620 mujeres posmenopáusicas con 50 o más bochornos moderados a graves por semana demostró que mejoró significativamente la frecuencia e intensidad de los bochornos¹⁵.

Por último se debe tener en cuenta que hay estudios que demuestran que la terapia hormonal de reemplazo mejora

la respuesta antidepresiva de los ISRS en mujeres perimenopáusicas¹⁶ y posmenopáusicas¹⁷.

Bibliografía

1. FREEMAN EW, SAMUEL MD, LIN H ET AL. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385-90.
2. COHEN LS, SOARES CN, VITONIS AF ET AL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition; the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385-90.
3. MCEWEN BS, DAVIS PG, PARSONS B. The Brain is a target for steroid hormone action. *Annu Rev Neurosci* 1979; 2: 65-112.
4. MCEWEN BS. Effect of the steroid/thyroid hormone family on neural and behavioral plasticity. En: Nemeroff CB. *Neuroendocrinology*. Boca ratón, Florida: CRC press. 1992.
5. THOMAS EM, ARMSTRONG SM. Effect of ovariectomy and estradiol on unity of female fat circadian rhythms. *Am J Physiol* 1989; 257: 1241-50.
6. MCKINLAY JB, MCKINLAY S, BRAMBILLA D. The relative contributions of endocrine changes and social circumstances of depression in mid-aged women. *J Health Soc Behav* 1987; 28(4): 345-53.
7. BAKSTROM T. Symptoms related to the menopause and sex steroid treatments. *Ciba Found Symp* 1995; 191: 171-86.
8. ARPELS JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause: A hypothesis and review of supporting data. *J Repro Med* 1996; 41(9): 633-9.
9. CAMPBELL S, WHITEHEAD M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 4(1): 31-47.
10. ALLEN A. Cognitive Behaviour therapy for menopausal hot flashes: Two case report. *Maturitas* 2006; 54(1): 95-9.
11. ALDER J. Cognitive behavioural Group intervention for climacteric syndrome. *Psychoter Psychosom* 2006; 75(5): 298-303.
12. SOARES CN, POITRAS JR. Efficacy of Citalopram as a monotherapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 473-9.
13. SOARES CN, ARSENIO H, JOFFE H ET AL. Escitalopram versus etinilestradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep and quality of life. *Menopause* 2006; 13: 780-6.
14. BURT VK, WOHLREICH MM. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women age 40 to 55 years. *Psychosomatics* 2005; 46: 345-54.
15. SPEROFF L, GASS M, CONSTANTINE G. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1): 77-87.
16. RAPKIN AJ, MIKACICH JA. The clinical nature and formal diagnosis of premenstrual postpartum and perimenopausal affective disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4: 419-28.
17. ZANARDI R, ROSSINI D. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in postmenopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17(6-7): 400-5.

Vitamina D

No solo es un tema osteomuscular

Dr. Carlos Rencoret del Valle

Es un tema que ha tomado relevancia en los últimos 15 años, desde el año 2000 se ha incrementado el número de artículos relacionados con vitamina D y actualmente encontramos en la literatura mundial al menos 5.000 referencias anuales sobre vitamina D con relación a esta vitamina.

La vitamina D en realidad no es una vitamina, sino una hormona. Se origina en el riñón, donde se forma 1,25 OH vitamina D, que es la forma activa u hormona y su efecto se observa en múltiples sistemas, principalmente pero en el sistema osteomuscular, donde regula el metabolismo del calcio y fósforo, controla la actividad de la glándula paratiroides y en el tubo digestivo regula la absorción del calcio, pero, además tiene acción en otros lugares como el sistema ginecológico, sistema nervioso central, sistema autoinmune, etc. Por lo tanto, se comporta como una hormona, ya que tiene un origen en un lugar específico y su efecto es en múltiples lugares donde existan receptores para esta vitamina D.

Para la formación de la vitamina D es necesaria la absorción cutánea de colecalciferol (D3) que aporta más del 90% de el precursor de Vit D y el resto se obtiene por absorción

intestinal de ergocalciferol (D2) o colecalciferol (D3), de manera que la fuente principal de obtención de su precursor es la luz solar. El colecalciferol (D3) se absorbe por la piel, pasa al torrente sanguíneo y llega al hígado donde se transforma en 25-hidroxi vitamina D o calcidiol. Posteriormente este calcidiol en el riñón se transforma en 1,25-dihidroxi vitamina D que es la forma activa. Esta forma activa es la que tiene acción en todos los órganos donde exista receptor para ella.

Para obtener vitamina D es fundamental la exposición solar y ésta se afecta por múltiples factores como latitud o ubicación donde se encuentra la persona, estación del año, hora del día, contaminación ambiental o polución, edad y pigmentación de la piel, y actualmente el uso o no de protectores solares, que influyen significativamente en la absorción de la vitamina D.

Los alimentos aportan escasa vitamina D (menos del 10% del total) y se encuentra especialmente en algunos peces como salmón, sardinas y atún. Existen algunos alimentos fortificados con vitamina D, pero en escasa cantidad, insuficientes para cubrir los requerimientos diarios de ésta.

En los últimos años se ha visto una declinación de los niveles de vitamina D a nivel mundial debido a la menor exposición al sol, la escasa ingesta de alimentos que la contienen y por la aparición de cofactores adicionales que impiden o alteran la absorción, especialmente el uso de protectores solares, la no exposición al sol por cambios en estilo de vida o temor al cáncer de piel, y al aumento de sustancias contaminantes en el aire (*smog*), que afecta la absorción de los rayos UV a través de la piel para conseguir colecalciferol (D3). Se ha demostrado en distintos estudios una reducción notoria de los niveles de vitamina D en diferentes poblaciones del mundo en los últimos años y esto es independiente de la edad, sexo y raza¹.

En resumen, hoy las fuentes de vitamina D son escasas, debido a exposición solar insuficiente, alimentos con escasa cantidad de vitamina D y suplementos vitamínicos farmacológicos que contienen bajas dosis de vitamina D, que no superan las 400 UI por tableta. En la población mayor de 50 años, niños y mujeres embarazadas o en lactancia es necesario medir niveles séricos de vitamina D y en caso de déficit es necesario la aplicación de suplementos farmacológicos de esta vitamina.

Funciones de la vitamina D

1. Regula la homeostasis mineral calcio-fósforo.
2. Protege la integridad del esqueleto.
3. Regula el crecimiento y la maduración celular.
4. Inhibe la producción de renina.
5. Incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma.
6. Modula la función de los linfocitos T y linfocitos B activados y de macrófagos.
7. Incrementa la contracción del miocardio.
8. Tiene efecto antiproliferativo y antiangiogénico (cáncer)⁹.

Salud ósea

Es la función más importante de la vitamina D. La hipovitaminosis D produce una disminución de la absorción del calcio a nivel intestinal lo que provoca una hipocalcemia transitoria, que secundariamente aumentala hormona paratiroidea (PTH) y provoca un hiperparatiroidismo secundario. Esto aumenta la reabsorción ósea, lo que produce osteoporosis u osteomalacia (según la edad de la persona) y al mismo tiempo disminuye la fuerza muscular, lo que aumenta las caídas y por tanto aumenta el riesgo de fractura²⁻⁷.

En riesgo de fracturas, se ha demostrado en estudios doble ciego con suplemento de vitamina D vs placebo por 5 años en personas mayores de 65 años en hogares de reposo, una reducción del 33% de fracturas en el grupo con vitamina D⁸.

Sin embargo en metaanálisis no se ha podido demostrar que la suplementación de vitamina D, por sí sola es capaz de reducir fracturas en poblaciones menores de 65 años o personas no institucionalizadas mayores de 65 años^{9,10}.

En relación con el uso de antirreabsortivos óseos se ha demostrado la importancia de vitamina D en pacientes en tratamiento con alendronato, la acción de éste se reduce en

50% cuando los niveles de vitamina D son deficientes¹¹.

Con respecto a las caídas, los suplementos de vitamina D a dosis de 700 a 1.000 UI elevada mayores a 700 a mil unidades por día podrían reducir el riesgo de caídas en adultos de edad avanzada con una reducción de hasta 20% por el mejor resultado a nivel del equilibrio y la fuerza muscular en las personas con vitamina D normal^{9,10}.

La sarcopenia (pérdida de masa y potencia muscular debido al envejecimiento o sedentarismo) se asocia también al déficit de vitamina D y estudios internacionales muestran que el suplemento de esta vitamina mejora el rendimiento muscular en ancianos y mejora la estabilidad reduciendo el riesgo de fracturas periféricas¹².

Vitamina D y diabetes

Vitamina D se asocia al riesgo de diabetes. El déficit de esta vitamina aumenta la resistencia a la insulina y se asocia con síndrome metabólico, lo que produce un mal control de diabetes mellitus tipo 1, cetacidosis y nefropatía diabética.

Los suplementos de vitamina D son capaces de reducir el riesgo de diabetes mellitus 1 y durante el embarazo es capaz de producir una reducción del desarrollo de autoanticuerpos contra islotes pancreáticos. Cuando ya hay una diabetes instaurada, la suplementación de vitamina D no produce ningún efecto benéfico. Un dato importante a considerar es la obesidad asociada a diabetes en estos pacientes, ya que la grasa corporal aumentada secuestra la vitamina D circulante, lo que au-

menta el problema; el déficit de vitamina D aumenta además la acumulación de grasa en el organismo^{13,14}.

Vitamina D y neumología

Se ha asociado el déficit de vitamina D a un aumento de actividad en asma bronquial y los pacientes con hipovitaminosis D presentan mayores crisis y peor respuesta a los corticoides, con mayor cantidad de hospitalizaciones y tratamientos complejos. También en la fibrosis quística la presencia de vitamina D mejora la capacidad pulmonar y reduce las estancias hospitalarias¹⁵.

Vitamina D e infecciones

Los macrófagos son capaces de producir 1,25-hidroxivitamina D o dihidroxivitamina D que se une al receptor produciendo catelicidina. Este es un protector de infecciones. El déficit de vitamina D puede producir mayor riesgo de infecciones especialmente de tipo respiratorio. En grandes cuadros infecciosos como septicemias, la corrección de vitamina D reduce la estancia hospitalaria en estos pacientes^{13,15}.

Vitamina D y sistema digestivo

La vitamina D se ha visto asociada con el síndrome de intestino irritable o colon irritable; en estudios randomizados doble ciego se ha visto que el aporte de vitamina D en altas dosis mejora significativamente los síntomas del

síndrome de intestino irritable con disminución del dolor abdominal, disminución de la distensión abdominal, flatulencia y borborismo al comparar con placebo¹⁶.

Un interesante estudio sobre el sistema digestivo se realizó en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). Se vio que aquellas personas que tenían enfermedad inflamatoria intestinal y además, un nivel bajo de vitamina D, presentaban mayor dolor y mayor puntuación de la actividad de la enfermedad y necesitaron mayor uso de tratamientos con esteroides, agentes biológicos, narcóticos y mayor número de admisiones en hospitales y cirugías en comparación con personas que padecían la misma enfermedad pero con niveles normales de vitamina D. Además la suplementación de vitamina D redujo la utilización de tratamientos complejos especiales y el número de hospitalizaciones en este grupo de pacientes¹⁷.

Vitamina D y cáncer

Pruebas experimentales han sugerido una posible asociación entre vitamina D y riesgo de cáncer, en estudios en células de laboratorio y en tumores en ratones se ha encontrado que la vitamina D puede promover la diferenciación celular lo que disminuye el crecimiento de células cancerosas, estimulando la muerte celular (apoptosis) y reduciendo la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis) en los tumores.

Todos estos estudios son de tipo experimental a nivel de laboratorio y en animales. En estudios aleatorios en personas, analizan-

do el consumo de vitamina D y cáncer, aún no se ha logrado una información clara sobre reducción de incidencia o mortalidad. Sin embargo, ya hay evidencias de que el déficit de vitamina D se asocia a un mayor riesgo de cáncer de colon, próstata, mama, pulmón, páncreas y cáncer esofágico pero esta evidencia aún es circunstancial y no presenta claramente una relación causa- efecto^{9,13,18}.

Vitamina D en ginecología

La normalidad de vitamina D se asocia con un mejor resultado de fertilización *in vitro* en comparación con su deficiencia, especialmente por factores endometriales. Los suplementos de vitamina D podrían mejorar la salud reproductiva y metabólica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Por otro lado, los suplementos de vitamina D podrían proteger a la mujer de la endometriosis y de la dismenorrea primaria¹⁹.

En un grupo de mujeres en fertilización *in vitro* (FIV), al analizar el porcentaje de embarazos clínicos por ciclo en mujeres con niveles normales de vitamina D se observó que el nivel normal de vitamina D se asoció a porcentajes de embarazo de 50% *versus* 34% cuando los niveles de esta vitamina son deficientes²⁰.

Vitamina D y embarazo

La deficiencia de vitamina D durante el embarazo se ha asociado con osteomalacia materna y miopatías, hipocalcemia neonatal y reducción materno fetal de la densidad mineral

ósea, el tema más relevante de vitamina D ya que su acción principal está en el metabolismo óseo, pero además se han descrito últimamente efectos no óseos en relación al déficit de vitamina D, como preeclampsia, diabetes gestacional, retardo de crecimiento intrauterino, parto prematuro y mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades autoinmunes en niños con madres con hipovitaminosis D²¹⁻²⁷.

La densidad mineral ósea en mujeres embarazadas y posparto va disminuyendo sustancialmente a partir de la semana 10 y en relación con mujeres no embarazadas se nota claramente una diferenciación a las 34 semanas y al momento del parto con una reducción de DMO de 3%, lo que influye en la calidad de hueso materno, pero también altera la calidad de hueso fetal.

En relación con otras patologías del embarazo, hay una asociación de hipovitaminosis D con preeclampsia, en un estudio hecho por el Dr. Lee en el año 2014, se observó que el riesgo de preeclampsia aumentaba 4 veces

en pacientes con vitamina D menores de 20 ng/ml, en relación con pacientes con vitamina D normal²⁸.

También hay algunos datos de hipovitaminosis D y embarazo con retardo de crecimiento intrauterino, con asociaciones con riesgo relativo entre 2 y 7 de mayor retardo de crecimiento intrauterino con hipovitaminosis^{29,30}.

Medición de la vitamina D

La medición plasmática usada es la 25-hidroxivitamina D, que es el metabolito no activo producido por el hígado, puesto que la medición del 1,25-dihidroxivitamina D renal, que es la sustancia activa es muy inestable dentro del día y por lo tanto la variabilidad dificulta mucho su determinación y comparación, lo que no sucede con la medición de la 25-hidroxivitamina D que es su precursor. Hay algunos problemas de estandarización y problemas de

¿Cómo valoramos la vitamina D y qué nivel es adecuado?

- Deficiencia <20 ng/ml
- Insuficiencia 20-30 ng/ml
- Valor adecuado >30 ng/ml
(>absorción Ca y <nivel de PTH)
- Nivel de toxicidad 150 ng/ml

Riazu C, Blachoff-Fernari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):363-70.

medición puesto que la vitamina D se mide en ng/ml o en nMol/l, lo que dificulta la comparación de datos y la posología de la vitamina D se mide en mcg o en unidades internacionales (UI), por lo que es necesario hacer las conversiones correspondientes.

Deficiencia de la vitamina D

En el mundo se ha medido especialmente en niños y en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis los niveles de vitamina D. Se ha visto que aproximadamente 2/3 de la población femenina posmenopáusica tiene déficit de vitamina D. En Chile hay algunos estudios en población infantil, y en pacientes mayores hay un estudio publicado por el Dr. González en el año 2007 que mostró que el 60% de mujeres posmenopáusicas sanas en una población en Santiago, tenían niveles bajo 20 ng/ml de vitamina D (defi-

ciencia franca). Incluso se ha visto deficiencia de vitamina D en sexo masculino y en Estados Unidos 72% de hombres mayores de 75 años tienen algún grado de deficiencia o insuficiencia de vitamina D. La medición además tiene variación estacional puesto que el verano eleva los niveles de vitamina D por la mayor absorción de sol. En hombres mayores de 70 años se recomienda dosis incluso de 2.000 UI diarias para mantener niveles normales de vitamina D y reducir el riesgo de fracturas a esa edad.

Tratamiento de la hipovitaminosis D

La vitamina D como fármaco es una droga que tiene vida media prolongada y estable, un amplio margen terapéutico y de seguridad, es fácil de medir y tiene escasas interacciones con medicamentos. Se puede administrar en dosis diarias de 400 a 800 unidades en table-

Tratamiento de Hipovitaminosis D

- **Adultos deficientes de vitamina D, dosis de ataque:**
 - 50.000 IU vitamina D3 semanal
 - o su equivalente 6000 UI/d
 - por 8 a 12 semanas (2 a 3 meses)
- **Alcanzado niveles de 25OHD de 30 ng/ml:
Régimen de mantenimiento de 1500-2000 IU/d**
- **Obesos, portadores de malabsorción o uso de medicación que afecte el metabolismo de la VD deben aumentar las dosis**

Michael F. Holick, N Engl J Med 2007;357:266-81

tas, también en gotas orales con 200 unidades por gota para uso diario, pero, actualmente existen megadosis, conteniendo 50.000, 100.000 y 300.000 UI de vitamina D por sachet o frasco.

La administración de vitamina D tiene una respuesta individual en cada persona puesto que la absorción intestinal no es igual en todos y además las personas no tienen un valor inicial similar de vitamina D. Por lo tanto, debemos evaluar el valor de vitamina D antes y después del tratamiento para confirmar que con los tratamientos efectuados se logran valores normales.

Toxicidad de la vitamina D como tratamiento

No hay efectos tóxicos en personas que reciben 4.000 UI/día, durante un año de vitamina D y una ingesta diaria mayor de 50.000 UI puede llegar a valores tóxicos que son los que superan los 150 ng/ml. La intoxicación por vitamina D es muy rara, su clínica puede pasar inadvertida. Se asocia a hipercalcemia e hiperpotasemia con aumento de reabsorción ósea, hipercalciuria, calcificaciones tisulares,

nefrolitiasis y alteración de la función renal^{9,13}.

Resumen

1. La deficiencia de vitamina D ha sido demostrada en todas las edades y a diferentes latitudes.
2. El escaso aporte nutricional y la limitación a la exposición solar actual es un factor muy importante en su déficit.
3. El uso de suplementos de vitamina D pueden ser necesarios para mejorar la absorción del calcio y prevención de fracturas.
4. El déficit de vitamina D se relaciona además con enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, neoplasias, infecciones y también patologías ginecológicas y del embarazo.

La corrección de la vitamina D tiene bajo costo y un excelente margen de seguridad lo que permite un tratamiento muy efectivo.

A continuación se muestra en la Tabla 1 un resumen de las estrategias para prevenir y tratar la deficiencia de vitamina D.

Tabla 1. Estrategias para prevenir y tratar la deficiencia de vitamina D

Causa de deficiencia	Medidas de prevención y mantención para evitar deficiencia	Tratamiento de deficiencia
Niños		
Lactancia sin suplementos de vitamina D hasta 1 año de edad	400 UI de vitamina D ₃ /día, efectiva exposición al sol, 1.000-2.000 UI de vitamina D ₃ /día es seguro, La dosis de mantención es 400-1.000 UI de vitamina D ₃ /día	200.000 UI de vitamina D ₃ Cada 3 meses, 600.000 UI de vitamina D intramuscular, repetir a las 12 semanas; 1000-2000 IU de vitamina D ₃ /día con suplemento de calcio
Exposición inadecuada al sol o suplementación, o piel oscura – desde 1 a 18 años	400-1000 UI de vitamina D ₃ /día, efectiva exposición al sol, 1000-2000 UI de vitamina D ₃ /día es seguro. Dosis de mantención 400-1000 UI de vitamina D/día	50.000 UI de vitamina D ₃ cada semana por 8 semanas
Adultos		
Exposición inadecuada al sol o suplementación, 7-dehidrocolesterol disminuido en la piel debido al envejecimiento (sobre 50 años)	800-1000 UI de vitamina D ₃ /día , 50.000 UI de vitamina D ₃ Cada 2 semana o cada mes, efectiva exposición al sol, o uso de cama de bronceado u otro dispositivo de radiación UVB (por ejemplo, lámpara portátil Sperti). Hasta 10.000 UI de vitamina D ₃ /día es seguro durante 5 meses, la dosis de mantención es de 50.000 UI cada 2 semanas o cada mes	50,000 UI de vitamina D ₃ cada semana por 8 semanas; Repetir por otras 8 semanas si 25-hidroxivitamina D <30 ng/ml
Embarazo o lactancia (utilización fetal, exposición inadecuada al sol o suplementación)	1000-2000 UI de vitamina D ₃ /día, 50.000 UI de vitamina D ₂ cada 2 semanas, hasta 4000 UI de vitamina D ₃ /día es seguro por 5 meses, Dosis de mantención es de 50.000 UI de vitamina D ₃ Cada 2 o 4 semanas	50.000 UI de vitamina D ₃ Cada semana durante 8 semanas, repetir por otras 8 semanas si 25-hidroxivitamina D < 30 ng /ml
Síndrome de malabsorción (malabsorción de vitamina D, exposición inadecuada al sol o suplementación)	Exposición adecuada al sol o a radiación ultravioleta 50.000 UI de vitamina D ₃ por día, cada día o cada semana, hasta 10.000 UI de vitamina D ₃ /día es seguro por 5 meses. Dosis de mantención es de 50.000 UI de vitamina D ₂ por semana	Irradiación UVB (cama de bronceado o dispositivo portátil UVB, por ejemplo, lámpara portátil Sperti), 50.000 UI de vitamina D ₃ todos los días o cada dos días
Obesidad	1000-2000 UI de vitamina D ₃ /día, 50.000 UI de vitamina D ₃ cada 1 - 2 semanas. Dosis de mantención es de 50.000 UI de vitamina D ₃ Cada 1, 2 o 4 semanas	50.000 UI de vitamina D ₃ semanal durante 8-12 semanas, repetir por otras 8-12 semanas si 25-OH vitamina D <30 ng/ml

Bibliografía

1. ADAMS JS ET AL. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 471-8.
2. PARFITT AM ET AL. *Am J Clin Nutr* 1982; 36(5 Suppl): 1014-31.
3. ALLAIN TJ ET AL. *Gerontology* 2003; 49(5): 273-8.
4. LEBOFF MS ET AL. *JAMA* 1999; 281(16): 1505-11.
5. BETTICA P ET AL. *Osteoporos Int* 1999; 9(3): 226-9.
6. LIPS P ET AL. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3): 1212-21.
7. VAN DER WIELEN RPJ ET AL. *Lancet* 1995; 346(8969): 207-10.
8. TRIVEDI D. *BMJ* 2003; 326(7387): 469.
9. HOLICK MF. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
10. ROSEN CJ. *N Engl J Med* 2011; 364(3): 248-54.
11. OLMOS J ET AL. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4491-7.
12. BISCHOFF-FERRARI HA. *BMJ* 2009; 339: b3692.
13. GARCÍA E. *Medicine* 2012; 11(16): 961-70.
14. MASVIDAL ALIBERCH RM. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77(4): 279.
15. GRANT WB. *Dermato-Endocrinology* 2012; 4(2): 81-3.
16. ABBASNEZHAD A ET AL. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28(10): 1533-44.
17. TOUFIC A ET AL. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(5): 712-9.
18. MANSON JE. *N Engl J Med* 2011; 364(15): 1385-7.
19. LERCHBAUM E. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(3): 145-50.
20. GARBEDIAN K ET AL. *CMAJ Open* 2013; 1(2): E77-82.
21. PÉREZ-LÓPEZ FR. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(1): 13-24.
22. VILJAKAINEN HT. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1749-57.
23. MOLLER UK. *Osteoporos Int* 2012; 23(4): 1213-23.
24. NASSAR N. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3): 208.e1-7.
25. FERNÁNDEZ-ALONSO AM. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116(1): 6-9.
26. HOLLIS BW. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 717-26.
27. LIU NQ. *J Immunol* 2011; 186(10): 5968-74.
28. XU L, ET AL. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(2): 149.e1-7.
29. BODNAR LM. *J Nutr* 2010; 140(5): 999-1006.
30. LEFFELAAR ER. *Br J Nutr* 2010; 104(1): 108-17.

Disminución del riesgo de cáncer de mama con estrógenos solos. Nuevos conceptos

Dr. Oscar González Campos

Introducción

Hasta fines del siglo XX, se enseñaba en las escuelas de medicina y en los cursos de posgrado que en la primera fase de cada ciclo menstrual, los estrógenos promovían la proliferación celular e inhibían la apoptosis en el endometrio, por un mecanismo complejo de cambios transcripcionales que incluían la modulación de la función de los genes supresores de tumores (PTEN). Este efecto era antagonizado por la progesterona, en la segunda fase del ciclo, donde aumentaba la apoptosis y disminuía la proliferación celular. En forma simultánea ocurría el mismo efecto en el tejido mamario, aumento de la proliferación celular en la fase estrogénica del ciclo con inhibición de la apoptosis, lo que era revertido en la segunda fase por la progesterona, con aumento de la apoptosis y disminución de los efectos proliferativos de los estrógenos sobre el tejido mamario; acción que dependía de la concentración de receptores de progesterona. Estos conceptos cambiaron fundamentalmente cuando se describió que si bien es cierto que el endometrio prolifera en la primera fase del ciclo, la mama prolifera en la segunda

fase por acción de la progesterona y no de los estrógenos.

El término repentino en el año 2002 de la rama del *Women's Health Initiative* (WHI) con terapia combinada continua con estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona en esquema combinado continuo, redujo el tiempo de seguimiento del estudio de 8 a 5,2 años. La causa de la suspensión fue el aumento del riesgo relativo de cáncer mamario y la decisión la tomó el Comité de Seguridad y Monitoreo de Datos del estudio, independiente de los investigadores.

El efecto promotor del cáncer de mama de las progestinas ya había sido comunicado en 1998 por Key y Pike; y reafirmado en 2001 en el III Simposio Lynn Sage de Cáncer de Mama por Malcolm Pike, de la University of Southern California, quien expuso que la progestina de la THR combinada constituía la causa más importante del aumento de riesgo de cáncer mamario¹.

Los resultados del WHI fueron otra demostración mejor diseñada de que las progestinas asociadas a los estrógenos incrementan el riesgo de cáncer mamario, más allá del riesgo esperado con estrógenos solos. En términos

de riesgo absoluto, hubo 38 *versus* 30 casos de cáncer de mama por cada 10.000 usuarias de terapia combinada continua estrógenos/progestina por año. Esto es un aumento observado de riesgo relativo de cáncer mamario en el WHI de 5% anual, equivalente a 26% en 5,2 años, más del doble de lo esperado. La publicación subsiguiente de los resultados de la rama del WHI con estrógenos solos confirmó una disminución de 23% del riesgo relativo de cáncer de mama, un resultado en espejo de la comunicada con estrógeno/progestina continua. Posteriormente, varios estudios epidemiológicos han revelado un incremento en la incidencia del cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal de la menopausia con estrógenos con progestinas, mientras que la terapia hormonal con estrógenos solos en mujeres con histerectomía, muestra una disminución².

La potencia de la progestina fundamentalmente en su acción antiestrogénica ejerce un rol esencial y a mayor abundamiento, diferentes investigaciones de laboratorio, incluso genéticas, sumadas a los datos principalmente del estudio WHI, concluyeron que el acetato de medroxiprogesterona tiene un efecto facilitador en el desarrollo del cáncer mamario al reducir la activación de genes apoptóticos inducidos por estrógenos³.

Simultáneamente trabajos experimentales precisaron con evidencia consistente que la acción de la progesterona es dependiente del entorno, como por ejemplo la exposición hormonal con diferente acción en presencia versus ausencia de estrógenos, tipo de efector, ya que posee acciones proliferativas en la mama pero antiproliferativas en el útero y

reacción cruzada con otros receptores nucleares⁴. Aunque está documentado desde hace mucho tiempo que los estrógenos participan en el desarrollo y proliferación del cáncer de mama⁵, se ha publicado en forma sucesiva que los estrógenos inducen apoptosis en modelos animales con mamas normales⁶; proceso corroborado además en células de cáncer de mama que han sido deprivadas de estrógenos por largo tiempo o han sido tratadas exhaustivamente con antiestrógenos⁷.

Agrega un inquietante interés a estos resultados, que al agregar progesterona al modelo con estrógenos el demostrado efecto proapoptótico se mantiene, pero con un notorio aumento de la mitosis celular. Esto explicaría el crecimiento acelerado de los tumores en el grupo de estrógenos con progesterona, que implica un mayor recambio de células en mitosis/apoptosis; lo que fue confirmado posteriormente a través de marcadores proteicos de proliferación y apoptosis⁸.

Los tumores provenientes de mujeres tratadas con estrógenos solos tuvieron un crecimiento más lento; la combinación de ambas hormonas aceleró el crecimiento tumoral, lo que se correlaciona con el índice mitótico: un aumento con el tratamiento combinado y una disminución con estrógenos solos⁹. Todos los resultados de estas líneas permiten asegurar que tanto los estrógenos como los progestágenos tienen una participación activa y moduladora sobre la carcinogénesis de la mama¹⁰. Y estos antecedentes apoyan y validan los recientes re-análisis publicados de las dos ramas del estudio WHI en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos conjugados de equino solos y con medroxiprogesterona¹¹.

Los 80 años de los estrógenos conjugados de equino

Los estrógenos conjugados de equino son estrógenos aislados de la orina de la yegua embarazada que contienen –en una mezcla con más de 200 sustancias que en su mayoría no han sido todavía clasificadas en su estructura química o farmacodinámica–, por lo menos 10 estrógenos diferentes en forma de conjugados de sulfato sódico y que son los más importantes: 17 beta-estradiol, 17 beta-dihidroequilina, 17 beta-dihidroequilenina, 17 alfa-dihidroequilina, 17 alfa-estradiol, estro-na, equilina, 17 alfa-dihidroequilenina, delta 8,9-dehidroestrona y equilenina¹².

Los estudios demostraron que los estrógenos conjugados de equino, solos o con progestina, disminuyeron significativamente los síntomas vasomotores, los trastornos cognitivos, la enfermedad cardiovascular, las fracturas vertebrales clínicas y de cadera y el riesgo de diabetes. A estos efectos beneficiosos, actualmente se suma que administrados solos en mujeres sanas con histerectomía disminuyen en 22% el riesgo de cáncer de mama invasivo¹³.

Los estrógenos conjugados de equino comenzaron a utilizarse en terapia hormonal de la menopausia en 1941, por lo que su uso ha cumplido 80 años de experiencia. La importante evidencia actual de que los estrógenos solos inducen apoptosis en el tejido mamario no debe sorprender, ya que alrededor del año 1970, antes del desarrollo del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama, se utilizaban empíricamente los estrógenos en dosis altas para inducir la regresión del tumor en mujeres posmenopáusicas¹⁴.

THM y cáncer de mama en el Estudio WHI

El trabajo de investigación original de Rowan T. Chlebowski et al, “*Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality*”, culminó en 2020 después de 20,2 años y con datos sólidos de certeza pone fin a la controversia sobre estrógenos y riesgo de cáncer de mama¹⁵.

Para una mejor comprensión, se hace necesario exponer el *Abstract* del estudio para eventualmente contrastarlo con otras conclusiones.

El objetivo de este estudio fue evaluar en forma aleatoria la relación del uso previo de estrógenos más progestina, o de estrógenos solos, con la incidencia y mortalidad por cáncer de mama en las dos ramas del Estudio WHI.

Diseño, ajustes y participantes. Seguimiento a largo plazo de los 2 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, que involucraron a 27.347 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años sin cáncer de mama previo y con mamografía de detección inicial negativa. Se reclutaron mujeres en 40 centros de EE.UU, desde 1993 a 1998, con seguimiento riguroso hasta el 31 de diciembre de 2017. El resultado principal determinó la incidencia de cáncer de mama, en ambas ramas de acuerdo al protocolo previamente establecido para daño; y secundariamente, estableció las muertes por cáncer de mama y las muertes posteriores a un cáncer de mama.

Intervenciones. En la primera rama del estudio participaron 16.608 mujeres con útero, de las cuales en forma aleatoria 8.506 fueron asignadas para recibir estrógenos conjugados de equino 0,625 mg, más acetato de

medroxiprogesterona 2,5 mg, en esquema combinado continuo; y las otras 8.102 mujeres recibieron placebo. En la otra rama, en la que participaron 10.739 mujeres con histerectomía, 5.310 también en forma aleatoria, recibieron estrógenos conjugados de equinos 0,625 mg solos, sin progestágeno; y las otras 5.429 mujeres recibieron placebo. La intervención con estrógenos conjugados de equino 0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg, en esquema combinado continuo, se detuvo en 2002 después de una mediana de duración de 5,6 años; y la intervención con estrógenos conjugados de equinos 0,625 mg solos, se detuvo en 2004 después de una mediana de duración de 7,2 años.

Resultados. En las 27.347 mujeres posmenopáusicas que fueron aleatorizadas en ambas ramas, con una edad media inicial de 63,4 años, con una mediana de más de 20 años de seguimiento, la información sobre mortalidad estuvo disponible por sobre el 98%. El grupo con estrógenos conjugados de equinos 0,625 mg solos, sin progestágeno, comparado con placebo, en 10.739 mujeres con histerectomía se asoció con una incidencia de cáncer de mama estadísticamente significativa menor, con 238 casos (tasa anualizada, 0,30%) versus 296 casos (tasa anualizada, 0,37%; HR 0,78; IC 95%, 0,65-0,93; P=0,005); y se asoció con una mortalidad por cáncer de mama estadísticamente significativa menor con 30 muertes (tasa de mortalidad anualizada, 0,031%) versus 46 muertes (tasa de mortalidad anualizada, 0,046%; HR 0,60; IC 95%, 0,37-0,97; P = 0,04). Por el contrario, el grupo de estrógenos conjugados de equino 0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg, en esquema combinado continuo comparado

con placebo, en 16.608 mujeres con útero, se asoció con una mayor incidencia de cáncer de mama estadísticamente significativa con 584 casos (tasa anualizada, 0,45%) frente a 447 casos (tasa anualizada, 0,36%; HR, 1,28; IC 95%, 1,13-1,45; p <0,001); y sin diferencias significativas en mortalidad por cáncer de mama con 71 muertes (tasa de mortalidad anualizada, 0,045%) frente a 53 muertes (tasa de mortalidad anualizada, 0,035%; HR, 1,35; IC 95%, 0,94-1,95; p = 0,11).

Conclusiones y Relevancia. En este estudio de seguimiento a largo plazo de las 2 ramas del estudio WHI, el primero, con estrógenos conjugados de equinos 0,625 mg solos, sin progestágeno, comparado con placebo en mujeres con histerectomía se asoció significativamente con una menor incidencia de cáncer de mama y una menor mortalidad por cáncer de mama; mientras que el otro con estrógenos conjugados de equino 0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg, en esquema combinado continuo comparado con placebo, en mujeres con útero, se asoció significativamente con una mayor incidencia de cáncer de mama, pero sin diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de mama.

En resumen:

1. El uso de estrógenos conjugados de equinos 0,625 mg solos, se asoció con una menor incidencia estadísticamente significativa de cáncer de mama y con una menor mortalidad estadísticamente significativa por cáncer de mama, con un seguimiento riguroso hasta el 31 de diciembre de 2017.
2. El uso de estrógenos conjugados de equino 0,625 mg más acetato de medroxipro-

gesterona 2,5 mg, en esquema combinado continuo se asoció con una mayor incidencia estadísticamente significativa de cáncer de mama, pero sin diferencias en la mortalidad por cáncer de mama.

Los 20,2 años de seguimiento con estrógenos solos

Este estudio se basa en el seguimiento por 20,2 años de dos grupos aleatorizados paralelos, de mujeres con histerectomía tomando estrógenos conjugados solos o placebo, que demostró una incidencia de cáncer de mama significativamente menor en las usuarias del estrógeno, que persistió durante más de una década después de suspender su uso y que se asoció con una más baja mortalidad por cáncer de mama estadísticamente significativa.

En contraste, el estudio previo aleatorizado con las mismas características, pero en mujeres con útero intacto utilizando estrógenos conjugados con medroxiprogesterona diariamente, en comparación con placebo, se asoció con una mayor incidencia de cáncer de mama estadísticamente significativa que persistió durante más de una década después de discontinuar su uso, pero sin una diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de mama.

Es importante considerar que los resultados del seguimiento prospectivo de las mujeres usuarias de estrógenos conjugados con medroxiprogesterona son concordantes con la mayoría de los estudios observacionales; sin embargo los resultados con estrógenos conjugados solos difieren fundamentalmente. Debemos insistir que la acción de los estróge-

nos en la disminución de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de mama, que quedó demostrada en forma fehaciente en este estudio, contradice a muchas publicaciones preliminares y persiste desconocida para muchos médicos clínicos.

Cuando se inició el WHI en 1993, este resultado actual de una reducción del cáncer de mama no se esperaba, pero es coherente con los estudios de laboratorio paralelos realizados durante los últimos 20 años. La apoptosis inducida por estrógenos es un mecanismo molecular plausible en sí y que apoya la acción antitumoral de los antiestrógenos y de los SERM, que mostraron menores resultados en mujeres con más de 5 años de menopausia sin terapia hormonal.

El uso de estrógenos conjugados solos es la primera intervención farmacológica que ha demostrado una reducción estadísticamente significativa de muertes por cáncer de mama. Pese a esta evidencia su uso no ha sido avalado para la prevención, por el peligro de accidente cerebrovascular en mujeres mayores y por las otras hormonas relacionadas con la THM, entre ellas las progestinas potentes que sí promueven el cáncer de mama, sobre todo en esquemas combinados continuos.

No hay evidencia de que los SERM reduzcan la mortalidad por cáncer de mama

Se sostiene ampliamente, incluso en congresos, que los estrógenos pueden ser cancerígenos en el tejido mamario y que estimula el crecimiento de las células de cáncer de mama con receptores positivos de estrógeno. Estas

concepciones, estimularon la investigación y fueron respaldadas por una enorme cantidad de datos de laboratorio, lo que finalmente proporcionó la base conceptual para el desarrollo de estrategias antihormonales para tratar el cáncer de mama.

Los SERM bloquean el crecimiento tumoral estimulado por estrógenos; y los inhibidores de la aromataza previenen la síntesis de estrógenos periféricos en pacientes posmenopáusicas lo que determina finalmente una baja radical de los estrógenos frenando el crecimiento tumoral. La exitosa estrategia de tratamiento para el cáncer de mama con SERM, principalmente con tamoxifeno, se tradujo en la reducción de la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y del cáncer de mama en pacientes con receptores de estrógenos positivo¹⁶.

Debemos destacar que de todos los medicamentos probados en la disminución del cáncer de mama, como el tamoxifeno, raloxifeno, o inhibidores de aromataza, sólo dos de los muchos estudios con tamoxifeno en un seguimiento a largo plazo han aportado información estimable sobre incidencia y mortalidad. En resumen, hubo 201 cánceres menos, pero con 6 muertes más por cáncer mamario en los grupos con tamoxifeno comparados con el control¹⁷.

Aunque la reducción de la incidencia tiene un gran beneficio clínico, no hay evidencia de que el tamoxifeno o los otros SERM reduzcan la mortalidad por cáncer de mama. En conjunto, estos hallazgos apuntan a la importancia de la prevención, diagnóstico precoz y a reexaminar las estrategias, incluyendo el uso de estrógenos solos, para la disminución de la mortalidad actual¹⁸.

Una nueva biología de la apoptosis inducida por estrógenos

Los hallazgos de un metanálisis internacional de estudios observacionales que examinaron tratamientos con estrógenos más progestina o estrógenos solos en la incidencia de cáncer de mama, sugirió solo “diferencias cuantitativas” en la relación entre estos dos esquemas de terapia y riesgo de cáncer, con similares efectos adversos. Por el contrario, las diferencias entre las asociaciones de uso previo de estrógenos más progestina o estrógenos solos en la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama reveladas en el estudio WHI de 2020 sugieren diferencias cualitativas de ambos regímenes sobre el cáncer de mama. Con estas nuevas perspectivas, las discordancias entre los resultados de estudios prospectivos multicéntricos, doble ciego, aleatorizados controlados con placebo y los estudios observacionales son quizás posibles de reconciliar.

Primero, las participantes del WHI eran en promedio mayores y con un mayor tiempo transcurrido desde su menopausia hasta el inicio de la terapia hormonal -tiempo de intervalo-, que la ventana de las usuarias de los estudios observacionales.

En segundo lugar, los exámenes de mamografía son un potencial factor de confusión en los estudios observacionales, especialmente en aquellos realizados antes de la implementación de programas de detección a gran escala, porque las usuarias de terapia hormonal se hacen más mamografías que las no usuarias y la mamografía anual conduce a una mayor y más precoz detección del cáncer de mama.

En tercer lugar, existe plausibilidad biológica para estrógenos solos y estrógenos más progestina con diferentes efectos en el cáncer de mama¹⁹.

El descubrimiento de una nueva biología de la apoptosis inducida por estrógenos proporciona una herramienta fundamental en la prevención del cáncer de mama; y una vía de transducción de señal única a explotar en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, que se hace refractario a la terapia antihormonal exhaustiva con antiestrógenos.

Las claves clínicas con el uso de la terapia estrogénica en dosis altas ahora han sido respaldadas por una gran cantidad de datos de laboratorio que definen mecanismos apoptóticos. Es admisible por lo tanto, considerar que la evaluación metódica de anticuerpos monoclonales y de micromoléculas inhibitoras de la tirosina-quinasa para prevenir la sobrevivencia del cáncer de mama podría amplificar las acciones apoptóticas del estradiol en un grupo de pacientes, principalmente en aquellas con más años de menopausia después de la ventana de oportunidad de tratamiento. Recordemos que la mayor incidencia de cáncer de mama se produce después de los 75 años; y que demostradamente la respuesta con antiestrógenos es menor en mujeres con más de 5 años de posmenopausia.

De hecho, si el estudio de la biología de la apoptosis inducida por estrógenos pudiera definir con más precisión los mecanismos, entonces las moléculas involucradas se podrán convertir en el objetivo de un nuevo grupo de fármacos. Estas nuevas drogas podrán ser capaces de precipitar la apoptosis en tumores de mama con receptores de estradiol negativos y

aún más, ser utilizados universalmente para tratar otros tipos de cáncer²⁰.

Los mecanismos de una nueva biología de la apoptosis

Aquí es importante hacer algunas precisiones con respecto a los mecanismos de este resultado. La terapia con estrógenos solos, disminuyó la incidencia de cáncer de mama en 10.739 mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa. Esto resultará paradójico para muchos médicos, como se dijo, por el antiguo conocimiento de que los estrógenos estimulan el crecimiento del cáncer de mama. Sin embargo, los datos recientes de laboratorio respaldan el mecanismo de apoptosis inducida por estrógenos en mujeres sanas y fisiológicamente normales.

Tanto la privación estrogénica posmenopáusica como el tratamiento prolongado con antiestrógenos provocan el eventual desarrollo y mantención de resistencia a los tratamientos antihormonales como se mencionó, por ejemplo con tamoxifeno. Lo contrario ocurre en mujeres con terapia hormonal de la menopausia donde la presencia del estrógeno ya no es más una señal de supervivencia celular sino el gatillante de la apoptosis, por lo que las poblaciones celulares emergen con duración acotada, en condiciones de mayor vulnerabilidad²¹.

Resulta interesante que la terapia con tamoxifeno o con antiestrógenos como el letrozol y la terapia estrogénica logran demostradamente disminución de la incidencia de cáncer de mama, lo que significa que obtienen resultados semejantes pero por mecanismos

totalmente opuestos. Aquí se debe recordar que la reducción en la incidencia de cáncer de mama al inicio del WHI con estrógenos solos, fue significativamente mayor en mujeres que llevaban 5 o más años de menopausia. Este efecto antitumoral de la terapia estrogénica en mujeres posmenopáusicas privadas de estrógenos por más de 5 años es concordante con los modelos de laboratorio²².

Los alentadores resultados del WHI con follow up de 20,2 años, en incidencia y mortalidad, se explicarían, sin considerar otros factores, por el prolongado tratamiento con estrógenos solos con inducción de apoptosis. La baja en la disminución del riesgo relativo de 25% a 22% entre 2011 y 2017, probablemente está relacionada con la mayor edad de la población en estudio.

Otro aporte importante del estudio y que desmitifica otra creencia, es que la terapia con estrógenos sin progestina aumenta la densidad mamaria sólo hasta un cierto punto que no retrasa el diagnóstico de cáncer. Cuando se evaluó formalmente el rendimiento de la mamografía, se estableció que la terapia por sí sola no tuvo una influencia adversa sobre la detección del cáncer de mama²³. Además, la reducción de las muertes por cáncer asociado con el uso aleatorio de estrógenos solos precisa que no hubo artefacto de detección; agregando peso a la evidencia, ya que un retraso aumentaría en lugar de disminuir la mortalidad por cáncer de mama.

La razón biológica del sostenido aumento del riesgo de cáncer de mama observado en la rama del WHI con estrógenos conjugados de equino más medroxiprogesterona, después de la suspensión de la terapia, se explica por el mayor incremento en el conjunto de células madre del

epitelio mamario inducido por la progestina.²⁴ Además, la medroxiprogesterona tiene efectos antiinflamatorios, que podrían neutralizar la apoptosis inducida por los estrógenos²⁵.

El aumento del riesgo de cáncer de mama, que continúa por más de una década después de la discontinuación de estrógenos conjugados de equino más medroxiprogesterona, cambia el cálculo riesgo-beneficio para este esquema de THM y para cualquier otro régimen de terapia hormonal que deberá considerar la gama completa de dichos riesgos y beneficios²⁶. Esto implica que la decisión con respecto a la elección de la terapia debe ser compartida con la paciente bien informada y recordar que el equilibrio riesgo-beneficio se puede ver alterado además por otros factores como la edad, obesidad, tabaquismo, el tiempo transcurrido desde la menopausia o años de ooforectomía bilateral con histerectomía previa.

Aquí surgen algunas necesarias consideraciones, incluso ya señaladas en la publicación. Aunque los análisis de mortalidad no estaban especificados en el protocolo inicial, la muerte por cáncer de mama es clínicamente el resultado más relevante. El estudio evaluó solo un tipo de estrógeno, con una sola dosis y vía de administración –estrógenos conjugados de equino 0,625 mg orales–; y sus resultados no son necesariamente generalizables a terapias con otros estrógenos, por lo que sólo reflejan la real adherencia de las dos ramas del WHI a los estrógenos conjugados de equino, con un alto nivel de abandono probablemente debido a que el diseño no personalizaba a las usuarias ni tenía otras opciones de tratamiento. Así, el 54% de las participantes del estudio discontinuó el uso con estrógenos conjugados de equino solos; y de las tratadas con estró-

genos conjugados de equino con medroxi-progesterona 2,5 mg en esquema combinado continuo, lo suspendió el 42%.

Conclusiones relevantes

El estudio con estrógenos solos se asoció significativamente con una menor incidencia de cáncer de mama y una menor mortalidad por cáncer de mama.

En contraste, el uso de estrógenos conjugados de equino con medroxiprogesterona en mujeres con útero intacto, se asoció significativamente con una mayor incidencia de cáncer de mama, pero sin diferencias

significativas en la mortalidad por cáncer de mama.

La relevancia de este estudio radica en el seguimiento actualizado de una gran población de mujeres diversas, usuarias de estrógenos solos, con datos clínicos actuales, con diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con control riguroso de las mamografías antes del ingreso y después anual obligatoria; y muy importante, hubo información certificada de cada paciente sobre mortalidad por cáncer de mama.

El descubrimiento de una nueva biología de la apoptosis inducida por estrógenos solos proporciona una herramienta fundamental en la prevención del cáncer de mama.

Bibliografía

- OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Los estrógenos no aumentan el riesgo de cáncer de mama. *Bol Soc Chil Clim* 2004; 9(1): 1-12.
- OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Hormonas Esteroidales y Cáncer de Mama. En Guzmán E, Lalonde A, eds. *Selección de temas en Ginecoobstetricia Tomo II*. Santiago, Chile Editorial Publimpacto 2007; 473-80.
- SWEENEY EE, FAN P, JORDAN VC. Molecular modulation of estrogen-induced apoptosis by synthetic progestins. *Cancer Res* 2014, 74: 7060-8.
- NAIR HB, SANTHAMMA B, KRISHNEGOWDA NK, ET AL. Effects of Combination of Estradiol with Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) on Human Breast Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *PLoS one* 2016; 11(3), e0151.
- CLEMONS, M, & GOSS, P. Estrogen and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(4), 276-85.
- OSIPO C, GAJDOS C, LIU H, CHEN B, JORDAN VC. (2003). Paradoxical action of fulvestrant in estradiol-induced regression of tamoxifen-stimulated breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1597-608.
- LEWIS-WAMBI, J. S., & JORDAN, V. C. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Research* 2009; 11(3), 1.
- STIRES, H., SABOYA, M., GLOBERMAN, S. P., & COHICK, W. S. Peroral Estradiol Is Sufficient to Induce Carcinogen-Induced Mammary Tumorigenesis in Ovariectomized Rats without Progesterone. *PLoS one* 2016; 11(9), e0162662.
- JOANN E. MANSON, AARON K. ARAGAKI, SHARI S. BASSUK, ROWAN T. CHLEBOWSKI, ET AL. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2019; 171(6): 406-14.
- SEBASTIAN SIMU, IASMINA MARCOVICI, AMADEUS DOBRESCU, ET AL. Insights into the Behavior of Triple-Negative MDA-MB-231 Breast Carcinoma Cells Following the Treatment with 17β-Ethinylestradiol and Levonorgestrel. *Molecules* 2021; 26(9): 2776.
- SU YON JUNG, PETER A. SCOTT, JEANETTE C. Papp, ET AL. Genome-wide association analysis of

- pro-inflammatory cytokines and gene–lifestyle interaction for invasive breast cancer risk: the WHI dbGaP Study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14(1): 41-54.
12. SHOHAM Z, KOPERNIK G. Tools for making correct decision regarding hormone therapy. Part I. Background and drugs. *Fertil Steril* 2014; 81(6): 1447-57.
 13. ARSHI SYAL, NEELAM AGGARWAL. Postmenopausal Hormone Therapy and Its Association with Breast Cancer. *J Midlife Health* 2021; 11(4): 187-95.
 14. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Efectos Demostrados de las Terapias Hormonales en el Cáncer de Mama. En Pardo Gamboa M, ed. *Cáncer de Mama*. Santiago, Chile. Ediciones Universidad de Chile 2006; 91-102.
 15. ROWAN T. CHLEBOWSKI, MD, PhD; GARNET L. ANDERSON, PhD; AARON K. ARAGAKI, MS; JOANN E. MANSON, MD, DRPH; MARCIA L. STEFANICK, PhD; KATHY PAN, MD; WENDY BARRINGTON, PhD; LEWIS H. KULLER, MD; MICHAEL S. SIMON, MD; DOROTHY LANE, MD; KAREN C. JOHNSON, MD; THOMAS E. ROHAN, MBBS; MARGERY L. S. GASS, MD; JANE A. CAULEY, PhD; ELECTRA D. PASKETT, PhD; MARYAM SATTARI, MD; ROSS L. PRENTICE, PhD. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women’s Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020; 324(4): 369-80.
 16. JORDAN VC. THE 38TH DAVID A. KARNOFSKY LECTURE: The paradoxical actions of estrogen in breast cancer—survival or death? *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3073-82.
 17. VISVANATHAN K, FABIAN CJ, BANTUG E, ET AL. Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019; 37(33): 3152-65.
 18. JUNICHI KUREBAYASHI, EIICHI SHIBA, TATSUYA TOYAMA, ET AL. A follow-up study of a randomized controlled study evaluating safety and efficacy of leuprorelin acetate every-3-month depot for 2 versus 3 or more years with tamoxifen for 5 years as adjuvant treatment in premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer. *Breast Cancer* 2021; 28(3): 684-97.
 19. HONGJIE CHEN, LUSINE YAGHJYAN, CHRISTOPHER LI, ET AL. Association of Interactions Between Mammographic Density Phenotypes and Established Risk Factors With Breast Cancer Risk, by Tumor Subtype and Menopausal Status. *Am J Epidemiol* 2021; 190(1): 44-58.
 20. JOAN S LEWIS-WAMBI AND V CRAIG JORDAN. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Res* 2009; 11(3): 206.
 21. V. CRAIG JORDAN AND LESLIE G. FORD. Paradoxical Clinical Effect of Estrogen on Breast Cancer Risk: A “New” Biology of Estrogen-induced Apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(5): 633-7.
 22. BALKEES ABDERRAHMAN, PHILIPP Y. MAXIMOV, RAMONA F. CURPAN, ET AL. Rapid Induction of the Unfolded Protein Response and Apoptosis by Estrogen Mimic TTC-352 for the Treatment of Endocrine-Resistant Breast Cancer. *Mol Cancer Ther* 2021; 20(1): 11-25.
 23. CHLEBOWSKI RT, ANDERSON GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(7): 517-27.
 24. JOSHI PA, GOODWIN PJ, KHOKHA R. Progesterone exposure and breast cancer risk: understanding the biological roots. *JAMA Oncol* 2015; 1(3): 283-5.
 25. ABDERRAHMAN B, JORDAN VC. The modulation of estrogen-induced apoptosis as an interpretation of the women’s health initiative trials. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2016; 11(1): 81-6.
 26. BALKEES ABDERRAHMAN, PHILIPP Y. MAXIMOV, RAMONA F. CURPAN ET AL. Pharmacology and Molecular Mechanisms of Clinically Relevant Estrogen Estetrol and Estrogen Mimic BMI-135 for the Treatment of Endocrine-Resistant Breast Cancer. *Mol Pharmacol* 2021; 98(4): 364-81.

Envejecimiento ovárico

Dr. Oscar González Campos

Introducción

Uno de los órganos que envejece más tempranamente en la mujer es el ovario. Su ritmo acelerado de envejecimiento en comparación con los otros sistemas se caracteriza por una disminución en la cantidad y calidad de los folículos, que finaliza con la menopausia. Se inicia gradualmente en mujeres aún jóvenes y se acelera a partir de los 35 años, por lo que clínicamente los mejores indicadores de la calidad de los óvulos es la edad y las características del ciclo menstrual. En la mujer desde su nacimiento, una gran cantidad de folículos ováricos sufre atresia durante el desarrollo por lo que solo ovula unas 500 veces en su vida y el 99% de los folículos se pierden.

Los efectos de la edad en el ovario impactan tanto en los ovocitos en desarrollo como en las células de la granulosa, con aumento progresivo del estrés oxidativo y culminando con la muerte celular. Los ovarios envejecen cinco veces más rápido que otros órganos de la mujer, lo que tiene como consecuencia infertilidad a edad temprana alrededor de los 35 años y eventualmente insuficiencia ovárica primaria o menopausia precoz, con envejeci-

miento aún más acelerado. La reserva ovárica y la fertilidad se mantienen de manera óptima desde los 20 hasta los 32 años y a medida que disminuyen con la edad, aumentan en paralelo los abortos y los errores en la meiosis que resultan en concepciones cromosómicamente anormales¹.

La hormona antimülleriana y el recuento de folículos antrales son actualmente los mejores marcadores para evaluar la reserva ovárica. La función endocrina se refleja principalmente en los niveles hormonales y en la regularidad del ciclo menstrual. Por lo tanto, la fertilidad disminuye gradualmente con la edad y, como se dijo, después de los 35 años declina más rápidamente hasta la menopausia alrededor de los 50 años.

En la menopausia junto con el cese de la síntesis de estradiol y progesterona, hay una disminución de la producción suprarrenal de DHEA y DHEAS y de la producción tanto suprarrenal como ovárica de testosterona y androstenediona. Pero es muy importante precisar que en la posmenopausia las células tecaes del ovario estimuladas por la LH siguen produciendo testosterona hasta 10 o 15 años después de su inicio estableciéndose

como el principal precursor en la aromatización periférica de estradiol, lo que establece una importante diferencia entre la menopausia natural y la menopausia quirúrgica. La secreción de estrógenos se reduce con la disminución de la función ovárica y la llegada de la menopausia, lo que conduce a una disfunción de múltiples órganos y a la aparición de enfermedades, como osteoporosis, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, obesidad o demencia. Por lo tanto, el envejecimiento ovárico se considera el marcapasos del envejecimiento femenino de múltiples órganos del cuerpo².

La esteroidogénesis

Las hormonas esteroidales en general tienen una amplia variedad de efectos metabólicos y conductuales en el organismo, intervienen en el desarrollo, mantenimiento y función de los órganos reproductores y las características sexuales secundarias en el hombre y la mujer. Conservan una constante actividad anabólica con aumento de la masa ósea y muscular, con efectos sobre el cerebro que contribuye a desarrollar características muy personales del comportamiento sexual. En la mujer, después del nacimiento y durante la infancia no hay actividad de las hormonas sexuales, y no es sino hasta el comienzo de la pubertad cuando se reinicia el proceso de la esteroidogénesis estimulando una serie de cambios tanto fisiológicos como anatómicos. La esteroidogénesis se efectúa en células diferenciadas que se encuentran en los ovarios, en las glándulas suprarrenales, en la placenta y también en el sistema nervioso central por lo que las

hormonas esteroidales están involucradas en prácticamente todos los procesos celulares y son esenciales para mantener la homeostasis metabólica³.

Las hormonas esteroidales derivan del colesterol, pilar básico de la esteroidogénesis, que proviene del acetato sintetizado en las células, o de los depósitos de ésteres de colesterol que se encuentran en las vacuolas lipídicas intracelulares, o del LDL-colesterol, lipoproteína de baja densidad, rica en colesterol. Todos los órganos productores de esteroides, excepto la placenta, pueden sintetizar colesterol a partir del acetato. Sin embargo, la fuente principal es el colesterol plasmático, que penetra a las células ováricas a través de un receptor de membrana para las lipoproteínas de baja densidad que lo transportan.

La síntesis del colesterol a partir del escualeno, así como la conversión del colesterol en hormonas esteroideas, implican necesariamente reacciones de hidroxilación. La esteroidogénesis incluye la síntesis de más de 40 hormonas esteroidales derivadas del núcleo esteroide básico, el ciclopentanoperhidrofenantreno, pero sólo algunas tienen una efectiva importancia endocrina. En todas estas transformaciones actúa el citocromo P 450. El patrón de las vías metabólicas en la síntesis de todas las hormonas es similar en cada glándula. La batería de enzimas oxidativas localizadas en la mitocondria y en el retículo endoplásmico genera la biosíntesis esteroidea, que puede verse restringida cuando disminuye el transporte de colesterol libre citoplasmático a la mitocondria⁴.

La reacción inicial de la esteroidogénesis, esto es el paso de colesterol a pregnenolona, se realiza en la mitocondria gracias a la acción

de las enzimas de la membrana interna. En los pasos siguientes tienen un importante rol activador la ACTH en la corteza suprarrenal, FSH y LH en el ovario y angiotensina II en la capa glomerular, elementos fundamentales de la vía metabólica del esteroide final. El ovario se diferencia de las glándulas suprarrenales en que no posee las enzimas 21-hidroxilasa y 11 beta hidroxilasa, por lo que no es capaz de producir, mineralocorticoides y glucocorticoides.

Como ocurre en la etapa fértil de la mujer –lo que cambiará fundamentalmente en la menopausia–, el colesterol que se ingiere en los alimentos el LDL-colesterol, es indispensable en la síntesis de los esteroides. Inicialmente se metaboliza a pregnenolona, compuesto del que se originan, entre otros, estrógenos, andrógenos y progesterona. Para que esta función se realice es necesario que existan enzimas y sustratos especiales en las células tanto del ovario como de las glándulas suprarrenales y que además haya estímulo de las gonadotropinas hipofisarias en forma precisa y conveniente.

Las hormonas esteroidales tendrán comportamientos diferentes según su número de átomos de carbono. Y las más importantes son los estrógenos, que tienen 18 átomos de carbono; los andrógenos, con 19 átomos de carbono; y las progesteronas, con 21 átomos de carbono. Además, la corteza suprarrenal sintetiza otras hormonas esteroideas llamadas corticoesteroides, que tienen también 21 átomos de carbono con ciertas acciones semejantes con las progesteronas. El paso inicial en la síntesis de las hormonas esteroidales es el ingreso del colesterol en la mitocondria, paso que depende de proteínas transportadoras y

permite regular en todo momento su síntesis.

En la mitocondria, el colesterol desdobla sus 27 átomos de carbono y se transforma en pregnenolona, un compuesto de 21 átomos de carbono (C21); cuya síntesis ulterior puede seguir dos vías diferentes, pero que convergen porque tanto la dehidroepiandrosterona, como la 17-hidroxiprogesterona se pueden transformar en androstenediona y ésta, a su vez, en testosterona. A su vez ambos andrógenos pueden ser transformados en estrógenos, principalmente en estradiol en cantidades significativas, desde la testosterona mediante la acción de la aromataza y de la androstenediona por vía de la estrona.

La potencia hormonal

Los esteroides que se sintetizan dependerán del tipo de enzimas, de su efectividad en las células esteroideogénicas y de la disponibilidad y condición fisiológica de éstas. En el folículo, ambas, la dehidroepiandrosterona y la androstenediona son hormonas precursoras de los estrógenos; el cuerpo lúteo por su parte secreta principalmente progesterona y secundariamente estrógenos. El proceso de la esteroidogénesis ovárica ocurre en distintas etapas, en las principales unidades anatómicas del ovario, que son el folículo en crecimiento, el cuerpo lúteo, los folículos atrésicos y el estroma⁵.

A partir del colesterol se inicia el metabolismo esteroide a pregnenolona; y subsecuentemente la síntesis de esteroides sigue dos vías: la delta 5-3 hidroxilo y la vía de delta 4-3 cetona. La primera vía sigue con la 17-OH-pregnenolona y DHEA, hasta llegar

a androstenediona. Se considera que esta vía es característica de los tejidos no luteinizados, como la teca y el estroma. La segunda vía sigue con la formación de progesterona y la 17-OH-progesterona, confluyendo ambas vías en la androstenediona. Esta vía predomina en el tejido luteal, que son las células de la granulosa⁶.

El estradiol es el estrógeno endógeno más potente y se sintetiza primariamente en los folículos de Graaf de los ovarios, por aromatización de la androstenediona y testosterona. Pequeñas cantidades de estradiol son además sintetizadas por aromatización a partir de precursores como la androstenediona, testosterona y estrona, en la grasa corporal y en la piel. El estradiol es el estrógeno primario desde la pubertad a la menopausia; y es el estrógeno más importante durante la vida fértil. El estradiol es aproximadamente 12 veces más potente que la estrona y 80 veces más potente que el estriol en su efecto estrogénico. Durante la menopausia, la estrona es el estrógeno circulante predominante; y durante el embarazo, lo es el estriol, en términos de los niveles séricos⁷.

La estrona es significativamente menos potente que el estradiol debido a su estructura y a una menor afinidad con los receptores. Sintetizada igualmente a partir de precursores como la androstenediona y testosterona y de la interconversión con estradiol, es el estrógeno más importante durante la menopausia; y a su vez la hormona más predominante después de la menopausia.

El estriol es el estrógeno menos potente debido a su estructura, es un metabolito terminal que no se interconvierte ni en estrona ni en estradiol, y tiene una muy escasa afini-

dad con los receptores, sin acción sistémica actúa más específicamente en la vagina, uretra y trigono vesical. Pero por otra parte es el estrógeno más importante durante el embarazo.

Acción de los esteroides

Los estrógenos en la mujer, originados principalmente en los ovarios, influyen en el desarrollo, mantenimiento y función de los órganos reproductores femeninos, los ciclos de actividad sexual y las características sexuales secundarias femeninas. Los estrógenos también tienen efectos metabólicos generales en todo el organismo. Entre ellos se cuenta un aumento de la lipogénesis en el tejido adiposo que explicaría en parte las diferencias, con los hombres, en la forma corporal y en la distribución de la grasa.

Los estrógenos son responsables del mantenimiento del ciclo menstrual. Tienen acción proliferativa en el endometrio, las células del útero, vagina, folículos de Graaf del ovario y aumentan la apoptosis de la glándula mamaria. Los estrógenos inducen en el útero y la glándula mamaria la síntesis de receptores de progesterona que son necesarios para que estos tejidos respondan a la acción progestacional, promoviendo además la síntesis de progesterona por el ovario⁸.

Los progestágenos incluyen a la progesterona y a la 17-hidroxiproesterona y ambas son intermediarios que se forman en todas las células que sintetizan esteroides. La progesterona como hormona se produce y secreta en el cuerpo lúteo y en la placenta. En el cuerpo lúteo se forma a partir del colesterol plasmático y ovárico y durante el embarazo la pla-

centa aumenta su producción de progesterona cuando se acerca el parto. La progesterona tiene un efecto termogénico, induce la transformación secretoria del endometrio y la proliferación del tejido mamario después de la estimulación por estrógenos. La progesterona es necesaria para la implantación del embrión y para la inhibición de la contracción uterina en la mantención del embarazo.

La testosterona es un precursor esencial en la biosíntesis de esteroides en los ovarios y en los tejidos extragonadales, desarrollando igualmente importantes efectos fisiológicos en las mujeres, actuando directamente a través de receptores androgénicos específicos en todo el organismo, incluyendo el cerebro, especialmente en hipotálamo y amígdala, y zonas periféricas como mama, piel, músculo, tejido adiposo, vascular y genital. Las fuentes de andrógenos en la mujer son la teca ovárica y la conversión periférica de la dehidroepiandrosterona de origen suprarrenal en el tejido adiposo. El esteroide suprarrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) es el precursor principal de la biosíntesis de esteroides sexuales y junto a su éster sulfato (DHEA-S) son los esteroides más importantes en la circulación sanguínea. La DHEA es secretada principalmente desde la zona reticular de la glándula suprarrenal y puede servir como prohormona para la síntesis ovárica de andrógenos. Solamente la DHEA puede ser convertida en esteroides sexuales, no así la DHEA-S. La DHEA, la DHEAS y la androstenediona no tienen actividad androgénica a menos que se metabolizan a testosterona y dihidrotestosterona, las cuales pueden unirse a los receptores de andrógenos y activarlos. La testosterona, mediante la acción de la 5-alfa-reductasa, puede

convertirse en el hombre en dihidrotestosterona (DHT), la cual tiene cinco veces más afinidad que los otros esteroides para unirse al receptor de andrógenos; a su vez en las mujeres mediante la acción de la aromatasas puede transformarse en estradiol⁹.

El reinicio de la esteroidogénesis

Los esteroides sexuales circulan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas. Las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) son beta-globulinas que principalmente transportan el estradiol y la testosterona. Sólo un pequeño porcentaje de hormonas circulantes son libres y biológicamente activas, las que se encuentran unidas a la SHBG son inactivas. Es la pequeña fracción libre la que tiene mayor acción, pero se admite que el complejo formado por la globulina transportadora y la hormona tienen una acción específica en la entrada de los efectores¹⁰.

En la etapa fértil los niveles de inhibina, suben en paralelo con el estradiol durante la fase folicular preovulatoria y detiene la acción de la FSH, permitiendo la emergencia del folículo, el más sensible a esta hormona, el cual prosigue su evolución a pesar de la disminución de la FSH. La inhibina es un péptido no esteroide producido por las células de la granulosa como consecuencia de la acción de la FSH, que está formada por dos unidades: alfa y beta. Forma parte del sistema de retroalimentación en el que la FSH regula la producción de inhibina, la que por *feed-back*, regula a su vez la secreción de FSH. La inhibina, que regula a la FSH, deja de producirse durante la menopausia normal o prematura y

en la posmenopausia. Al disminuir los niveles de inhibina aumenta la FSH en mujeres desde alrededor de los 45 años, lo que ratifica que el efecto más importante de la inhibina es inhibir la secreción de FSH por la hipófisis; y aunque con la edad pueda disminuir la inhibina esto no significa que necesariamente disminuya el estradiol, el que aún está sujeto a la hiperestimulación¹¹.

Como las células de la granulosa y células luteales ováricas constituyen el sitio de aromatización de los andrógenos, en la posmenopausia la pérdida de folículos competentes determina en el ovario la incapacidad de secretar en forma directa estrógenos, pero sí manteniendo casi inalterada la síntesis de testosterona en el estroma y células hiliares. Como se dijo, los andrógenos ováricos son sintetizados principalmente por las células de la teca y convertidos en estrógenos en la granulosa y posteriormente por el cuerpo lúteo. En su aromatización interviene la “aromatasa”, que es la enzima que cataliza la conversión de testosterona en estradiol en estrecha relación con la FSH y la LH. El ovario es el tejido más rico en aromatasa en la mujer premenopáusica, y por lo tanto, la principal fuente de estrógenos. En la complejidad de estas vías metabólicas, mientras la FSH regula la expresión de aromatasa en el compartimiento de la granulosa, la LH controla la producción de andrógenos por las células del compartimiento tecal del folículo.

La LH y la FSH actúan sincrónicamente, de modo que la teca produce los andrógenos que constituyen el sustrato de la aromatasa, mientras que la granulosa produce la enzima que convierte el sustrato en estrógenos. La actividad de ambos tipos celulares incrementa

hasta 10 veces el nivel de estradiol circulante justo antes de la ovulación. Así, la aromatización es favorecida por la FSH, lográndose la producción de estrógenos los que a su vez promueven la acción de la FSH sobre la granulosa.

La disminución acelerada de los folículos

Durante los ciclos menstruales de la época fértil la teca y la granulosa ovárica se entrelazan coordinando la actividad esteroideogénica, con la finalidad de inducir el crecimiento de los folículos y la obtención en forma cíclica de la ovulación. En la premenopausia, este mecanismo se ve obstaculizado por la declinación de la cantidad de folículos desde los 35 años y que disminuyen aceleradamente al acercarse la menopausia. Con un menor número de folículos la secreción de estradiol disminuye, secreción que además puede ser interferida por los andrógenos producidos en el estroma ovárico. Después de la menopausia el ovario deja de responder al estímulo de la FSH, por lo que la aromatasa deja de sintetizarse en forma relevante¹².

Las mujeres que aún mantienen menstruaciones regulares en la perimenopausia, pueden tener inicialmente niveles más bajos de estradiol y altos de FSH. Después, sus ciclos comienzan a cambiar principalmente por el acortamiento de la fase lútea, pero con una fase folicular donde la FSH alcanza niveles posmenopáusicos aún más altos, continuando los ciclos menstruales con niveles de LH que se mantienen todavía dentro del rango normal. En todo caso el aumento de FSH refleja un deterioro de la regulación, debido a la retroa-

limentación negativa ejercida por la inhibina. La disminución de los estrógenos ováricos, es la consecuencia de la reducción constante de la cantidad de unidades foliculares residuales en la menopausia alrededor de los 50 años.

Al disminuir la elaboración de aromatasa, casi toda la síntesis de estrógenos tiene lugar en tejidos extraováricos, principalmente en la grasa periférica por conversión de la androstenediona en estrona y secundariamente en estradiol, con una correlación proporcional clara entre su nivel plasmático e índice de masa corporal. Sin embargo, la aromatización de los andrógenos a estrógenos no se limita al tejido adiposo, ya que ha sido observada en casi todos los tejidos con receptores estrogénicos alfa y beta¹³.

A medida que los ciclos se hacen irregulares ocurren del mismo modo irregular sangrados endometriales, o al final de una fase lútea inadecuada o después de un *peak* de estradiol no seguido de ovulación y formación de cuerpo lúteo. Con el transcurso del tiempo, la atresia aumentada redundante en la reducción folicular casi total, donde pueden perder todavía los folículos más antiguos y lentos, descendiendo al máximo la producción estrogénica. Por lo tanto, la proporción andrógeno/estrógenos cambia fundamentalmente en la posmenopausia, lo que tiene un impacto que varía de una mujer a otra, dependiendo del grado de producción extraglandular, que depende de varios factores, eventualmente el estroma ovárico se agota y, pese a la enorme elevación reactiva de FSH y LH, la actividad gonadal ya no genera una esteroidogénesis significativa, además las suprarrenales ya no aportan precursores suficientes para la producción de estrógenos, por lo que éstos no

son suficientes para mantener los efectores secundarios en todos los tejidos del organismo. En esta involución, la dehidroepiandrosterona (DHEA) que se elaboraba entre 20% a 25% en el ovario disminuye casi a cero, haciéndose preponderante su producción en la corteza suprarrenal¹⁴.

La persistencia de los folículos más antiguos en el ovario, sin estimulación gonadotrópica, no es enteramente aleatoria, ocurre por la resistencia de éstos a un estímulo que en otras circunstancias habría sido adecuado. Así, cada ciclo eventual de crecimiento folicular es más breve y, los folículos que se activan, no pueden alcanzar más que un grado limitado de diferenciación con escasa producción estrogénica; por lo que la probabilidad de embarazo en la premenopausia no depende del número de folículos remanentes sino de su calidad¹⁵.

Durante la vida reproductiva de la mujer, la producción de andrógenos plasmáticos muestra pequeñas variaciones durante el ciclo, alcanzando sus mayores niveles plasmáticos en el período preovulatorio. La testosterona, la androstenediona y la dehidroepiandrosterona, a su vez, muestran variaciones circadianas de 20% a 30%, mientras que los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona permanecen estables en el transcurso del día. Casi el 50% de la testosterona plasmática se origina de la conversión periférica de androstenediona y de dehidroepiandrosterona; y dependiendo de la concentración de 5 alfa-reductasa en algunas mujeres, la testosterona se transformará en 5 alfa-dihidrotestosterona, su metabolito activo en la mayoría de los efectores.

En el plasma, aproximadamente el 1% de la testosterona circula como testostero-

na libre, el 20% ligada a albúmina y alrededor del 80% restante ligada a la SHBG. Pese a que en general la capacidad de ligar de la SHBG es limitada, presenta una muy alta afinidad por la testosterona. Los estrógenos estimulan en el hígado la producción de SHBG, lo que es antagonizado por los andrógenos, que inhiben esta acción; por lo que la mantención de niveles estables de SHBG es muy importante para el control de la relación estrógeno-andrógenos. Es transcendental insistir que a iguales niveles de testosterona plasmática, la transformación a 5 alfa-dihidrotestosterona será diferente de una mujer a otra, dependiendo, entre otros factores, de la proporción de 5 alfa-reductasa que mantenga, que si es alta provocará mayores efectos androgénicos.

La persistencia de la testosterona

Durante la menopausia, aunque la actividad hormonal cíclica del ovario llega a su fin, continúa secretando testosterona en proporciones mayores que en la época fértil y también androstenediona, en un menor pero importante porcentaje, equivalente aproximadamente a la mitad del producido en la época fértil. Mientras que la androstenediona, la testosterona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) son secretadas tanto por los ovarios como por las glándulas suprarrenales, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) es secretado casi exclusivamente por las suprarrenales. La secreción androgénica de los ovarios es estimulada por la hormona luteinizante (LH) y la de las glándulas suprarrenales, por la corticotropina (ACTH).

Las mujeres mayores (después de los 43 años), no presentan el aumento característico de testosterona libre y androstenediona de las mujeres jóvenes en la mitad del ciclo. Una mujer de 43 años tiene aproximadamente la mitad de los niveles de testosterona, que una mujer de 20 años. Las mujeres premenopáusicas tienen niveles más altos de testosterona que las mujeres posmenopáusicas. La disminución es muy gradual y se produce por la declinación de la función ovárica y adrenal del envejecimiento.

En las mujeres con menopausia natural los niveles plasmáticos de testosterona y de androstenediona disminuyen dependiendo de la edad y de la función ovárica. La menopausia natural no está asociada con un cambio significativo de los niveles circulantes de testosterona, la ooforectomía bilateral –incluso después de la menopausia– sí disminuye significativamente su nivel. Como se dijo, los diferentes andrógenos son casi la única fuente precursora de estrógenos en la posmenopausia y se originan en los ovarios, en la glándula suprarrenal o por conversión periférica, en proporciones diferentes a las que ocurren en la época fértil.

La función fisiológica precisa de la DHEA y la DHEAS aún no se comprende por completo, pero pueden actuar como andrógenos, estrógenos y neuroesteroides, y desempeñar muchas funciones en el cuerpo humano. El sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) disminuye un promedio de 2% anual, por lo que una mujer a los 80 años, mantiene niveles de sulfato dehidroepiandrosterona (DHEAS) correspondientes aproximadamente al 20% de los que tenía a los 25 años¹⁶.

En la posmenopausia tardía y hacia la senectud, el estroma ovárico ya se ha agota-

do y es incapaz de una esteroidogénesis que tenga alguna significación en los efectores, pese a los niveles mantenidamente elevados de FSH-LH. Las glándulas suprarrenales, por su parte, agotan el aporte de precursores para la producción de estrógenos, lo que resulta en la disminución de sus receptores y de su acción específica en los efectores. De este punto de vista, los niveles circulantes de esteroides suprarrenales pueden servir como marcadores de envejecimiento hormonal.

Se ha establecido que en los años posteriores a la menopausia, los niveles plasmáticos de DHEA y de DHEA-S descienden, permaneciendo relativamente estables los de estrógenos, testosterona y androstenediona. La androstenediona, que se produce principalmente en las suprarrenales y en menor proporción en el ovario, desciende a la mitad durante la menopausia. Los niveles de testosterona ovárica posmenopáusica se mantienen iguales o con tendencia al incremento en algunas mujeres. Un fenómeno interesante se observa cuando, al agotarse los folículos ováricos y por ende los estrógenos, la elevación de la FSH-LH estimula una mayor producción de testosterona a partir del estroma ovárico remanente, pero paradójicamente la testosterona disminuye. Esto se explica porque la mayor parte de la testosterona, se origina a partir de la conversión periférica de androstenediona, que está reducida en un 50%¹⁷.

Los estrógenos, por lo tanto, no desaparecen de manera abrupta, pero su disminución progresiva lleva a una pérdida gradual de las funciones dependientes: ovulación, función menstrual, resistencia de los tejidos vaginal, uretral y vulvar, para llegar a la atrofia con deterioro de todos los tejidos de origen mesodérmico. El

curso de estos fenómenos y su interrelación, tiene como consecuencia el importante detrimento de los caracteres sexuales secundarios que se observa finalmente en la mujer anciana.

Los estrógenos, a través de sus receptores alfa y beta, han demostrado fisiológicamente su relación y sus importantes acciones en la prevención de la patología cardiovascular, del envejecimiento óseo, sus importantes efectos sobre el ánimo, la conducta alimentaria, el sueño, la actividad motora y, primordialmente, sobre las funciones cognitivas y sensoriales. Su disminución en la falla ovárica menopáusica, determina un deterioro en los distintos sistemas, que determinan a largo y corto plazo, no solo patologías involutivas, sino una probabilidad mayor de una serie de otros trastornos metabólicos, hormonales y neurofisiológicos. La conclusión es que el envejecimiento es muy distinto e impredecible de una mujer a otra, considerando que las hormonas esteroidales intervienen, a lo largo de la vida de la mujer, en funciones que se extienden mucho más allá de la reproducción y del aparato genital, incluyendo todos los tejidos mesodérmicos, sistemas circulatorio y nervioso central¹⁸.

Los neuroesteroides

El sistema nervioso central, es quizás el sistema más extremadamente complejo y refinado del organismo, ya que se encarga de percibir estímulos procedentes del mundo exterior, procesar la información y transmitir impulsos a nervios y músculos. Los efectos de los esteroides en este sistema abarcan la cognición, la flexibilidad sináptica, la memoria, la neuro-

génesis y la neuroprotección, incluso ante el daño cerebral. El estrógeno y la progesterona tienen receptores específicos en el sistema nervioso central y son capaces de regular el desarrollo, la plasticidad y excitabilidad neuronal, la producción de energía mitocondrial, la síntesis de neurotransmisores, su liberación y transporte.

Las hormonas esteroidales tales como los estrógenos, progesterona, progestágenos y andrógenos, que son metabolizadas dentro del sistema nervioso central, o sintetizadas allí de novo, se denominan neuroesteroides. El término neuroesteroide no designa una clase o tipo particular de esteroide, sino que hace referencia al sitio de síntesis o metabolización. El estradiol endógeno o exógeno, por ejemplo, es una hormona producida por los ovarios, la glándula suprarrenal, o de síntesis, pero es considerado un neuroesteroide porque puede ser metabolizada o sintetizada en el cerebro y en los nervios periféricos. El rol de los esteroides sexuales en la regulación y balance de la actividad neuroexcitatoria o neuroinhibitoria neuronal, desempeñan un papel muy importante en la sensibilidad clínica a diferentes condiciones neurológicas como la jaqueca, la depresión al inicio de la pubertad, el síndrome premenstrual, la depresión posparto y el síndrome climatérico. Se ha descrito además, que en la mayor prevalencia de anorexia nerviosa en mujeres, los estrógenos facilitan la respuesta a los tratamientos farmacológicos, contribuyendo a la vez a la desensibilización de los neurocircuitos identificados mediante la modulación de la serotonina, la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la regulación de la dopamina¹⁹.

Los capilares cerebrales están en remodelación durante toda la vida de la mujer, y se ha descrito neurofisiológicamente una correlación muy estricta entre la angiogénesis y la actividad neuronal. La neoformación de vasos sanguíneos es especialmente importante en las áreas llamadas de penumbra, asociadas a un infarto cerebral. El estradiol promueve la angiogénesis cerebral, aumentando fisiológicamente la expresión de angiopoietina-1, lo que ha sido demostrado además en modelos experimentales de isquemia cerebral focal. Los efectos regeneradores de los estrógenos, la progesterona, y los andrógenos después de un accidente vascular cerebral, en la isquemia con o sin infarto, por ejemplo, han sido demostrados en estudios recientes²⁰.

Se agrega a esto que en las enfermedades neurodegenerativas, que implican un daño crónico, la activación prolongada de las células de la microglia, puede contribuir a aumentar el daño neuronal. El estradiol y la progesterona regulan la plasticidad sináptica en el hipocampo, inhibiendo la actividad de la microglia. Cuando hay inflamación crónica, lo que ocurre habitualmente en las enfermedades neurodegenerativas, o cuando hay daño cerebral, el estradiol y la progesterona restringen la reactividad de la microglia, por el mecanismo de reducir en sus células la secreción de citoquinas pro-inflamatorias.

El cerebro de la mujer es diferente al del hombre

Se ha postulado que el cerebro de la mujer es diferente al del hombre, por su distinta y precoz impregnación hormonal en su desa-

rollo y por los receptores de estrógenos alfa y beta en el sistema nervioso central, que tienen una especificidad semejante a la descrita en el útero.

A este respecto, las áreas del sistema nervioso en que se ha demostrado recientemente mayor acción estrogénica, con una mayor densidad de receptores estrogénicos son: corteza, sistema límbico, hipocampo, cerebelo, locus ceruleus, hipotálamo, amígdala y área preóptica. Se ha demostrado además que los receptores de estrógenos y progesterona no sólo existen en las neuronas, sino también en las células de la glía²¹.

El mecanismo de cómo los neuroesteroides interactúan a través de sistemas de neurotransmisión sobre el sistema nervioso central, se conoce cada vez mejor. Los neurotransmisores son esenciales en múltiples funciones del sistema nervioso central y participan a la vez en la regulación de las funciones neuroendocrinas. La falla ovárica posmenopáusica, a su vez, determina una reducción de la biodisponibilidad de neurotransmisores, disminuyendo sustancialmente los niveles de adrenalina, acetilcolina, histamina, glutamato, aspartato, glicina, β -alanina, taurina, oxitocina y vasopresina.

La administración de estrógenos puede aumentar notablemente la concentración de neurotransmisores en un cerebro privado de estradiol durante años, al variar su síntesis, liberación y catabolismo en diversas áreas del sistema nervioso central. Esto se explica fundamentalmente porque la producción de las enzimas de síntesis y catabólicas, que participan en el metabolismo de los neurotransmisores, está regulada por los neuroesteroides circulantes. Entre estas enzimas se encuentran

la tirosina-hidroxilasa que participa en la síntesis de catecolaminas, la 5 OH-triptamina-decarboxilasa que interviene en la formación del triptofano y serotonina y la dopa-decarboxilasa que actúa en la síntesis de dopamina. En la posmenopausia, al cesar inicialmente la producción de progesterona y posteriormente de estradiol, las enzimas frenan su acción biosintética. Contrariamente, las enzimas que catabolizan neurotransmisores, como la monoaminoxidasa (MAO) y la catecoloximetiltransferasa (COMT) aumentan su concentración en estados de carencia estrogénica, lo que disminuye aún más los niveles de neurotransmisores.

Recapitulando sobre estos hechos, debemos insistir por sus perjudiciales efectos que así como los estrógenos mejoran la biodisponibilidad de neurotransmisores, por estimulación de la síntesis e inhibición del catabolismo; el envejecimiento cerebral de la mujer, por su condición de deficiencia estrogénica establece una situación inversa: se frena la síntesis y se acelera el catabolismo de los neurotransmisores, iniciando así patologías como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica²².

La prevención de las enfermedades neurodegenerativas

A pesar de los sorprendentes hallazgos sobre la etiopatogenia y fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, los avances con respecto a su terapéutica son todavía insuficientes. La prevención debe garantizar el correcto

funcionamiento del sistema nervioso ante situaciones adversas incluyendo medicamentos neuro-reparadores de tejidos dañados, que favorezcan su plasticidad para adaptarse a las injurias y cambios ambientales. Entre éstos, es muy promisorio el uso de estrógenos, factores de crecimiento y antioxidantes. La síntesis de receptores de estradiol nuclear, requiere indispensablemente de un nivel adecuado de estrógenos circulantes, por lo que las terapias neuroprotectoras con estrógenos deben plantearse siempre a largo plazo, evitando la necrosis o retardando la apoptosis y defendiendo al máximo el tejido sobreviviente, esto significa literalmente neuroprotección.

Muchos estudios sobre deterioro cognitivo, establecen que gran parte del desmedro intelectual observado en los test psicométricos, está relacionado, más que con un daño cerebral objetivo, con diversos tipos de deterioro, fundamentalmente porque la mayor longevidad de las mujeres va asociada indefectiblemente a una disminución crónica de sus estrógenos²³.

Como hemos sostenido consistentemente, hay evidencia demostrada de que los estrógenos son neuroprotectores, que regulan, directa o indirectamente, las funciones celulares del sistema nervioso, y que administrados a largo plazo por la evidente longevidad de las mujeres, obtendrán importantes beneficios en la prevención del deterioro y en la mantención de la función neurológica y cognitiva²⁴.

Endocrinología del envejecimiento

Las mujeres posmenopáusicas poseen, como se dijo, características endocrinas y metabóli-

cas diferentes a las jóvenes; con una endocrinología muy diferente y con las consiguientes repercusiones en la condición de salud física, psicológica y social. En esta perspectiva, la mantención en el tiempo de las hormonas esteroidales, responsables esenciales de la salud metabólica, mental y sexual, es una tarea fundamental del equipo de salud, que debe evaluar y tratar lo más precozmente posible, a la mujer que en la menopausia iniciará el envejecimiento, como una etapa de la vida cada vez más prolongada.

En la escala zoológica la experiencia del envejecimiento es un fenómeno netamente humano, donde la menopausia y la posterior senectud son un ejemplo ostensible de la compleja interacción entre los determinantes físicos y psicológicos de la mujer. La vejez, conduce hacia importantes pérdidas, con una salud que declina, con la aparición de patologías que se previenen, retrasan o aumentan según un modelo predecible en la curva descendente de los años²⁵.

La menopausia es un hito, que marca una importante diferencia en el transcurso de la vida de la mujer; la diferencia definitiva entre esta etapa y las precedentes, es que la corriente externa de los cambios sociales, ambientales y tecnológicos, es tan acelerada, que altera su manera de imaginar y sentir el mundo, afectando la percepción y el tiempo de su vida cotidiana, desdibujando su propia memoria biográfica. Porque aun cuando algunos cambios biológicos relacionados con la longevidad de la mujer son universales, la respuesta individual varía enormemente.

Un paradigma de esto es que gran parte del desmedro intelectual observado, está relacionado, más que con algún tipo de daño ce-

rebral, con la sensación de desconcierto, falta de pertenencia, finitud, inactividad y desesperanza. Si la velocidad del mundo circundante es una nueva fuerza social, la transitoriedad es su réplica psicológica, por lo que el retrai-

miento, puede no ser sólo una incapacidad adaptativa, sino la dificultad de comprender, en el contexto cultural en que está inserta, el rol que le corresponde en el comportamiento humano contemporáneo.

Bibliografía

1. E. CHRONOPOULOU, C. RAPERPORT, A. SFAKIANAKIS, ET AL. Elective oocyte cryopreservation for age-related fertility decline. *J Assist Reprod Genet* 2021; 38(5): 1177-86.
2. JINJIN ZHANG, QIAN CHEN, DINGFU DU ET AL. Can ovarian aging be delayed by pharmacological strategies? *Aging (Albany NY)* 2019; 11(2): 817-32.
3. SALMAN AZHAR, DACHUAN DONG, WEN-JUN SHEN, ET AL. The role of miRNAs in regulating adrenal and gonadal steroidogenesis. *J Mol Endocrinol* 2020; 64(1): R21-R43.
4. MARTIN HILL, ZDENĚK TŘÍSKALA, PAVLA HONCŮ, ET AL. Aging, Hormones and Receptors. *Physiol Res* 2020; 69 (Suppl 2): S255-S272.
5. HANNAH C. ALBERICO AND DORI C. WOODS. Role of Granulosa Cells in the Aging Ovarian Landscape: A Focus on Mitochondrial and Metabolic Function. *Front Physiol* 2021; 12: 800739.
6. STÉPHANIE CHAUVIN, JOËLLE COHEN-TANNOUDJI, AND CÉLINE J. GUIGON. Estradiol Signaling at the Heart of Folliculogenesis: Its Potential Deregulation in Human Ovarian Pathologies. *Int J Mol Sci* 2022; 23(1): 512.
7. BIN YU, FANG GUO, YUQI YANG, ET AL. Steroidomics of Pregnant Women at Advanced Age. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 796909.
8. JAMES A. MACLEAN AND KANAKO HAYASHI. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells* 2022; 11(4): 647.
9. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Andrógenos en la post menopausia. En Guzmán E, Lalonde A, eds. *Selección de temas en Ginecoobstetricia Tomo II*. Santiago, Chile: Editorial Publímpacto, 2007; 529-37.
10. CHUAN XING, JIAQI ZHANG, HAN ZHAO, BING HE. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *Int J Womens Health* 2022; 14: 91-105.
11. ANNA SZELIGA, EWA RUDNICKA, MARZENA MACIEJEWSKA-JESKE, ET AL. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(5): 3089.
12. IÚIGO AZCOITIA, PABLO MENDEZ, LUIS M. GARCIA-SEGURA. Aromatase in the Human Brain. *Androg Clin Res Ther* 2021; 2(1): 189-202.
13. JAN-INGE BJUNE, POU DA PANAHANDEH STRØMLAND, REGINE ÅSEN JERSIN, ET AL. Metabolic and Epigenetic Regulation by Estrogen in Adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 828780.
14. MARK W. PATAKY, WILLIAM F. YOUNG, K. SREEKUMARAN NAIR. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(3): 788-814.
15. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. La esteroidogénesis postmenopáusica. *Bol Soc Chil Clim* 1997; 2(3): 4-5.
16. JUSTINE TANG, LI-RU CHEN, KUO-HU CHEN. The Utilization of Dehydroepiandrosterone as a Sexual Hormone Precursor in Pre-menopausal and Postmenopausal Women: An Overview. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(1): 46.

17. JAGODA KRUSZEWSKA, HANNA LAUDY-WIADERNY, MICHAŁ KUNICKI. Review of Novel Potential Insulin Resistance Biomarkers in PCOS Patients—The Debate Is Still Open. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(4): 2099.
18. GIUSEPPE LISCO, VITO ANGELO GIAGULLI, MICHELE IOVINO, ET AL. Endocrine system dysfunction and chronic heart failure: a clinical perspective. *Endocrine* 2022; 75(2): 360-76.
19. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Neuroprotección con Neuroesteroides. En Guzmán E, ed. *Selección de temas en Ginecoobstetricia Tomo III*. Santiago, Chile: Editorial Publimpacto, 2014; 529-37.
20. BAREND W. FLORIJN, ROEL BIJKERK, NYIKA D. KRUYT, ET AL. Sex-Specific MicroRNAs in Neurovascular Units in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11888.
21. ADITI BHARGAVA, ARTHUR P ARNOLD, DEBRA A BANGASSER, ET AL. Considering Sex as a Biological Variable in Basic and Clinical Studies: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2021; 42(3): 219-58.
22. IVANNY MARCHANT, JANA STOJANOVA, LILIAN ACEVEDO, PABLO OLIVERO. Estrogen rapid effects: a window of opportunity for the aging brain? *Neural Regen Res* 2022; 17(8): 1629-32.
23. KRISTEN N. KROLICK AND HAIFEI SHI. Estrogenic Action in Stress-Induced Neuroendocrine Regulation of Energy Homeostasis. *Cells* 2022; 11(5): 879.
24. DARRELL W. BRANN, YUJIAO LU, JING WANG, ET AL. Brain-derived estrogen and neural function. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 132: 793-817.
25. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. El climaterio como etapa fisiológica crucial en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *Revista AGOG Órgano Oficial de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Guatemala* 2021; 3 (3): 104-10.

Estrés celular oxidativo y efecto antioxidante de los estrógenos

*Dr. Pablo Lavín A, Dra. Alejandra Lavín B, Dr.
Pablo Lavín B.*

Con el climaterio se produce un estado inflamatorio crónico producto de un cambio en la síntesis de proteínas, baja de las proteínas antiinflamatorias y aumento de las proinflamatorias en la grasa abdominal¹ que se ha visto incrementada² subiendo el riesgo cardiovascular.

Según Ross³, quien integró las teorías “incrustativa” de Rokitansky (1852) con la “infiltrativa” de Virchow (1856), la aterosclerosis es un proceso de respuesta inflamatoria continua a una agresión endotelial por

agentes mecánicos, químicos, biológicos o inmunológicos, los que pueden ser capaces de provocar una lesión del endotelio vascular (Figura 1), generando una disfunción endotelial con pérdida de sus funciones endocrinas que regulan las actividades antiinflamatorias, mitogénicas (estimulan la división celular) y de contractilidad de los vasos de la pared, así como del proceso hemostático⁴ (Figura 1): Proceso inflamatorio en la formación de la placa de ateroma.

En los primeros años de climaterio de forma paralela a la respuesta inflamatoria,

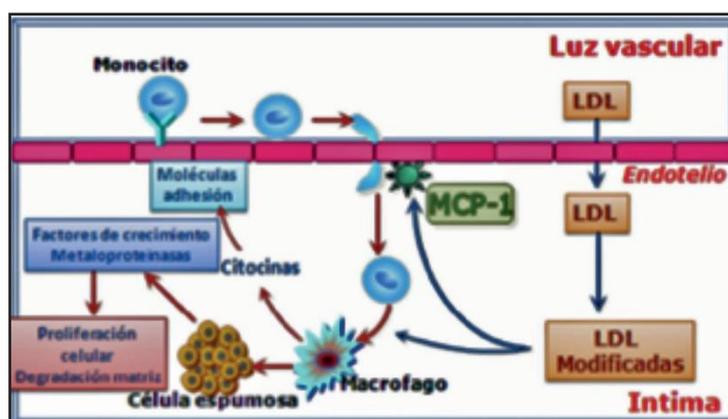


Figura 1. Adaptado de Philip Barter. “Role of Lipoproteins in Inflammation”. Publicado en: <http://www.lipidsonline.org>.

cuando la producción de citoquinas está aumentada, el proceso de aterosclerosis es más pronunciado⁵⁻⁷ para luego disminuir a rangos premenopáusicos^{7,8}. De manera que la reducción de estrógenos endógenos, o la ausencia, pueden acelerar la progresión de la aterosclerosis.

Se ha visto que los marcadores inflamatorios [interleucina (IL)-1, IL-6, IL-18, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tisular (TNF)- α]⁸ se reducen por el uso de estrógeno^{5,9} entonces el momento de iniciar la THM respecto del inicio del climaterio puede tener consecuencias importantes respecto a su eficacia para prevenir o retrasar la progresión de la aterosclerosis y la ECV ya que la inflamación también se considera un elemento muy importante en la patogenia de la hipertensión, la aterosclerosis y el desarrollo de la cardiopatía coronaria (CC, CHD en inglés).

Hay placas maduras o “ateromas”, que

tienen un núcleo lipídico y un volumen bien definido, que se encuentra separado del lumen del vaso por la “capa fibrosa”. Las placas de mayor antigüedad la constituyen los “fibroateromas”, con una capa fibrosa gruesa con abundante tejido fibroso⁴.

Para Fuster¹⁰ el proceso aterosclerótico se puede dividir en tres estadios (Figura 2).

En el **estadio I**, los estrógenos, por un aumento de la actividad enzimática de la óxido nítrico sintetasa (NO-sintetasa) que cataliza la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina y NO, inducirían una vasodilatación, mediada por flujo y compliancia arterial (cambio de volumen sanguíneo arterial (ΔV) por unidad de cambio de presión arterial (ΔP).

La compliancia (*compliance* en inglés) define la capacidad de distensión en los tejidos elásticos; $C = \Delta V / \Delta P$ - $\mu\text{m}^3/\text{mm Hg}$ o m^3/kPa -)^{14,15}. También habría una reducción del

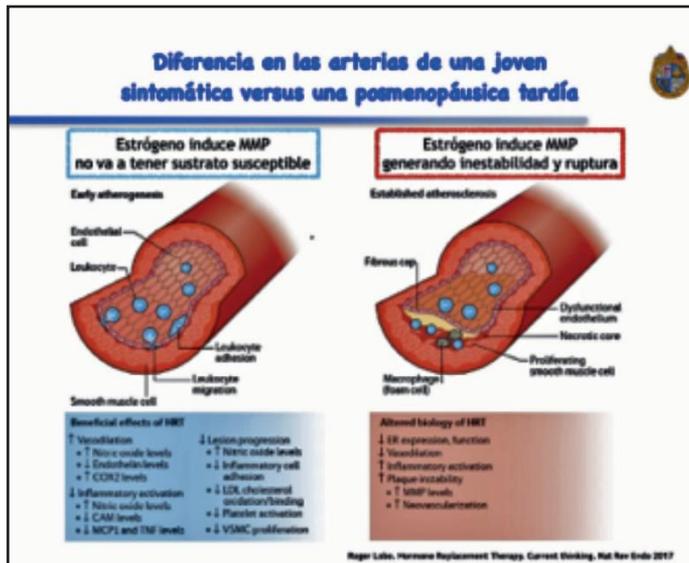


Figura 2.

marcador de riesgo cardiovascular, la dimetil arginina asimétrica (ADMA)¹⁶, evitando su efecto inhibitorio sobre la NO-sintetasa y la reducción de Lipoproteína-a¹⁷.

En el **estadio II**, los estrógenos de la THM por vía oral influirían positivamente reduciendo los niveles de colesterol total y de las lipoproteínas LDL, con aumento de las HDL y de los triglicéridos^{11,17} en la THM combinada oral la progesterona sintética (acetato de medroxiprogesterona) a nivel lipídico contrarrestaría los efectos beneficiosos que presenta el uso de estrógenos¹⁸. La THM estrogénica por vía transdérmica, evitando el primer paso hepático, solo reduce las LDL, pero no incrementa los triglicéridos¹⁷.

En el **estadio III**, hay que recordar que con bastante probabilidad a este nivel del clímatario ya se encuentran aumentados los factores inflamatorios como, el factor de necrosis tumoral (TNF-gamma), la proteína C reactiva

(PCR) y la interleukina-6 (IL-6)¹⁷, todos los cuales son predictores de un evento cardiovascular deletéreo y lo ideal es no aumentarlos más. Los estrógenos de la THM oral, por su primer paso hepático, dan un aumento de la PCR, indicando un aumento del ambiente inflamatorio sistémico, lo que no sucede con la THM por vía transdérmica. Los niveles de IL-6 no se ven modificados con estas THM^{13,17}. Favorablemente, el inhibidor del activador de protrombina (PAI-1), se reduce con el uso de estrógenos orales, pero no con lo transdérmicos. Otro evento favorable con el uso de estrógenos orales y transdérmicos sería la reducción de los niveles de E-selectina, glicoproteína que se expresa exclusivamente en las células endoteliales activadas, en respuesta a citoquinas inflamatorias, permitiendo la adhesión y migración de macrófagos y leucocitos al endotelio activado¹⁹, reduciendo así el reclutamiento de macrófagos y formación de células espumosas¹⁷, evitando así el inicio del proceso de formación de placas ateromatosas.

En la **fase 4** (catástrofe), destaca el efecto sobre las metaloproteinasas de matriz (MMP en inglés), enzimas de la familia de endopeptidasas zinc dependiente, encargadas de escindir los componentes que forman la matriz extracelular (MEC), y que son capaces en su medioambiente inmediato de activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión²⁰. En este caso, los estrógenos inducen la síntesis especialmente de la MMP-9 en las placas en riesgo, lo que tiene efectos en la rotura de la capa fibrosa de la placa¹⁷, originando desde allí fenómenos de tromboembolia con resultados graves e incluso resultado de muerte.

En el posevento cardíaco, los estrógenos

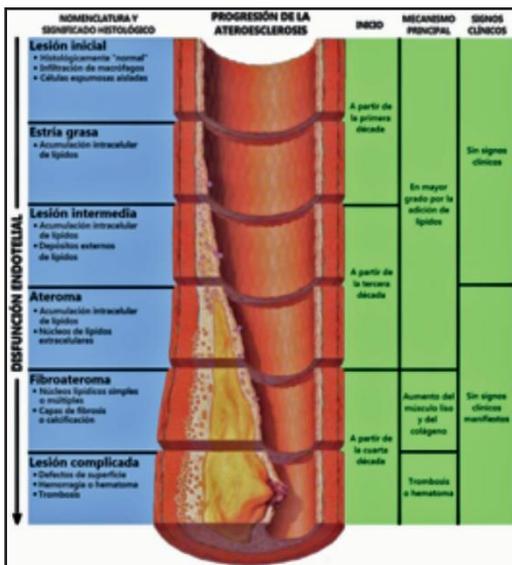


Figura 3.

han mostrado algunos efectos protectores regulando la remodelación del miocardio y su función²¹, al:

1. Activar receptores estrogénicos cardíacos, por la vía de las proteínas activadas por mitógeno cinasas (MAP-quinasas o MAP-K, *Mitogen Activated Protein-Kinase* en inglés),
2. bloqueo de la señal pro fibrótica dada por la angiotensina-II y endotelina-1,
3. reducción de las metaloproteinasas,
4. estimulación de la angiogénesis (aumento de marcadores como VEGF –factor de crecimiento endotelial vascular– por estímulos de los RE- α)²¹.

Las “mitógeno cinasas” o MAP-quinasas, son proteínas involucradas en vías de transducción de señales para reaccionar específicamente a los estímulos ambientales, asociadas a procesos fisiológicos y a respuestas a diferentes daños causados a un organismo por estreses bióticos (organismos vivos: bacterias, virus, hongos) o abióticos (componentes físicos y químicos no vivos en el ecosistema). La palabra mitógeno o mitogénico, se relaciona a la actividad mitótica celular (células que se multiplican o proliferan, células que tienen actividad mitótica).

Estrés celular oxidativo por especies de oxígeno reactivas -ERO- (ROS) Estrés celular oxidativo por especies de oxígeno reactivas -ERO- (ROS)

La condición denominada “estrés celular” se caracteriza por presentar un desequilibrio entre la generación y la eliminación de las llamadas “especies reactivas”²², que son moléculas

de gran inestabilidad.

Las especies reactivas incluyen a los “radicales libres” (RL) y a los “no radicales” (NR)²³. Entre los radicales libres, que contienen en su última órbita uno o más electrones desapareados que le otorgan un carácter paramagnético²⁴, están las especies reactivas de oxígeno (ERO o ROS en inglés) y especies reactivas de nitrógeno (ERN o RNS en inglés)²⁵, ambas se producen en el climaterio en forma excesiva, por encima de los niveles fisiológicos normales, causando daño oxidativo celular²⁶.

Los radicales libres (RL) y los no radicales (NR) una vez formados buscan el modo de conseguir una configuración electrónica estable interactuando con otras moléculas en un proceso de óxido reducción (redox) mediante transferencia de electrones, generándose de forma continua (reacción en cadena) reducciones (ganancia de electrones) y oxidaciones (pérdida de electrones) entre las moléculas. Si interactúa un RL con un NR esta última molécula inevitablemente pasara a ser un RL hasta que se encuentre con otra molécula inestable (RL) y se neutralicen entre sí^{27,28}.

Los radicales libres, como ya se dijo, pueden incluso generarse a partir del oxígeno. Las especies reactivas de oxígeno “ERO” (ROS), pueden causar efectos tóxicos y daño a nivel celular si el sistema de defensa antioxidante ha perdido su equilibrio, cayendo en un “estrés oxidativo”. Situación que se puede derivar de²⁹:

- La disminución de los niveles de las defensas antioxidantes celulares,
- del aumento de la velocidad de producción de las especies reactivas, o
- ambas (en ciertas ocasiones).

Las ERO, el radical anión superóxido

(O_2^-), el radical hidroxilo (OH^\cdot) y especialmente el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) sirven como moléculas mensajeras por medio de la modificación oxidativa de proteínas de señalización. Entonces, un balance entre la producción de las ERO (ROS) y su remoción permite una función celular normal, mientras que un desequilibrio causa un estrés oxidativo con consecuencias patológicas.

Las ERO (ROS) modulan actividades de diversas moléculas y señales de transducción intracelular en los dos principales tipos de células cardíacas: cardiomiocitos y fibroblastos:

- En los cardiomiocitos, las ERO (ROS) regulan proteínas involucradas en el proceso de excitación-contracción, las que experimentan cambios en su nivel de actividad de acuerdo con el estado redox intracelular³⁰:
 - canales de calcio en membrana celular,
 - retículo sarcoplásmico,
 - receptor de rianodina y
 - miofibrillas
- Experimentalmente se ha visto que participan en mecanismos de protección miocárdica como es el pre condicionamiento isquémico, que es una respuesta rápida y adaptativa a una isquemia breve, que disminuye la tasa de muerte celular

durante un período posterior de isquemia prolongada^{31,32} de manera que corazones expuestos a isquemias reversibles resisten mejor una posterior oclusión coronaria prolongada³³.

- A nivel de fibroblastos, las ERO (ROS) se han asociado a cambios en la producción de colágeno y fibronectina, constituyentes fundamentales de la matriz extracelular, y modificaciones en la síntesis y activación de las metaloproteasas, encargadas de la degradación y reparación de la matriz^{34,35}.

El estrés oxidativo y las mitocondrias se han señalado como factores relevantes tanto en el envejecimiento del corazón como en el desarrollo de enfermedades cardíacas como la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia cardíaca y la miocardiopatía diabética. Como se sabe las mitocondrias son importantes para el funcionamiento celular porque producen adenosín trifosfato (ATP), regulan el ciclo de Krebs, el metabolismo de ácidos grasos, urea y ciertas hormonas, median procesos de muerte celular, regulan el balance iónico y almacenan cofactores importantes para la homeostasis.

La molécula portadora de la energía primaria para todas las formas de vida (bacterias, levaduras, mohos, algas, vegetales, células animales) es el ATP (adenosín trifosfato o trifos-

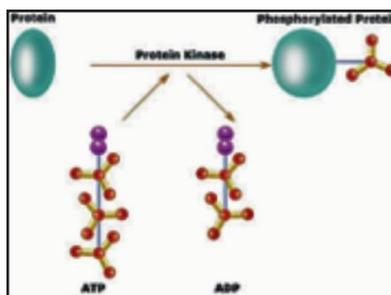


Figura 4.

fato de adenosina). Las proteínas cinasas (o proteínas quinasas)³⁶ son un tipo de enzimas que modifican otras moléculas (sustratos) mediante fosforilación. De ese modo, los sustratos son activados y en algunos casos desactivados. La fosforilación consiste en transferir un grupo fosfato (PO_4^{3-}) desde un ATP a un sustrato específico o sustrato diana.

Las mitocondrias estarían en el centro de la protección contra la cardiopatía, además, los niveles bajos de especies reactivas de oxígeno (ERO o ROS) son importantes en la señalización celular, ya que altos niveles de ERO pueden contribuir a la muerte celular. Los datos sugieren que las mitocondrias femeninas producen menos ERO que la de los hombres³⁷. También se han mostrado diferencias entre hombres y mujeres en la fosforilación de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (α -KGDH, en inglés) una de las principales fuentes de ERO, y que la α -KGDH de las mitocondrias femeninas produce menos ERO³⁸.

Efecto antioxidante de los estrógenos

Es conocido que, el cuerpo y el metabolismo de una mujer cambia de forma importante durante el climaterio y que los mecanismos que regulan el balance oxidativo/antioxidativo, cuyo desequilibrio es un eventual precursor del “estrés oxidativo”, no debieran ser la excepción. Este desbalance entre generación y eliminación de las denominadas especies reactivas²², originan un “estrés celular” que induce alteraciones celulares morfofisiológicas en diversos tejidos que llevan a desencadenar varias patologías, incluidas cardiovasculares.

Se han desarrollado estudios como sopor-

te de un eventual efecto preventivo antioxidante de los estrógenos usados en las THM o en el desarrollo de morbilidades cardiovasculares.

Los estrógenos *per se* son antioxidantes⁴⁰⁻⁴³, ya que poseen un anillo fenol, el cual puede actuar como un barredor de radicales libres y, a la vez, le permite donar un átomo $\text{H}^{+42,44}$. Está demostrado que pueden actuar como antioxidantes “*in vitro*” y que puede intervenir en diferentes etapas de la oxidación lipídica, como ya ha sido mostrado al disminuir la oxidación del LDL⁴⁵. “*In vivo*”, los estrógenos, modifican el equilibrio oxidativo/antioxidativo al disminuir en algo el estrés oxidativo y a la vez mejorar los niveles y actividad de algunos antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD)⁴⁶.

Hay evidencias que los diferentes estrógenos y sus metabolitos poseen distintas capacidades antioxidativas^{47,48}. Se clasificó de mayor a menor la capacidad antioxidativa *in vitro* de algunos estrógenos⁴⁸: estradiol >estrone >equilina >estriol. Otro estudio⁴² mostró que los estrógenos equinos tienen la mayor capacidad antioxidativa. El estradiol y la estrone, junto a sus metabolitos catecol (2-hidroxi, 4-hidroxi y 16-hidroxi, estrone o estradiol), han mostrado capacidad antioxidativa en concentraciones micromolares [μM], en tanto los metoxi metabolitos (2 metoxi, 4 metoxi o 16 metoxi, estrone o estradiol) mostraron la misma capacidad antioxidativa a concentraciones picomolares [pM]⁴⁷.

1 Micromol = 1.000.000 Picomol

El estradiol y la estrone, mediante una hidroxilación catalizada por las enzimas cito-

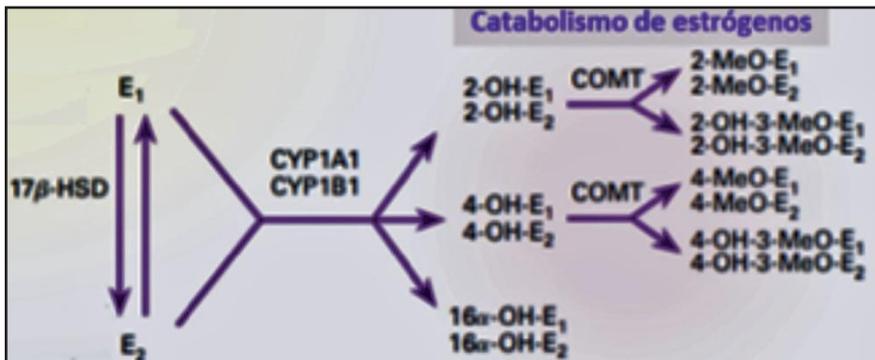


Figura 5.

cromo P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1) y 1B1 (CYP1B1) serán convertidos a moléculas activas dando origen a seis catecol metabolitos Figura 5:

- el 2-hidroxi (estrón y estradiol),
- el 16-hidroxi (estrón y estradiol) y
- en menor proporción el 4-hidroxi (estrón y estradiol),

Los catecol metabolitos en su proceso de catabolismo, mediado por la catecol O-metiltransferasa (COMT), originarán los 2-, 4- y 16- metoxi metabolitos, respectivamente.

Los catecol-estrógenos, hasta que no se detoxifican pueden desarrollar un proceso de oxidación-reducción, que contribuye a la formación de especies reactivas del oxígeno causando daño al ADN y contribuyendo a la peroxidación lipídica y a la formación de metabolitos intermediarios que directamente forman un complejo molecular con el ADN, conduciendo a producción de mutaciones sobre el ADN (mutagénesis)⁴⁹.

Hay múltiples estudios que muestran el efecto antioxidante de los estrógenos “*in vitro*” y aun en mujeres climatéricas, pero se limitan a un estudio de solo uno o dos agentes químicos por vez de todo el espectro del fenómeno oxi-

dativo/antioxidativo “*in vivo*”.

- Los metabolitos estrogénicos, catecol estrógenos y metoxi estrógenos, además de funcionar como barredores de radicales libres, también lograron reducir y mantener reducidas las moléculas de Fe y Cu, lo cual previene que estas moléculas actúen como oxidantes⁴⁷.
- Los estrógenos pueden disminuir la producción de superóxido en células endoteliales de corazones bovinos⁴¹.
- El estradiol:
 - Es igual de eficaz que la vitamina E, en prevenir la oxidación de LDL⁵⁰.
 - Aumenta la transcripción, expresión y actividad de MnSOD y de ecSOD, sin afectar los niveles o actividad de la Cu-ZnSOD, GSHPX ni catalasa. Ayres y cols⁴¹.
 - Es igual o más eficaz que las enzimas SOD y CAT. Los estrógenos no solo participan como antioxidantes per se, sino que también pueden modificar los niveles y capacidades de los mecanismos oxidativos y anti oxidativos del cuerpo⁵¹.
 - Logró disminuir la producción de

radicales libres inducida por la angiotensina II en cultivos celulares de músculo liso⁵².

Como ya se mencionó, no existen estudios que analicen indicadores totales e individuales de estrés oxidativo junto a niveles totales e individuales de antioxidantes, que logren establecer si se presentan cambios globales asociados al uso de THM, dejando preguntas abiertas sobre los componentes no estudiados. Además, se usan en los diferentes estudios técnicas de medición diferentes de estos efectos, lo que hace que se muestren resultados diferentes e incluso contradictorios entre ellos⁵³⁻⁶².

También hay que considerar que, en la realidad en las mujeres climatéricas con útero, las THM que se usen, deben adicionar al agente estrogénico, el uso de progesterona o un progestágeno, lo que propicia la confusión, dado que hay estudios que muestran que la progesterona tiene un efecto antioxidativo y otros que no lo tiene, e inclusive algunos le atribuyen un efecto prooxidativo³⁹.

Algunos estudios muestran que diferentes tipos de progestinas, tiene diferentes afectos antioxidativos al usarlas juntamente con un estrógeno en una mujer climatérica, algunas no modifican el efecto antioxidativo del estrógeno, como el norgestrel y la noretindrona, y otras sí, como la progesterona y el acetato de medroxiprogesterona⁶³. Hay que definir claramente si el agregar progestágenos a los estrógenos influye o no sobre el equilibrio oxidativo/antioxidativo final de la mujer. Hay algunos estudios que investigan estas variables en mujeres climatéricas posmenopáusicas y muestran que la THM:

- No proporciona un efecto antioxidativo *in vivo*⁶⁴,
- no muestra mejoría significativa en la capacidad antioxidativa en ninguno de dos grupos, con estrógenos, y con estrógenos y progesterona, tras seis meses de tratamiento⁶⁵,
- no logró (antes y después) mostrar diferencia en la capacidad oxidativa, durante 6 meses⁶⁶,
- no logra diferencias significativas entre los grupos de mujeres que recibían solo estrógenos o estrógenos y progesterona⁶⁷,
- no mostró diferencia en la capacidad antioxidativa⁶⁸,
- no mostró diferencia en la capacidad de oxidación de LDL⁶⁹,
- puede disminuir el estrés oxidativo, inclusive en períodos cortos⁷⁰,
- no muestra diferencias entre las mujeres que recibían solo estrógenos y las que recibían estrógenos y progesterona⁷¹,
- logra niveles mayores de superóxido dismutasa (SOD) en las mujeres que recibían THM con progesterona, frente a las que solo recibían estrógenos⁷²,
- da niveles menores de lipoperoxidación (LPO) y niveles mayores de sustancias antioxidantes totales (TAS= *Total Antioxidant Status* en inglés),
- hubo resultados distintos entre mujeres sanas y diabéticas a las 6 semanas, con mejor respuesta en diabéticas⁷³.

El 2-metil éter del 2-hidroxiestradiol o 2-metoxiestradiol (2-ME₂, 2-MeO-E₂) es un metabolito natural del estradiol y del 2-hidroxiestradiol (2-OHE₂) y es un inhibidor de la angiogénesis, previniendo la formación

de nuevos vasos sanguíneos que los tumores necesitan para crecer⁷⁴. También actúa como vasodilatador⁷⁵ e induce apoptosis en algunas líneas celulares cancerosas⁷⁶.

Para la regulación del tono vascular debe de haber un equilibrio de fuerzas vasoconstrictoras y vasodilatadoras generados por el endotelio o que ejercen influencia sobre el mismo, existen varios candidatos en la categoría de los vasoconstrictores, pero el más importante es la endotelina-1 por su potencia y su localización, ya que su acción es ejercida sobre el músculo liso vascular. La endotelina-1, (ET-1) es sintetizada en diferentes tipos

celulares como, por ejemplo: las células del endotelio, las del músculo liso vascular y los cardiomiocitos.

La endotelina es un péptido, considerado como el más potente vasoconstrictor conocido por el hombre, es incluso 10 veces más potente que la angiotensina II.

Las endotelinas. Existen tres isoformas, están distribuidas en una variedad de células y tejidos, con diferentes niveles de expresión, donde actúan como moduladores del tono vasomotor, proliferación celular, producción hormonal, balance del sodio, neurotransmisión y desarrollo de la cresta neural⁷⁷⁻⁷⁹.

Bibliografía

1. K NAKAMURA, JJ. FUSTER, K WALSH. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63(4): 250-9.
2. SR DAVIS, C CASTELO-BRANCO, P CHEDRAUI, M A LUMSDEN, R E Nappi, D SHAH, P VILLASECA, Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15(5): 419-29. doi: 10.3109/13697137.2012.707385.
3. ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): p. 115-26.
4. RECKELHOFF JF. Cardiovascular disease, estrogen deficiency, and inflammatory cytokines. *Hypertension* 2006; 48: 372-3. 5.
5. NUEDLING S, KAHLERT S, LOEBBERT K, ET AL. Differential effects of 17beta-estradiol on mitogen-activated protein kinase pathways in rat cardiomyocytes. *FEBS Lett* 1999; 454: 271-6. [PubMed] [Google Scholar].
6. YASUI T, MAEGAWA M, TOMITA J, ET AL. Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. *Maturitas* 2007; 56: 396-403. [PubMed] [Google Scholar].
7. GEORGIADOU P, SBAROUNI E. Effect of hormone replacement therapy on inflammatory biomarkers. *Adv Clin Chem* 2009; 47: 59-93.
8. A comprehensive review outlines the effects of HRT on inflammatory biomarkers. [PubMed] [Google Scholar].
9. XING D, NOZELL S, CHEN YF, ET AL. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 289-95. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
10. WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995.
11. ROSANO GM, VITALE C, FINI M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci* 2006.
12. SUMINO H, ICHIKAWA S, KASAMA S, TAKAHASHI T, KUMAKURA H, TAKAYAMA Y, ET AL. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2006.

13. P TOZZI, A CORNO AND D HAYOZ. Definition of arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278; H1407, 2000.
14. SPENCER MP AND DENISON AB JR. Pulsatile blood flow in the vascular system. In: Handbook of Physiology. *Circulation Washington, DC: Am. Physiol. Soc.*, 1963, vol. II, chapt. 25, p. 842.
15. A GALÁN, X FORMIGUERA, C REY-JOLY. Dimetilarginina asimétrica como marcador de riesgo cardiovascular. *Medicina Clínica* 2008; 131(7): 271-275. DOI: 10.1016/S0025-7753(08)72248-6.
16. HARMAN, S. MITCHELL, M.D., PH.D. Menopausal hormone treatment cardiovascular disease: another look at an unresolved conundrum. *Fertility and Sterility* April 2014.
17. MARTIN, KATHRYN, MD, ROSENSON, ROBERT, MD. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. Uptodate. August 2017.
18. Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD. Soluble E selectina in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the Literature. *Thromb Haemost* 90; 1007-20, 2003.
19. CASCALES M, ÁLVAREZ-GÓMEZ JA. Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer. *An R Acad Nac Farm* 2010; 76 (1): 59-84.
20. LORGA A ET AL. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of Sex Differences* 2017.
21. CLAYTON C, BARBOSA A, PONTES P, ET AL. Oxidative Stress and Epilepsy: Literature Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 1 -12.
22. LOZADA S, GARCÍA L. Estrés oxidativo y antioxidantes: cómo mantener el equilibrio. *Rev Asociación Colombiana de Dermatología* 2009; 17: 172-79.
23. PRYOR W. Free radicals in Biology. New York, Academy Press 1976; 1: 1-43.
24. NOGUEIRA E. Estudio de la respuesta celular a SOK1 y mecanismos de regulación. [Tesis doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela. Departamento de Fisiología. 2008.
25. BELLO A. Dano oxidativo e regulação Biológica pelos Radicais Livres Canoas- RS (Brasil). Editora ULBRA. 2002.
26. HALLIWELL B, CHIRICO S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 715-25.
27. HALLIWELL B, GUTTERIDGE J, CROSS C. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598-620.
28. PAVANATTO M, LLESUY S. Espécies ativas de oxigênio e de nitrogênio. Canoas- RS (Brasil). Editora da ULBRA. 2008; 13-24).
29. POLI G, LEONARDUZZI G, BIASI F, CHIAROTTO E. Oxidative stress and cell signalling. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1163-82.
30. CE MURRY, RB JENNINGS, KA REIMER. Preconditioning with ischemia: a delay in lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
31. DM YELLON, AM ALKHULAIFI, EE BROWNE, WB PUGSLEY. Ischemic preconditioning limits infarct size in the rat heart. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 983-987. <https://doi.org/10.1093/cvr/26.10.983>.
32. SC MARTÍ, V PALLARÉS, C CAPDEVILA, A HERNÁNDEZ, M PORTOLÉS, J COSÍN. Precondicionamiento isquémico. ¿Es siempre un fenómeno beneficioso? *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(6): 429-36.
33. KAMEDA K, MATSUNAGA T, ABE N, HANADA H. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 2180-5.
34. FINKEL T. Signal transduction by oxidative reactive species in non-phagocytic cells. *Leukocyte Biol* 1999; 65: 337-40.
35. HANKS, S. K. & HUNTER, T. Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J* 1995; 9(8): 576-596.
36. LAGHANA J, DESCHAMPS A, ApONTE A. Sex differences in the phosphorylation of mito-

- chondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. 2010.
37. ZHANG QG, RAZ L, WANG R, ET AL. Estrogen attenuates ischemic oxidative damage via an estrogen receptor alpha-mediated inhibition of NADPH oxidase activation: 2009.
 38. C ESCALANTE, S QUESADA, F ZELEDÓN. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica. *Acta Méd Costarric* 2009; 51 (4): 206-12.
 39. THIBODEAU P, KACHADOURAIN R, LEMAY R, BISSON M, DAY B, PAQUETTE B. In vitro pro- and antioxidant properties of estrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 81: 227-36.
 40. AYRES S, ABPLANALP W, LIU J, RAVI T. Mechanisms involved in the protective effect of estradiol -17 β on lipid peroxidation and DNA damage. *Am J Physiol* 1998; 274: E1002-E1008.
 41. SUBBIAH MT, KESSEL B, AGRAWAL M, RAJAN R, ABPLANALP W, RYMASZEWSKI Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1095-7.
 42. TANIGUCHI S, YANASE T, KOBAYASHI K, TAKAYANAGI R, HAJI M, UMEDA F, ET AL. Catechol estrogens are more potent antioxidants than estrogens for the Cu(2+) catalyzed oxidation of low or high density lipoprotein: antioxidative effects of steroids on lipoproteins. *Endocr J* 1994; 41: 605-11.
 43. WEN Y, DOYLE M, COOKE T, FEELY J. Effect of menopause on lowdensity lipoprotein oxidation: is oestrogen an important determinant? *Maturitas* 2000; 34: 233-8.
 44. DEMIRBAG R, YILMAZ R, EREL O. The association of total antioxidant capacity with sex hormones. *Scan Cardiovasc J* 2005; 36: 172-6.
 45. USSELMAN C. ET AL. The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health. *Exp Physiol* 101.3: 2016.
 46. MARKIDES C, ROY D, LIEHR G. Concentration dependence of prooxidant and antioxidant properties of catecholestrogens. *Arch Biochem Biophys* 1998; 360: 105-12.
 47. MCMANUS J, MCENENY J, YOUNG IS, THOMPSON W. The effect of various oestrogens and progestogens on the susceptibility of low density lipoproteins to oxidation in vitro. *Maturitas* 1996; 25: 125-31.
 48. M.C. BOSLAND. Sex steroids and prostate carcinogenesis: Integrated, multifactorial working hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 1089 (2006); pp. 168-176 <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1386.040> | Medline.
 49. AYRES SA, TANG M, SUBBIAH MT. Estradiol 17 β as an antioxidant: some distinct features when compared with common fat-soluble antioxidants. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 367-75.
 50. STREHLOW K, ROTTER S, WASSMANN S, ADAM O, GROHE C, LAUFS K. ET AL. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res* 2003; 93: 170-7.
 51. K, WASSMANN S, NICKENIG G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res* 2005; 97: 1046-54.
 52. HALLIWELL B, GROOTVELD M. The measurement of free radical reactions in humans. *FEBS lett* 1987; 213: 9-14.
 53. KAUR I, GEETHA T. Screening methods for antioxidants- a review. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6: 305-12.
 54. HALLIWELL B, CLEMENT MV, LONG LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett* 2000; 486: 10-3.
 55. LONG LH, EVANS PJ, HALIWELL B. Hydrogen peroxide in human urine: implications for antioxidant defense and redox regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 605-9.
 56. MORROW JD, HILL KE, BURK RE. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 87: 9383-7.
 57. YAGI K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol* 1998; 108: 101-6.
 58. ARMSTRONG D, BROWNE R. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant en-

- zymes and compounds to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory. *Adv Exp Med Biol* 1994; 366: 43-58.
59. STADTMAN ER, OLIVER CN. Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences. *J Biol Chem* 1991; 266: 2005-8.
60. BECKMAN KB, ARNES B. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997; 272: 19633-6.
61. KAMPA M, NISTIKAKI A, TSAOUSIS V. A new automated method for the determination of the total antioxidant capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clinical Pathology* 2002; 2: 3-18.
62. ARTEAGA E, ROJAS A, VILLASECA P, BIANCHI M, ARTEAGA A, DURAN D. In vitro effect of estradiol, progesterone, testosterone and of combined estradiol/progestins on low density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. *Menopause* 1998; 5: 16-23.
63. MCMANUS J, MCENENY, THOMPSON W, YOUNG IS. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 135: 73-81.
64. INAL M, SUNAL E, KANVAK G, ZEYTINGLU S. Effects of postmenopausal hormone replacement and alpha-tocopherol on the lipid profiles and antioxidant status. *Clin Chem Acta* 1998; 268: 21-9.
65. WEN Y, DOYLE M, NORRIS L, SINNOTT M, COOKE T, HARRISON R, ET AL. Combined oestrogen-progesterone replacement therapy does not inhibit low-density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 315-21.
66. OZDEN S, DILDAR K, HAKAN Y, GUILZAR K. The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. *Maturitas* 2001; 38: 165-70.
67. BUREAU I, ANDERSON R, ARNAUD J, RAYSIFUIER Y, FAVIER A, ROUSSEL A. Trace mineral status in post menopausal women: impact of hormonal replacement therapy. *J Trace Elem*
68. BUREAU I, LAPORTE F, FAVIER M, FAURE H, FIELDS M, FAVIER A. ET AL. No antioxidant effect of combined HRT on LDL Oxidability and Oxidative stress biomarkers in treated post menopausal women. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 333-8.
69. KE R, TODD D, AHOKAS R. Effect of short-term hormone therapy on oxidative stress and endothelial function in African American and Caucasian postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003; 79: 1118-22.
70. BEDNAREK G, TUPIKOWSKI K, BIDZINSKA B, BOHDANOWICZ-PAWLAK A, ANTONOWICZ-JUCHNIEWICZ J, KOSOUSKA B, ET AL. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 57-63.
71. UNFER T, CONTERATO M, DA SILVA J, DUARTE M, EMANUELLI T. Influence of hormonal replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *Clin Chem Acta* 2006; 369: 73-7.
72. NAZIROGLU M, SIMSEK M, SIMSEK H, AYDILEK N, OZCAN Z, ARTILGAN R. The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidant levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 63-71.
73. PRIBLUDA VS, GUBISH ER, LAVALLEE *Med Biol* 2002; 16: 9-13.

- TM, TRESTON A, SWARTZ GM, GREEN SJ. "2-Methoxyestradiol: an endogenous antiangiogenic and antiproliferative drug candidate". *Cancer and Metastasis Reviews* 2000; 19 (1-2): 173-9. doi:10.1023/a:1026543018478. PMID 11191057. S2CID 20055299.
74. KOGANTI, SIVARAMAKRISHNA; SNYDER, RUSSELL; THEKKUMKARA, THOMAS (April 2012). "Pharmacological Effects of 2-Methoxyestradiol on Angiotensin Type 1 Receptor Down-Regulation in Rat Liver Epithelial and Aortic Smooth Muscle Cells". *Gender Medicine*. 9 (2): 76-93.10.1016/j.genm.2012.01.008. ISSN 1550-8579. PMC 3322289. PMID 22366193.

75. LAVALLEE TM, ZHAN XH, JOHNSON MS, HERBSTTRITT CJ, SWARTZ G, WILLIAMS MS, HEMBROUGH WA, GREEN SJ, PRIBLUDA VS (January 2003). "2-methoxyestradiol up-regulates death receptor 5 and induces apoptosis through activation of the extrinsic pathway". *Cancer Research* 63 (2): 468-75. PMID 12543804.
76. BALTAZARES M, CRESPO H, ORTEGA J, SOTRES-VEGA A, BALTAZARES ME. Sistema endotelina. *Rev Inst Nat Enf Resp Mex* 2005; 18(4): 308-20.
77. KEDZIERSKI RM, YANAGISAWA M. Endothelin system: The double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol* 2001; 41: 851-76.
78. JUGDUTT B.J. The role of nitric oxide in heart failure. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers; 2004.

Implicancia de la terapia hormonal de la menopausia (THM) en el riesgo cardiovascular: Su ponderación en el tiempo

Pablo Lavín A, Alejandra Lavín B, Pablo Lavín B.

La Biblioteca Cochrane (*The Cochrane Library*) después de analizar todos los estudios clínicos disponibles hasta el año 2015, señala taxativamente que “la THM disminuye la mortalidad global y la mortalidad por enfermedad cardiovascular en las mujeres cuando se inicia dentro de los primeros 10 años de la posmenopausia”¹, lo que fue corroborado por la última publicación del grupo del WHI en 2017², luego de 18 años de seguimiento de la cohorte, con lo que habría poco más que discutir sobre el tema. Sin embargo, es educativo conocer la historia y los fundamentos con los que se han tomado ciertas conductas terapéuticas, luego cambiadas para entonces volver a lo primigenio.

Primeros datos trascendentes

En 1976 se inicia el *Nurses Health Study* (NHS) estudio clínico observacional de cohorte prospectiva (121.700 enfermeras casadas) que recolectó hasta 1996, entre muchos otros, datos sobre la “menopausia” (70.553 menopáusicas). El objetivo fue investigar la duración, dosis y tipo de THM, y su asocia-

ción con prevención primaria de ECV. Se concluyó que quienes tomaron THM presentaron 39% menos eventos coronarios mayores³.

Otro clásico (1995) es el estudio denominado PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial)⁴. Investigación multicéntrica prospectiva, aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo. Se siguió a 875 mujeres posmenopáusicas sanas de 45 a 64 años durante 3 años⁴. Concluyó que los estrógenos conjugados equinos (ECE) orales, solos o asociados a progesterona micronizada o acetato de medroxiprogesterona, en forma continua o secuencial, producen descensos en el colesterol total y las LDL, aumentos en las HDL y leves incrementos en triglicéridos. Estos efectos estarían al nivel de los efectos de los fármacos hipolipemiantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular, al tener efecto sobre la pared vascular y modificar la formación de la placa aterosclerótica³.

Muchos estudios clínicos observacionales (cohorte, caso-control, transversales) han mostrado en forma reiterada que la THM reduce en 30% a 50% la incidencia de enfermedad coronaria (EC) y la mortalidad cardio-

vascular en la posmenopausia, especialmente si se administra a mujeres posmenopáusicas jóvenes (antes de los 60 años)⁵.

Todos los estudios clínicos, observacionales y aleatorios, de los años 1970 al 2000, en que la terapia se usó en mujeres sintomáticas que iniciaron su uso cerca del evento de la menopausia (posmenopáusicas tempranas), sugieren que la THM disminuye el riesgo de ECV⁶⁻¹¹, mostrando una menor tasa de ECV y menos muertes por esta causa, que las que no recibieron la THM¹²⁻¹⁴. Con valores estimados de una reducción de 28% para el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias y 38% para el riesgo de muerte¹⁵.

Se postula que, si bien la eficacia clínica puede estar relacionada con el inicio del tratamiento temprano, también puede estar relacionada con la administración de THM a aquellas mujeres con mayor riesgo cardiovascular debido a que son sintomáticas¹⁶. El *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) mostró que las mujeres con bochornos tienen una ECV subclínica más alta, incluida una mayor calcificación aórtica, una función endotelial más deficiente y un mayor espesor de la íntima media carotídea (CIMT, por *carotid intima-media thickness*), que las mujeres sin síntomas climatéricos¹⁷⁻¹⁹.

En cuanto al tratamiento temprano tenemos información que el inicio de la THM dentro de los primeros 10 años de ocurrida la menopausia (posmenopausia temprana) o antes de cumplidos los 60 años se asocia con una reducción de la mortalidad total en 30% y en la mortalidad cardiovascular un 48%¹. De manera que la THM en las mujeres posmenopáusicas más jóvenes y sanas, no afecta desfavorablemente el riesgo de EC, pudiendo

sucedir lo contrario en mujeres posmenopáusicas de más edad ya con morbilidades del sistema cardiovascular²⁰. La TH oral y transdérmica en dosis bajas tienen menos efecto sobre el riesgo de accidente vascular encefálico (AVE)²¹.

Datos paradójales llamativos

Desde 1998 en adelante, aparecen publicaciones provenientes de los grandes estudios clínicos prospectivos, aleatorios y ciegos, que mostraron resultados inesperadamente no concordantes con el conocimiento acumulado hasta entonces:

- HERS I, detenido prematuramente a los 4,1 años (1998, aleatorio, doble ciego)^{22,23},
- HERS II (2002, abierto, con la misma TSH asignada luego de la suspensión del HERS I.)^{24,25} y
- *Women's Health Initiative* (WHI), detenido prematuramente (5,6 años de seguimiento en su rama de TH_{E+P} y 7,1 años en la rama TH_E), pero con seguimiento de las mujeres enroladas hasta 18 años del ingreso²⁶⁻²⁸.

Debe hacerse notar eso sí, que las poblaciones admitidas a estos estudios (HERS, WHI) no fueron concordantes con el paradigma de la mujer menopáusica sintomática en busca de ayuda para sus malestares. El HERS I con 2.763 mujeres, de edad promedio 68 años y con infarto previo, el HERS II con seguimiento del 68% de las mujeres del HERS I que siguieron usando una THM asignada por su médico tratan-

te y el WHI, con 27.347 mujeres con edad promedio de 63,2 años, mayoritariamente asintomáticas y con más de 10 años después de ocurrida la menopausia. Estos tres estudios en sus primeras publicaciones desafiaron lo establecido sobre cardio protección^{26,29} mostrando resultados no favorables para las usuarias de THM. En el WHI inicialmente se publicó, solo un análisis global de los datos, sin estratificación según las edades de las usuarias ni consideración del tiempo transcurrido desde la menopausia. El riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) coronaria aumentó en 29% y los accidentes vasculares encefálicos (AVE) en 41%³⁰. Los resultados fueron muy publicitados por los medios de información pública, lo que provocó un masivo abandono del uso de las THM en muchos países³¹. Por ejemplo, el uso de THM disminuyó drásticamente en 46% en los EE.UU.³² y en 28% en Canadá³³, observándose cifras similares en países europeos, como Alemania^{34,35} y el Reino Unido³⁶. En Chile bajó de una entonces discreta cobertura de 13% a un actual paupérrimo 4,7% (IMS 2021, 724.849 dosis THM = 55.758 tratamientos de un año, para 1.195.469 mujeres de 50 a 59 años).

También se produjo un daño en las mujeres que dejaron de usar las THM. Según lo expuesto sobre la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular posmenopáusica, se podría esperar que el abandono del tratamiento de las mujeres posmenopáusicas sintomáticas al ingreso se haya traducido en un aumento de los eventos cardiovasculares después del 2002¹⁶, cosa que al parecer ocurrió:

- Estudio finés informó un aumento de las muertes por infartos de miocardio y AVE en mujeres que interrumpieron la THM,

especialmente en aquellas más jóvenes, mayores de 60 años³⁷.

- En los EE.UU. de NA., un informe que compara la mortalidad masculina y femenina entre dos períodos, a mediados de la década de 1990 y entre 2002 y 2006³⁸ informó una reducción en la relación de mortalidad intersexo, por un aumento en la mortalidad femenina.
- Estudio ecológico inglés, informó cambios desfavorables en IAM y AVE posteriores a la caída de la THM después de la publicación de WHI³⁹.
- Por el contrario, un estudio ecológico realizado en los EE.UU. después de 2002 informó una correlación entre la caída en el uso de la THM y una menor incidencia de IAM⁴⁰.

Datos alentadores

Llama la atención, que en los informes de los datos globales del estudio WHI el riesgo cardiovascular (enfermedad coronaria, AVE y tromboembolia venosa) solo se incrementó en la rama combinada (TH_{E+P})²⁶, y no sucedió lo mismo, a excepción del riesgo vascular encefálico, en el grupo de mujeres histerectomizadas que utilizó solo estrógenos (TH_E)²⁹, lo que resalta el potencial efecto negativo de la progestina utilizada, la medroxiprogesterona (MP). Los resultados del estudio WHI, además, han sido muy criticados por defectos metodológicos estructurales: edad promedio 63 años, mayoritariamente mujeres asintomáticas con más de 10 años de menopausia, con muchas morbilidades asociadas, esquema de administración y dosificación inapropia-

das, etc.). El análisis “*post hoc*” atribuyó los resultados al peso del grupo mayoritario de mujeres menopáusicas mayores que iniciaron tratamiento luego de largos años sin THM, las que, por su edad, con gran probabilidad, ya tenían placas ateroscleróticas inestables⁴¹ del tipo fibroateromas, las que, más aún asociadas a un estado de hipercoagulabilidad dieron como resultado un riesgo trombotico incrementado.

Los resultados inicialmente publicados del WHI (2002), marcados por un diseño inadecuado, una evaluación y análisis poco acucioso y una comunicación impropia de los resultados en cuanto a qué y cómo se comunicaron. Un análisis posterior mostró que en el caso de la TH_{E+P} el aumento de riesgo de enfermedad coronaria se hacía significativo solo en el grupo etario de 70-79 años (RR 1,49 [IC_{95%} 1,04-2,11]) y no en las mujeres de menores edades⁴².

La controversia que estalló entonces (pos WHI) sobre los riesgos y beneficios de la THM en la prevención primaria de ECV poco a poco se ha disipado con las publicaciones de la reanálisis del mismo WHI y de los nuevos estudios clínicos mejor estructurados.

El reanálisis de los datos publicados del WHI, llegó a conclusiones muy diferentes a la de los autores, indicando que la THM combinada usada no aumentaba los riesgos de ECV ni del Ca de mama invasivo ni de los AVE ni de la tromboembolia venosa⁴³, y además criticó la estructura del estudio, su desarrollo (fuerte sospecha por parte de las participantes de la THM asignada a ellas –no ciego– y alto abandono) y poca representatividad respecto de los productos de THM disponibles.

Otra crítica fue que las mujeres usuarias de las THM en los estudios que pretendían un control de la sintomatología en etapas precoces de la posmenopausia como el NHS y el PEPI eran mucho más jóvenes que las enroladas en los estudios de prevención tardía (WHI) y secundaria (HERS) 5 y la duración del uso de la THM era más prolongada en los primeros que en los segundos, por lo tanto, obviamente no comparables en sus resultados⁴⁴.

Dos metaanálisis^{45,46} y nuevos estudios, mostraron que el uso de THM en mujeres posmenopáusicas jóvenes (50-59 años) tuvo un efecto protector sobre el sistema cardiovascular, reduciendo enfermedades coronarias y mortalidad por todas las causas.

Un estudio de mujeres incorporadas a la THM en los primeros diez años desde la menopausia (menopáusicas tempranas) ha mostrado que hay una disminución de 28% en el riesgo coronario⁴⁷ y los reanálisis estratificados por edades del WHI luego de un seguimiento de 8,2 (TH_{E+P}) y 13,2 (TH_E) años, mostraron que las mujeres más jóvenes, 50 a 59 años, y las menopáusicas tempranas al momento de iniciar la terapia (primeros años de posmenopausia), tampoco aumentaban su riesgo coronario (hubo disminución de: la tasa de enfermedad de las arterias coronarias y de la mortalidad por todas las causas). Pero, las mujeres con 20 años de tardanza en el inicio de la THM aumentaban su riesgo en 52%^{42,48}.

Llamativamente el grupo de TH_E (histerectomizadas) a los diez años de seguimiento se comportó igual al grupo placebo en cuanto a la ECV, trombosis venosa profunda, AVE y mortalidad total^{49,50}. Desafortunadamente,

estos datos no recibieron la cobertura adecuada por parte de los medios y el temor con respecto a la TRH ha persistido.

Paralelamente, un gran ensayo controlado danés (*Danish Osteoporosis Prevention Study* -DOPS-), incluyó a 1.006 mujeres posmenopáusicas sanas, de 45 a 58 años de edad seguidas por 16 años⁵¹, el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) 727 mujeres sanas de 42 a 58 años, recientemente menopáusicas (3 años), seguidas por 4 años asignadas al azar a TH_{E+P} o TH_E orales (ECE oral), transdérmica (17β-estradiol) y placebo⁵², y otras publicaciones⁵³ reiteraron que las mujeres sanas que inmediatamente después de la menopausia iniciaban por 10 años el uso de una TH_{E+P}, tuvieron un riesgo, contra placebo, reducido de enfermedad cardíaca y muerte por enfermedad cardíaca. En un estudio aleatorio abierto se encontró un gran efecto cardioprotector con un riesgo de 0,48 (IC_{95%}, 0,26-0,87)⁵¹ tras once años de uso y un gran estudio observacional con 489.105 mujeres mostró una reducción del riesgo de muerte coronaria en 54% y de AVE en 39%⁵⁴.

Probando la hipótesis del “momento oportuno”, se evaluó la aterosclerosis subclínica y su progresión en el tiempo mediante la medición del CIMT, medida en el estudio KEEPS, sin encontrar diferencias entre las THM y el placebo en la progresión del CIMT a los 4 años⁵⁵ y en el estudio aleatorio *Early and Late Interventional Trial with Estrogen* (ELITE: 643 mujeres posmenopáusicas sanas sin ECV, 17-βE₂ oral y P₄ vaginal o, solo 17-βE₂ oral, por 6 a 7 años,) se encontró que el tratamiento de estradiol oral produjo una menor progresión de las placas que en el grupo placebo, cuando el tratamiento

se inició tempranamente (menos de 6 años desde la menopausia), pero cuando se inició tardíamente (más de 10 años) no hubo efecto. Para determinar los efectos de la THM en la aterosclerosis subclínica se realizó tomografía computarizada cardíaca y se midió el CIMT^{56,57}. El estudio KEEPS mostró más beneficio del estradiol transdérmico que del oral en el CIMT y en la presencia de calcificaciones arteriales⁵⁸.

Otras variables que pueden influir en la elección de la THM y la vía de uso también se han ido despejando, como es el saber que el riesgo de tromboembolia venosa depende del tipo y vía del estrógeno y también de la progesterona o el progestágeno, de manera que este riesgo es menor cuando se usa estradiol, ojalá transdérmico, y no estrógenos conjugados equinos (ECE) asociados a progesterona micronizada 159. Con el uso de estradiol y didrogesterona se produce una reducción tanto del colesterol total como del colesterol LDL⁶⁰ y un incremento en el colesterol HDL. Los estrógenos orales dan un incremento de los triglicéridos, por lo que se debe ser cautos en mujeres con hipertrigliceridemia⁶¹.

Diferentes progestágenos pueden tener diferentes efectos. La tensión arterial se reduce con el uso de una THM asociada a drospironona⁶². El acetato de medroxiprogesterona (AMP) neutraliza el beneficio de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular actuando en contrario del estrógeno sobre la actividad y la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe o eNOS en inglés), y la progesterona tiene un efecto similar al de los estrógenos, lo mismo que la drospironona⁶³ sobre esta variable.

Se ha visto que la THM en menopáusicas tempranas (sanas) no incrementa el riesgo de IAM 1, aunque sí se da un ligero incremento en el riesgo del AVE en las mujeres mayores^{29,64} principalmente con la vía oral, y más si se usa medroxiprogesterona o noretisterona en la combinación⁶⁵. Hace quince años que se conoce ya que los estrógenos transdérmicos asociados a progesterona micronizada o dihidroprogesterona dan un menor impacto cardiovascular⁶⁵. Esto se ha corroborado con un metaanálisis que ha mostrado un incremento en la tromboembolia al usar la vía oral, y más alto si se combina con medroxiprogesterona o con norgestrel⁶⁶.

El último informe del WHI (2017) 2 entrega el resultado del seguimiento de 18 años de las cohortes de ambas ramas con promedio de 5,6 años de uso de TH_{E+P} y 7,2 años de TH_E:

- Las muertes totales en los 18 años de observación fueron de 27,1% de las mujeres con uso de terapia activa y de 27,6% de las de los grupos placebo, lo que da una mortalidad no distinta por ECV de 8,9% y 9,0% respectivamente, con un *Hazard Ratio* (HR, riesgo relativo) general de 1,00 [IC_{95%}, 0,92-1,08]; P=0,98).
- El riesgo relativo general de muerte, por enfermedad coronaria fue de 0,97 [IC_{95%}, 0,86-1,09]; P=0,60) y por AVE de 1,06 [IC_{95%}, 0,90-1,24]; P=0,47). El HR en el grupo de CEE más AMP contra placebo fue de 1,08 (IC_{95%}, 0,78-1,48; P = 0,65) y el grupo de ECE solos tuvo un HR de 1,01 (IC_{95%}, 0,78-1,31; P=0,95).
- Los HR, para las muertes debidas a enfermedad coronaria, AVE y otras causas conocidas de ECV ni aumentaron ni dis-

minuyeron significativamente en ninguno de los dos ensayos durante la intervención.

- Lo que permite concluir que: “No se observó tendencia estadísticamente significativa para las ECV con la edad en ninguno de los ensayos durante ninguna fase del estudio”.

En el Reino Unido, un enfoque novedoso de la evaluación de la salud cardiovascular con el uso de THM aparece en un estudio transversal (o de corte), sobre la estructura y función del corazón izquierdo (aurícula izquierda -AI- y ventrículo izquierdo -VI-). Se revisaron exámenes de resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca de 1.604 mujeres posmenopáusicas sanas, 513 (32%) habían usado THM por ≥ 3 años (mediana de 8 años) con una mediana de menopausia a los 50 años (razón Ínter cuantil, RIC: 45-52 años). La cohorte sin THM, tuvo una mediana de menopausia de 51 años (RIC: 48-53 años).

El uso de THM no se asoció con cambios subclínicos adversos en la estructura, y mostró una función cardíaca con volúmenes de cámara VI y AI significativamente más pequeños, que se han relacionado con resultados cardiovasculares favorables⁶⁷.

Como se señala en la publicación de Blümel y Arteaga⁶⁸ con el aporte de estos nuevos datos han revivido voces impulsando el uso temprano de la THM con fines preventivos⁶⁹ y también otras voces⁷⁰, rebatiendo las recomendaciones en contrario de organismos estatales de los EE.UU. de NA como las del *US Preventive Services Task Force* (USPSTF)⁷¹, basándose fundamentalmente en que en los informes iniciales del WHI la evidencia fue

mal interpretada, y que aun así en esos datos no hay evidencia significativa de daño respecto de la enfermedad coronaria y el cáncer de mama. Según estos autores⁶⁸, y la opinión de varios otros profesionales especialistas tratantes, hay múltiples mecanismos potencialmente protectores de los estrógenos sobre variables cardiovasculares directas:

- Vasodilatación mediada por óxido nítrico,
- inhibición del vasoespasma coronario,
- aumento del flujo y menor resistencia vascular,
- aumento del débito cardíaco,
- facilitación de la angiogénesis,
- efecto antiapoptótico sobre los cardiomiocitos⁷² y
- otros mecanismos sobre variables colaterales con repercusión protectora en el sistema cardiovascular como son:
 - las acciones antioxidantes y antiinflamatorias,
 - cambios beneficiosos en el perfil lipídico,
 - aumento de la sensibilidad a la insulina,
 - atenuación del alza ponderal propia de la menopausia y
 - menor adiposidad abdominal.

Sin embargo, los estrógenos usados por vía oral, producto del llamado primer paso hepático, tienen algunos efectos colaterales con repercusión negativa sobre variables cardiovasculares como son: el aumento de los triglicéridos, de la proteína C reactiva (PCR) y de factores de coagulación.

El inicio de la THM en mujeres mayores de 60 años o con más de 10 años de posmeno-

pausia y con arterias dañadas, puede asociarse a un aumento de la expresión de metaloproteinasas inducida por los estrógenos causando la disrupción de la capa fibrosa y rotura de las placas ateroscleróticas preexistentes e inestables, de tipo “fibroateroma”. Agregándose al efecto protrombótico exclusivo de la vía de administración oral de los estrógenos, lo que podría favorecer la aparición de fenómenos de trombosis arterial y venosa en este grupo etario.

Se puede concluir que la THM en las mujeres menopaúsicas tempranas (primeros 10 años), en general menores de 60 años, con un sistema arterial más sano, la THM favorecería la cardioprotección o al menos no haría daño (neutral), por la activación de los múltiples mecanismos ya enunciados. Lo que significa que el uso de la THM en una potencial usuaria sin restricciones médicas de otro tipo, no debe estar frenada por temor al daño cardiovascular. Sin embargo, este conocimiento no permea a los profesionales de la salud y cotidianamente el daño por el injustificado bajo uso de THM sigue produciéndose prácticamente en todo el mundo. Por el momento, el juicio clínico bien informado, teniendo presente la relación de costo/beneficio de la reposición hormonal en el climaterio (con enfoque preponderante en la calidad de vida) debería guiar la acción médica en este tema.

Este fenómeno de dependencia de la edad se ha denominado “hipótesis del momento de uso” o “ventana de oportunidad”, período de tiempo cercano a la menopausia en el que los beneficios de la THM superan los riesgos⁷³.

Bibliografía

1. BOARDMAN HM, HARTLEY L, EISINGA A, MAIN C, ROQUÉ I FIGULS M, BONFILL COSP X, ET AL. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD002229. doi: 10.1002/ 14651858. CD002229. pub4.PMID: 25754617 Review.
2. JOANN E. MANSON ET AL., FOR THE WHI INVESTIGATORS. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials WHI. *JAMA* 2017; 318(10): 927-38.
3. M ACUÚA, C ZAMORANO, M SANHUEZA, R TORRES, L TORO, M VALENCIA, T VALENZUELA, A VALENZUELA. Terapia Estrogénica y Prevención Cardiovascular Primaria. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2019; 84(6): 514-24.
4. ABRAMS FR. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions Trial. *JAMA* 1995; 274(21): 1675. doi:https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530210 029021.
5. HODIS HN, MACK WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 546-58.
6. WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208. doi: 10.1001/jama.1995.03520270033028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
7. HERRINGTON D.M., WERBEL B.L., RILEY W.A., PUSSER B.E., MORGAN T.M. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2030-7. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00128-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
8. FUTTERMAN L.G., LEMBERG L. Lp(a) lipoprotein—An independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care* 2001; 10: 63-7. [PubMed] [Google Scholar].
9. STÖRK S., VON SCHACKY C., ANGERER P. The effect of 17-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *Atherosclerosis* 2002; 165: 301-7. doi: 10.1016/S0021-9150(02)00242-3. [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar].
10. GUZIC-SALOBIR B., KEBER I., SELJEFLOT I., ARNESEN H., VRABIC L. Combined hormone replacement therapy improves endothelial function in healthy postmenopausal women. *J Intern Med* 2001; 250: 508-15. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00910.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. WAKATSUKI A., OKATANI Y., IKENOUE N., FUKAYA T. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 2001; 104: 1773-8. doi: 10.1161/hc4001.097035. [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar].
12. GRODSTEIN F, MANSON JE, COLDITZ GA, ET AL. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41. [PubMed] [Google Scholar].
13. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, ET AL. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75. [PubMed] [Google Scholar].
14. ROSANO GM, VITALE C, FINI M. Cardiovascular aspects of menopausal hormone replacement therapy. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 41-6. [PubMed] [Google Scholar].
15. HUMPHREY LL, CHAN BK, SOX HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-84.

16. ANGELO CAGNACCI AND MARTINA VENIER. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina* 2019; 55: 602-1-11 doi:10.3390/medicina55090602.
17. Thurston R.C., Kuller L.H., Edmundowicz D., Matthews K.A. History of hot flashes and aortic calcification among Postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 256-61. doi: 10.1097/gme.0b013e3181c1ad3d. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
18. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Powell L.H., Matthews K.A. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011; 18: 352-8. doi: 10.1097/gme.0b013e3181fa27fd. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Bechlioulis A., Kalantaridou S.N., Naka K.K., Chatzikiyiakidou A., Calis K.A., Makrigiannakis A., Papanikolaou O., Kaponis A., Katsouras C., Georgiou I., et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1199-206. doi: 10.1210/jc.2009-2262. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
20. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109-50.
21. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.
22. Grady, D., Applegate, W., Bush, T., Furberg, C., Riggs, B., & Hulley, S. B. (1998). Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Controlled Clinical Trials* 1998; 19(4): 314-35. doi:10.1016/s0197-2456(98)00010-5.
23. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13. [PubMed] [Google Scholar].
24. Grady D, D Herrington, V Bittner et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57. DOI: 10.1001/jama.288.1.49.
25. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. for the HERS Research Group. Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) *J Am Med Assoc* 2002; 288: 58-66. [PubMed] [Google Scholar].
26. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., Jackson R.D., Beresford S.A., Howard B.V., Johnson K.C., et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33. doi: 10.1001/JAMA.288.3.321. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195120>.
27. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34. [PubMed] [Google Scholar].
28. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R., Bassford T., Beresford S.A., Black H., Bonds D., Brunner R., Brzyski R., Caan B., et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12. doi: 10.1001/jama.291.14.1701. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

29. GL ANDERSON, ET AL. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12. doi: 10.1001/jama.291.14.1701.
30. JE ROSSOUW, GL ANDERSON, RL PRENTICE, AZ LACROIX, ET AL. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
31. RAVDIN P.M., CRONIN K.A., HOWLADER N., BERG C.D., CHLEBOWSKI R.T., FEUER E.J., EDWARDS B.K., BERRY D.A. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-4. doi: 10.1056/NEJMs070105. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
32. BUIST D.S., NEWTON K.M., MIGLIORETTI D.L., BEVERLY K., CONNELLY M.T., ANDRADE S., HARTSFIELD C.L., WEI F., CHAN K.A., KESSLER L. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1042-50. doi: 10.1097/01.AOG.0000143826.38439.af. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
33. GUAY M.P., DRAGOMIR A., PILON D., MORIDE Y., PERREAULT S. Changes in pattern use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2007; 16: 17-27. doi: 10.1002/pds.1273. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
34. HEITMANN C., GREISER E., DÖREN M. The impact of the Women's Health Initiative randomized controlled trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany. *Menopause* 2005; 12: 105-12. doi: 10.1093/menopause/12.1.105. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
35. CLANGET C., HINKE V., LANGE S., FRICKE R., BOTKO R., PFEILSCHIFTER J. Patterns of hormone replacement therapy in a population-based cohort of postmenopausal German women. Changes after HERS II and WHI. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 529-33. doi: 10.1055/s-2005-865802. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]] y el Reino Unido [34].
36. MENON U., BURNELL M., SHARMA A., GENTRY-MAHARAJ A., FRASER L., RYAN A., PARMAR M., HUNTER M., JACOBS I., UKCTOCS GROUP Decline in use of hormone therapy among postmenopausal women in the United Kingdom. *Menopause* 2007; 14: 462-7. doi: 10.1097/01.gme.0000243569.70946.9d. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
37. MIKKOLA T.S., TUOMIKOSKI P., LYYTINEN H. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4588-94. doi: 10.1210/jc.2015-1864. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
38. KINDIG D.A., CHENG E.R. Even as mortality fell in most US counties, female mortality nonopause 2005; 12: 405-11. doi: 10.1097/01.

- netheless rose in 42.8 percent of counties from 1992 to 2006. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32: 451-8. doi: 10.1377/hlthaff.2011.0892. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
39. MARTIN R.M., WHEELER B.W., METCALFE C., GUNNELL D. What was the immediate impact on population health of the recent fall in hormone replacement therapy prescribing in England? Ecological study. *J Public Health(Oxf.)* 2010; 32: 555-64. doi: 10.1093/pub-med/fdq021. [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar].
40. SHETTY K.D., VOGT W.B., BHATTACHARYA J. Hormone replacement therapy and cardiovascular health in the United States. *Med Care* 2009; 47: 600-6. doi: 10.1097/MLR.0b013e31818bfe9b. [PubMed] [Cros-sRef] [Google Scholar].

41. ROSANO GM, VITALE C, FINI M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci* 2006.
42. ROSSOUW J.E., PRENTICE R.L., MANSON J.E., WU L., BARAD D., BARNABEI V.M., KO M., LACROIX A.Z., MARGOLIS K.L., STEFANICK M.L. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
43. CLARK JH. A critique of Women's Health Initiative Studies (2002-2006). *Nucl Recept Signal* 2006; 4:e023. Published 2006 Oct 30. doi:10.1621/nrs.04023).
44. NAFTOLIN, FREDERICK ET AL. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertility and Sterility*, Volume 81, Issue 6, 1498-501.
45. SALPETER S.R., WALSH J.M., GREYBER E., ORMISTON T.M., SALPETER E.E. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
46. SALPETER S.R., WALSH J.M., GREYBER E., SALPETER E.E. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
47. GRODSTEIN, MANSON JE, STAMPFER. Hormone therapy and coronary heart disease: the
- R.L., Anderson G., Howard B.V., Thomson C.A., LACROIX A.Z., ET AL. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
49. LA CROIX AZ, ET AL. Chlebowski. Health outcomes after stopping conjugate equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(13): 1305-14.
50. F SÁNCHEZ, C RUEDA, D VÁSQUEZ, B MORENO, G BARÓN G GÓMEZ. Terapia hormonal de la menopausia en el año 2021 *Rev Col de Menopausia* 2021; 27(1): 24-46.
51. SCHIERBECK L.L., REJNMARK L., TOFTENG C.L., STILGREN L., EIKEN P., MOSEKILDE L., KØBER L., BECK JENSEN J.E. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomized trial. *BMJ* 2012; 345: e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
52. HARMAN S.M., BLACK D.M., NAFTOLIN F., BRINTON E.A., BUDOFF M.J., CEDARS M.I., HOPKINS P.N., LOBO R.A., MANSON J.E., MERRIAM G.R., ET AL. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 249-60. doi: 10.7326/M14-0353. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar], y otras publicaciones.
53. BOARDMAN H.M., HARTLEY L., EISINGA A., MAIN C., I FIGULS M.R., COSP X.B., SANCHEZ R.G., KNIGHT B. Hormone therapy for role of time since menopause and age at hor-

- hormone initiation. *J Womens Health* (Larchmt), 2006; 15(1): 35-44. PMID: 16417416. DOI: 10.1089/jwh.2006.15.35.
48. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Prentice preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
54. TS MIKKOLA, P TUOMIKOSKI, H LYYTINEN, P KORHONEN, F HOTI, P VATTULAINEN, M

- GISSLER, O YLIKORKALA. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015; 22(9): 976-83. doi: 10.1097/GME.0000000000000450.
55. HARMAN SM, BLACK DM, NAFTOLIN F, ET AL. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; Jul 29.
56. HODIS HN, MACK WJ, SHOUPÉ D, ET AL. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause* 2015; 22(4): 391-401. doi:10.1097/GME.0000000000000343.
57. HODIS H.N., MACK W.J., HENDERSON V.W., SHOUPÉ D., BUDOFF M.J., 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: 1221-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505241. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
58. MILLER VM, NAFTOLIN F, ASTHANA S, BLACK DM, BRINTON EA, BUDOFF MJ, ET AL. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause* 2019; 26(9): 1071-84.
59. THE NAMS 2017 HORMONE THERAPY POSITION STATEMENT ADVISORY PANEL. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24: 728-53.
60. MILEWICZ T, ET AL. Plasma levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, and HDLcholesterol in postmenopausal women during 12 months' oral administration of dydrogesterone or medroxyprogesterone combined with continuous transdermal supplementation of 17beta-estradiol. *Przegl Lek* 2007; 64(2): 65-9.
61. GODSLAND IF, ET AL. Effects of postmenopausal lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75(5): 898-915.
62. PRESTON RA, ET AL. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18(6): 797-804.
63. GENAZZANI AR, MANNELLA P, SIMONCINI T. Drospirenone and its antialdosterone properties. *Climacteric* 2007; 10(Suppl 1): 11-8.
64. JE ROSSOUW, GL ANDERSON, RL PRENTICE, AZ LACROIX, ET AL. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321-33.
65. CANONICO M, ET AL. Estrogen and thromboembolism risk (ESTHER) Study Group. *Circulation* 2007; 115: 820-2.
66. VINOGRADOVA Y, COUPLAND C, HIPPISELEY-COX J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810. doi: 10.1133/bmj.k4810.
67. SANGHVI MM, AUNG N, COOPER JA, ET AL. The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS One* 2018; 13(3): e0194015. Published 2018 Mar 8. doi:10.1371/journal.pone.0194015.
68. JE BLÜMEL, E. ARTEAGA. La terapia hormonal de la menopausia disminuye el riesgo de enfermedades crónicas. 2018 *Rev Méd Chile* 146n. 10. <http://dx.doi.org/>.
69. TRDLANGER. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017; 20(2): 91-6. doi: 10.1080/13697137.2017.1280251.
70. RD LANGER, JA SIMON, A PINES, RA

pausal hormone replacement therapy on

LOBO, HN HODIS, JH PICKAR, DF AR-

- CHER, PM SARREL, WH UTIAN. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climacteric* 2017; 20(5): 402-13. doi: 10.1080/13697137.2017.1362156.
71. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 318(22): 2224-33. doi:10.1001/jama.2017.18261.
72. SALERNI S, FRANCESCOMARINO SQ, CADEDU C, ACQUISTAPACE F, MAFFEI S, CALLINA S. The different role of sex hormones on female cardiovascular physiology and function: not only estrogens. *Eur J Clin Invest* 2015; 45 (6): 634-45.
73. HODIS H.N., WENDY J.M. A window of opportunity: The reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age and time dependent. *Brain Res* 2011; 1379: 244-52. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.076. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

La menopausia como factor de riesgo cardiovascular

Dr. Oscar González Campos

Introducción

Aunque desde hace mucho tiempo se sabe que la mantención del nivel de estrógenos en el climaterio disminuye los riesgos de patología arterial, hay evidencia emergente de que el hipoestrogenismo afecta las respuestas cardiovasculares fisiológicas y fisiopatológicas de manera específica, no solo en la menopausia, sino en todo el espectro de la enfermedad. Para acentuar la necesidad de un enfoque multidisciplinario en la prevención; y para una mejor semiología, diagnóstico y tratamiento, se hace indispensable reconsiderar los datos recientes sobre las diferencias específicas de sexo y género en las comorbilidades y factores de riesgo. En lo medular de esta evidencia, se hace imprescindible identificar aquellas brechas de entendimiento significativas, que puedan obstaculizar la práctica clínica entre las especialidades¹.

Este trabajo examinará la evidencia actual de la terapia hormonal en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres, así como la importancia que igualmente tienen la indemnidad de los ovarios, el peso normal, el uso correcto de antibióticos, la preservación de la microbiota intestinal, las

dietas antioxidantes, los estilos de vida saludables y el obligatorio abandono del hábito de fumar. En este marco conceptual y en la amplitud de estos propósitos, debemos considerar que el climaterio es una etapa fisiológica que permite al médico reconocer tempranamente los riesgos de patologías y la gran oportunidad de revertirlas.

Del punto de vista médico, social, y de políticas públicas, debemos en conjunto hacer todos los esfuerzos para reducir las confirmadas omisiones en la prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres: escasa conciencia de su prevalencia en la población, propaganda exacerbada a la alimentación dañina y al cigarrillo, escepticismo infundado a la terapia hormonal de la menopausia en algunos médicos de otras especialidades y en la mayoría de los medios de comunicación; y un escaso apoyo a la investigación en las universidades.

Los diferentes efectos de la enfermedad cardiovascular entre hombres y mujeres

Según un detallado informe de la Organización Mundial de la Salud de 2018, de las 10

principales causas de muerte en el mundo –un 54% del total–, la enfermedad cardiovascular ocupa sostenidamente el primer lugar en los últimos 15 años, e incluye a la enfermedad coronaria y a la cerebrovascular, con 15,2 millones de muertes anuales. La misma OMS ha denominado a la enfermedad cardiovascular, como “la primera de las top ten causas de muerte”. Cabe destacar en este mismo informe, que 1,6 millones de personas murieron por diabetes en 2016, frente a menos de 1 millón en el año 2000².

La enfermedad cardiovascular es la complicación más común de la diabetes y puede clasificarse en términos generales en complicaciones microvasculares, fundamentalmente neuropatía, nefropatía y retinopatía; y complicaciones macrovasculares, que incluyen enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Las personas diabéticas tienen tres veces más probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares en comparación con las personas sanas. Las revisiones sistemáticas han demostrado que el exceso de riesgo de las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, es sustancialmente mayor en mujeres que en hombres; esto es, 44% más alto para enfermedad coronaria y 27% mayor para accidente cerebrovascular³.

A pesar de la comprensión global en los equipos de salud, de que las manifestaciones y los efectos de la enfermedad cardiovascular difieren entre hombres y mujeres, el reconocimiento de las influencias de género en la atención clínica de las mujeres, ha sido inexplicablemente escaso o inexistente, lo que se evidencia en la somera interpretación o trivialización de la sintomatología, con exámenes

pertinentes, diagnóstico y tratamiento generalmente tardíos.

Las mujeres mueren más

En la expectativa de vida de la mujer, la obesidad en la niñez, con el aumento de la masa crítica, contribuye al inicio temprano de la pubertad, con menarquia precoz y disfunción de las hormonas ováricas, asociadas a una mayor incidencia de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2⁴. La conocida relación inversa entre el índice de masa corporal infantil y la edad en la menarquia, explica el aumento de los factores de riesgo y las asociaciones observadas entre las patologías en niñas y adolescentes obesas. La menarquia precoz se ha relacionado con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, mayor mortalidad por todas las causas, y mayor incidencia de cánceres reproductivos⁵.

Aunque la diabetes tipo 2 se diagnostica con mayor frecuencia cerca de la menopausia, es cada vez más común en niñas, adolescentes y mujeres jóvenes, a menudo como consecuencia del hipoestrogenismo, del uso inconveniente de tipos de hormonas anticonceptivas, de la obesidad, la inactividad física y los malos hábitos alimenticios. Si estas particularidades no son controladas y corregidas oportunamente, reflejarán posteriormente un efecto causal y un progresivo aumento del riesgo cardiovascular en las etapas de la vida de la mujer hasta la posmenopausia⁶.

La presentación más frecuente de la enfermedad cardiovascular en la mujer posmenopáusica, se expresa con una sintomatología muy diferente a la de los hombres. La pacien-

te generalmente reporta anginas de forma y ubicación "atípicas", más dolor con el estrés mental o las labores domésticas que con el ejercicio físico, como ocurre en los hombres; con síntomas prodrómicos más inespecíficos, fatigabilidad, alteraciones del sueño o disnea. En una anamnesis más dirigida, se puede precisar dolor dorsal, mareos, dolor abdominal, disnea, fatiga, dolor mandibular, anorexia, náuseas y vómitos, palpitaciones, dolor del cuello y hombros, indigestión, síncope; muy diferente al dolor precordial masculino, más agudo, irradiado y con diaforesis. Síndromes todos que dificultan el diagnóstico, lo que es particularmente grave, sobre todo si consideramos que la cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de muerte y de años de vida perdidos en adultos, especialmente en mujeres más jóvenes, menores de 55 años⁷.

Con este síndrome tan desigual al de ellos, las mujeres no consultan al cardiólogo inicialmente, y aquí radica la importancia de que el ginecólogo, con el que se controla regularmente, identifique los factores de riesgo y conozca profesionalmente el rol de las hormonas en su particular relación con el sistema cardiovascular de la mujer, para un oportuno diagnóstico, tratamiento y una adecuada derivación. Porque a nivel mundial, un 30% de los infartos femeninos sobrevienen sin angina, sin indicación de exámenes invasivos para su diagnóstico, en mujeres mal evaluadas, subdiagnosticadas, tratadas con tranquilizantes. En la realidad presente, cuando nuestras pacientes finalmente se hospitalizan con el diagnóstico de infarto agudo del miocardio, son mujeres más hipertensas, más diabéticas, más deterioradas, más fisiológicamente envejecidas⁸.

Aquí, si confrontamos la evidencia de los países occidentales incluidos los latinoamericanos, con nuestra realidad, es esperable confirmar la misma tendencia demostrada en Chile: de todos los pacientes hospitalizados por enfermedad cardiovascular en todos los rangos de edad, tanto en servicios públicos como privados, mueren más las mujeres que los hombres.

Las dos importantes causas modificables de hipoestrogenismo

Los estudios han corroborado que mantener un adecuado nivel de estrógenos, a lo largo de la existencia de la mujer, mejora absolutamente su pronóstico de vida, disminuyendo las comorbilidades conocidas, fundamentalmente el riesgo de enfermedad cardiovascular, por sus positivos efectos sobre la calidad estructural de los vasos, la función endotelial, la disminución de la aterosclerosis, la modificación favorable del perfil lipídico, el menor riesgo de resistencia a la insulina y de diabetes.

Considerando esta evidencia, los estudios advierten con énfasis sobre dos causas modificables de pérdida aguda del estradiol: el cigarrillo y la ooforectomía bilateral. Estas causas deben ser necesariamente asimiladas y resueltas en la práctica clínica y conocidas por las mujeres, sobre todo las jóvenes, para que tomen las precauciones necesarias⁹.

En la primera causa, se ha establecido que en las usuarias de terapia hormonal de la menopausia que fuman, los niveles de estrógenos son hasta 70% más bajos que los de las no fumadoras, debido a que el tabaco altera el metabolismo del estradiol por inducción del

Citocromo P450, y las isoenzimas CYP1A1 y CYP1A2, desnaturalizando el estradiol, transformándolo en un metabolito terminal sin acción estrogénica. Tenemos que considerar en la evaluación, incluso en pacientes jóvenes, que las patologías atribuibles al hipoestrogenismo, como síndrome genitourinario, deterioro del tejido mesodérmico, osteoporosis, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, no están necesariamente relacionadas con la insuficiencia o falla ovárica, sino con la metabolización anormal que provoca el cigarrillo en el estradiol que produce normalmente el ovario, o en el administrado en la terapia hormonal de la menopausia¹⁰.

El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular por los efectos perjudiciales del cigarrillo, quedó suficientemente demostrado en un interesante estudio donde las mujeres al término de la edad reproductiva que fumaban, mostraron un riesgo significativamente mayor de desarrollar síndrome metabólico, más obesidad abdominal y un nivel estadísticamente significativo más bajo de HDL y más alto de LDL y triglicéridos, con mayor morbilidad cardiovascular significativa. Concordantemente, el grupo control de no fumadoras mostró niveles, también estadísticamente significativos, más altos de estradiol¹¹.

Estradiol y EPOC

El nivel más bajo de estradiol por tabaquismo daña todo el sistema cardiovascular y en forma conjunta la función pulmonar. Investigaciones recientes precisan el papel del tabaquismo y de los niveles de estrógenos en la etiología de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva

Crónica, EPOC. Existe una abrumadora evidencia epidemiológica de sesgo sexual, lo que implica efectos endocrinológicos, en una variedad de enfermedades respiratorias, muchas de las cuales se asocian con el tabaquismo y la exposición a la polución ambiental. Los datos revelan con mayor claridad la función de los estrógenos circulantes y de los receptores de estrógeno en la mayor o menor susceptibilidad específica de las mujeres a determinadas enfermedades respiratorias.

Hay claras diferencias entre ambos sexos en la fisiopatología de la EPOC, con una mayor proporción de enfisema en los hombres y de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas en las mujeres; sin embargo, la ooforectomía bilateral y el tamoxifeno (antagonista de ESR1) determinaron patrones más parecidos a los masculinos en las mujeres. Estos hallazgos establecen consistentemente que la deficiencia estrogénica aumenta la incidencia de patología broncopulmonar en la mujer; haciéndolas más susceptibles a la EPOC y al asma en un ambiente de exposición al cigarrillo y al humo de otro origen, mientras que los hombres en similares circunstancias son más susceptibles al cáncer de pulmón y a las infecciones virales¹².

En la segunda causa de pérdida aguda de estradiol, es un hecho que en muchos ginecólogos existe la creencia, todavía arraigada, de que los ovarios pierden completamente la función en la menopausia y que, por lo tanto, no tienen efecto protector sobre la salud cardiovascular y ósea después de su inicio. De acuerdo con esta creencia, es común ofrecer y realizar una ooforectomía bilateral al practicar una cirugía ginecológica en mujeres peri o posmenopáusicas. En Estados Unidos de

América, el 55% de todas las mujeres sometidas a histerectomía por patologías benignas -sin mayor riesgo de cáncer de mama u ovario-, tienen actualmente una ooforectomía bilateral; cifra que aumenta al 78% en las mujeres de 45 a 64 años. La enfermedad cardiovascular aumenta con cada año de vida que cumple la mujer después de la menopausia. Y más aún, la insuficiencia ovárica primaria o la menopausia precoz y la ooforectomía bilateral doblan el riesgo de infarto; y en los casos en que se extirpan los 2 ovarios antes de los 35 años el riesgo es siete veces mayor.

La ooforectomía bilateral, sin reemplazo hormonal, provoca un envejecimiento acelerado en todos los sistemas metabólicos, incluyendo la enfermedad coronaria, aumentando demostradamente la mortalidad cardiovascular, con una tendencia inversamente proporcional a la edad de la paciente en la intervención. Empeorando el pronóstico, se observó además una conducta general de no indicar terapia estrogénica o con tibolona, según los casos, a las pacientes ooforectomizadas¹³.

Muchas investigaciones recientes respaldan los beneficios de la mantención del estradiol en la mayor longevidad de la mujer, mediante la terapia hormonal, la conservación de los ovarios y la supresión del tabaquismo, por lo que ha llegado el momento de reconsiderar tanto las malas prácticas como las acciones a seguir.

La aterosclerosis como inflamación crónica

La aterosclerosis, no es sólo el resultado del colesterol que se deposita en las arterias de mediano y gran calibre, como se pensaba en

el siglo pasado, es una condición inflamatoria crónica producida en respuesta a una lesión. Se origina por la disfunción endotelial inducida por la disminución del óxido nítrico, por la oxidación local del LDL adherido, por el aumento del estrés oxidativo y los impulsos tensionantes del estrés sobre la pared vascular, fenómenos al que se suman la hipertensión, el tabaquismo, las infecciones y el mayor uso de antibióticos a mayor edad, entre otros procesos que llevan a la reacción inflamatoria¹⁴.

Estudios muy recientes han demostrado la influencia fundamental de la microbiota intestinal alterada en la patogénesis de las enfermedades cardiometabólicas. Es sabido que los antibióticos afectan la diversidad bacteriana normal en el intestino, y su uso indiscriminado se ha identificado como un factor de riesgo independiente para los eventos inducidos por la aterosclerosis. El aumento de la aterosclerosis, a través de la disbiosis intestinal provocada por el mal uso de antibióticos, determina cambios metabólicos específicos. Un estudio de la Universidad de Harvard estableció que el 31% de los pacientes reciben antibióticos inapropiadamente o por períodos más largos de lo necesario¹⁵.

El microbioma intestinal, que se ha establecido como un contribuyente emergente en el metabolismo humano, afecta el sistema cardiovascular al alterarse su flora. El intestino es un ecosistema complejo, que alberga millones de bacterias con un enorme potencial genético, que promueven muchos procesos metabólicos, generando una amplia gama de metabolitos bioactivos. Entre éstos, un metabolito intestinal dependiente de la microbiota, TMAO, ha establecido un importante foco de interés, debido a su asociación con la

enfermedad cardiovascular y la mortalidad en varias cohortes. La sobreexpresión de moléculas de adhesión, provoca una migración anormal de células a través del endotelio, generando de esta forma aterosclerosis, así como su desestabilización. El colesterol aterogénico involucra lípidos oxidados, en especial LDL oxidado, que es el factor desencadenante que más precozmente influye en el proceso de inflamación vascular¹⁶.

Las conclusiones de trabajos clínicos demuestran que las dietas antioxidantes han fallado en la prevención primaria de aterosclerosis, fundamentalmente porque los cambios nutricionales se intentan en estadios tardíos de la enfermedad y mayormente en mujeres obesas. La aterosclerosis que se inicia con la obesidad generada por comidas multiprocesadas, proinflamatorias en la infancia, se expresa como una realidad en la mujer adulta, pero con la advertencia categórica que se puede y debe prevenir desde la adolescencia¹⁷.

Los siete factores protectores

En la perspectiva de la longevidad sin precedentes alcanzada por la mujer, la enfermedad cardiovascular es el problema de salud pública más importante, pero de difícil resolución, dado que su incidencia se mantiene en ascenso, entre otras razones, por la lenidad de las autoridades sanitarias de los países, para invertir en erradicar eficientemente las causas de la alta prevalencia y el tiempo aumentado de exposición a los factores de riesgo en la población. Debemos considerar además la importancia de todas las otras políticas públicas, porque transversalmente la enferme-

dad cardiovascular está incrementada por la educación deficiente en hábitos saludables, la inestabilidad laboral, el estrés, la falta de descanso reparador y muy importante, como se dijo, la publicidad sin control de la comida industrial hipergrasa y multiprocesada, que favorece directamente la inflamación, la aterosclerosis y las lesiones vasculares.

Ante este panorama, la *American Heart Association* ha propuesto para la década que se inicia en 2020 la mantención de siete indispensables factores protectores, que deben ser enseñados internacionalmente por los equipos de todas las especialidades, a las pacientes en control, para contribuir así a mejorar la salud cardiovascular. 1) no fumar; 2) índice de masa corporal menor a 25 kg/m²; 3) ejercicio: 150 minutos por semana moderado o 75 minutos por semana vigoroso; 4) dieta saludable: 4 de los siguientes componentes: ingesta de frutas y/o vegetales, 4,5 tazas por semana, pescado 100 gr. por semana, fibra 90 gr. diarios, sodio menos de 1,5 gr. por día, bebidas azucaradas 450 Kcal por semana; 5) mantener el colesterol total menor a 200 mg/dL; 6) mantener la presión arterial menor a 120/80 mm de Hg; 7) mantener glicemia menor a 100 mg/dL¹⁸.

Prevención de la enfermedad cardiovascular con terapia hormonal de la menopausia

La morbilidad y mortalidad cardiovascular son excepcionales en las mujeres fértiles y premenopáusicas sanas, con una incidencia de eventos cardiovasculares significativamente menor comparadas con hombres de la misma edad; pero tiende a igualarse rápidamente después del cese de la función ovárica natu-

ral o quirúrgica, por lo que la menopausia debe considerarse el punto de partida como factor de riesgo cardiovascular. Ya en la posmenopausia y en la senectud, la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte. Por lo tanto, el climaterio es una circunstancia única para prevenir el riesgo de infarto y accidente vascular, en la población de mujeres con demostrada mayor supervivencia¹⁹.

Los estudios observacionales han demostrado que los estrógenos ayudan a prevenir la enfermedad cardiovascular; pero aunque el estudio WHI inicialmente no confirmó estos hallazgos, muchos análisis posteriores del mismo estudio, así como los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de terapia hormonal de la menopausia —entre ellos el estudio observacional *Nurses' Health Study*—, demostraron consistentemente que los estrógenos sí previenen la enfermedad cardiovascular, señalando lo trascendental de iniciar las terapias precozmente, en un rango que no debe exceder los 60 años de edad²⁰.

En el comienzo del estudio WHI se encontró un aumento, que fue transitorio, en la aparición de eventos coronarios en las pacientes tratadas con estrógenos conjugados 0,625 mg. y con medroxiprogesterona 2,5 mg. en esquema combinado continuo, pero ningún evento en la rama de mujeres con histerectomía tratadas con estrógenos conjugados 0,625 mg. solos. En el estudio en general, no hubo efectos significativos de la terapia hormonal en el riesgo cardiovascular²¹. El WHI usó medroxiprogesterona como progestágeno y hay poca información sobre otros progestágenos que puedan tener efectos diferentes sobre los lípidos, glucosa, metabolismo de la

insulina y coagulación. El análisis del estudio WHI, en mujeres histerectomizadas mostró inicialmente una disminución no significativa de la enfermedad coronaria, pero durante el seguimiento a largo plazo se demostró una reducción estadísticamente significativa en las mujeres que habían iniciado su tratamiento antes de los 60 años de edad²². Además, en el *Nurses' Health Study*, las mujeres que comenzaron la terapia hormonal de reemplazo alrededor de la menopausia tuvieron un riesgo significativamente menor de enfermedad coronaria, RR = 0,66, 95% CI 0,54–0,80 para el estrógeno solo; y RR = 0,72, IC 95% 0,56–0,92 para el estrógeno con progestina²³.

Una posible explicación para el daño cardiovascular inicial en el estudio WHI, se ha relacionado con el aumento en la activación de la coagulación o con una remodelación cardiovascular anormal. Ambos efectos son dosis dependientes. Por lo tanto, aunque el estrógeno tiene efectos beneficiosos a nivel vascular, demostrado en los estudios observacionales y experimentales, las dosis altas a su vez y sobre todo a mayor edad, podrían causar daño vascular²⁴. Los resultados, combinando las dos ramas del WHI son consistentes con esta hipótesis: se encontró un riesgo reducido en mujeres de 50 a 69 años y un riesgo aumentado en las mujeres mayores de 70 años²⁵.

En el análisis de estos datos es necesario precisar que en el estudio WHI todas las variables se recopilaron en el momento de la inscripción. La edad, etnia y comorbilidades médicas, incluido el antecedente de hipertensión y diagnóstico y tratamiento de la diabetes, se obtuvo de la respuesta espontánea de cada paciente en las entrevistas. El historial social, como consumo de alcohol, tabaquis-

mo se recibió de un autoinforme. El índice de masa corporal se recopiló utilizando la altura y el peso de referencia medidos en el momento de la inscripción; y la actividad física se calculó combinando preguntas en que las mujeres informaron la frecuencia y duración de la caminata semanal, la actividad física leve, moderada y extenuante. Además, los factores de riesgo reproductivo que incluyeron la edad de la menarquia, la edad de la menopausia, el historial de uso de anticonceptivos orales, el número de embarazos de término y el uso de terapia hormonal de la menopausia, se extrajo también a través de un autoinforme. La terapia hormonal de la menopausia se definió como el uso de estrógeno sin oposición o estrógeno más progesterona a través de una tableta o parche, sin otro tipo de precisión. Por lo que podemos aseverar que los datos en el reclutamiento no fueron muy rigurosos; y que la dosis de estrógenos conjugados utilizada en el WHI —que no fue personalizada y la misma para todas las pacientes—, puede considerarse inapropiadamente alta para muchas de las mujeres mayores y que no reflejan en absoluto los criterios vigentes.

Como se sabe, un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA), es aquel en el que los participantes se asignan por azar a uno de los grupos o ramas con tratamiento o placebo. Las metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados posteriores al estudio WHI, confirmaron, como se dijo, una reducción significativa de la enfermedad y la mortalidad cardiovascular en las mujeres que iniciaron la terapia hormonal de la menopausia bajo los 60 años de edad o antes de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia²⁶.

Un ensayo clínico controlado y aleatorizado de larga duración en mujeres con menopausia inicial, utilizando terapia hormonal de la menopausia o placebo, mostró en la rama con tratamiento estrogénico, una reducción significativa de infarto al miocardio, de hospitalización por falla cardíaca y de mortalidad cardiovascular. Además, tampoco se observó aumento de accidente cerebrovascular, ni de tromboembolismo venoso, o alguna forma de cáncer durante los 10 años de uso de la terapia hormonal de la menopausia en el estudio²⁷.

Los estudios recientes

La evaluación del grosor de la íntima-media de la carótida, (CIMT) por sus siglas en inglés, se utiliza para determinar la extensión de las placas ateromatosas, en las paredes de las arterias que suministran sangre al cerebro. Si una CIMT muestra un incremento del grosor en las capas internas de la arteria carótida, determina un riesgo elevado, incluso en jóvenes sobre todo obesas, de desarrollar enfermedad cardiovascular, fundamentalmente cerebrovascular²⁸.

El estudio ELITE (*Early versus Late Intervention Trial With Estradiol*) se desarrolló metodológicamente como un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo, de terapia hormonal de la menopausia, iniciada dentro de los 6 años desde la menopausia y comparada con otro grupo con inicio después de los 10 años. Demostró significativamente que la terapia con estradiol oral 1 mg, con progesterona vaginal 200 mg secuencial, se asoció con una menor progresión de la aterosclerosis subclínica (medida como CIMT) que

el placebo, dentro de los 6 años posteriores a la menopausia. Pero cuando la terapia se inició 10 o más años después de la menopausia, no hubo cambios y la progresión del ateroma en las pacientes con estradiol oral 1 mg fue similar al placebo. Además, el estradiol administrado tardíamente no tuvo un efecto significativo sobre la medición de la aterosclerosis por angio-TAC, en ninguno de los estratos posmenopáusicos²⁹.

El estudio KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*), realizado con mujeres entre 42 y 58 años, todas posmenopáusicas sanas, tratadas con estrógenos conjugados orales 0,45 mg o con parches transdérmicos de estradiol 50 mcg, ambos con progesterona oral 200 mg secuencial, tampoco encontró progresión del grosor de la íntima-media de la carótida.

El análisis del *Cochrane Review* de 2017 concluyó que la terapia hormonal de la menopausia iniciada precozmente o antes de los 10 años del inicio de la menopausia, reduce la enfermedad cardiovascular y todas las causas de mortalidad³⁰.

Las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica primaria o menopausia precoz, requieren dosis elevadas de hormonas de reemplazo y no dosis bajas. Por la especificidad de las hormonas, obviamente no se debe tratar la insuficiencia ovárica primaria con anticonceptivos hormonales. La mujer joven requiere de dosis mayores de estrógenos y de progestinas, incluida la tibolona, que la mujer sobre 50 años; dadas las características diferentes de su metabolismo, de la función hepática y renal, de la estructura de sus efectores, sin deterioro aún a nivel arterial, óseo y tejido conectivo en general³¹.

Estas pacientes con insuficiencia o falla ovárica, no tratadas o con tratamiento hormonal en dosis bajas, presentan un mayor riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular. Los estudios demuestran consistentemente que a menor edad de inicio de la insuficiencia o la falla ovárica, el riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor; y para prevenirla la indicación correcta de la terapia estrogénica debe ser, como se dijo, en dosis altas, no comparables a las utilizadas en la menopausia natural e iniciada lo más prontamente posible; hasta la edad promedio de la menopausia natural³².

La conclusión de todos los estudios, entre ellos el WHI, ELITE y KEEPS, permiten tratar con seguridad a las mujeres con terapia hormonal de la menopausia, habiendo evaluado y descartado todos los factores de riesgo cardiovascular y considerando la edad y el tiempo de inicio de la menopausia. La información reciente permite personalizar el uso de la terapia hormonal en distintos subgrupos de mujeres, respaldando el empleo de diferentes tipos de estrógenos y de progestágenos, así como las vías de administración. Los mismos estudios ratifican que los estrógenos solos en la terapia hormonal de la menopausia, disminuyen la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama. Estos criterios están aceptados en las últimas recomendaciones publicadas por la *International Menopause Society*, *North American Menopause Society*, la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology*.

Es importante subrayar, que estas dos últimas sociedades científicas mantienen en su statement 2017, la posición previa de 2011, de no recomendar el uso de hormonas bioi-

dénticas, por no cumplir con los requisitos del reemplazo hormonal; y sí están de acuerdo en el uso de tratamientos no hormonales para el alivio de los síntomas de la menopausia, en aquellas mujeres que tengan riesgos significativos de patología con la terapia hormonal de la menopausia³³.

Curiosamente, pese al resultado de estos rigurosos estudios y a la posición fundada de las sociedades científicas internacionales, la terapia hormonal de la menopausia aún no está recomendada por la FDA para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

Conclusiones

Este trabajo analizó los resultados ajustando los factores de riesgo cardiovascular convencionales y observando asociaciones independientes persistentes y modificables. Fisiológicamente el envejecimiento difiere siempre de una persona a otra a la misma edad, lo que implica deterioro orgánico diferente, con riesgo cardiovascular igualmente distinto para cada mujer.

En grandes cohortes de mujeres posmenopáusicas estudiadas, la menopausia natural y quirúrgica se relaciona con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular, observándose asociaciones persistentes una vez hecho el ajuste de los factores de riesgo convencionales, con *Hazards Ratio* con significación estadística.

En análisis secundarios, la menopausia mientras más prematura se asoció con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica, fibrilación auricular y

tromboembolismo venoso; e igualmente con hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes tipo 2.

El climaterio inicialmente brinda una oportunidad para la “prevención esencial” con estrategias no farmacológicas, destinadas a reducir los factores de riesgo cardiovascular.

El inicio de la menopausia a cualquier edad, debe considerarse como una señal de alarma para determinar rigurosamente los eventuales riesgos y medidas de prevención de enfermedad cardiovascular futura.

El riesgo es progresivamente mayor, a menor edad de comienzo de la menopausia, incluyendo a las mujeres jóvenes con riesgos de hipoestrogenismo iatrogénico, como por ejemplo la ooforectomía bilateral y el uso de anticonceptivos a largo plazo con progestinas anovulatorias sin o con dosis muy bajas de estrógeno.

En los datos recopilados entre 1998 y 2011 en los Estados Unidos de América, las tasas de ooforectomía bilateral electiva en el momento de la histerectomía disminuyó, pero aun así a más de un tercio de las histerectomizadas se les practicó ooforectomía bilateral³⁴.

Todos estos conceptos pueden constituir un aporte importante para los objetivos educacionales de los estudiantes y residentes de Obstetricia y Ginecología en la comprensión, evaluación y prevención con terapia hormonal correctamente indicada, capacitándolos para establecer la ventana de oportunidad.

Los consultorios de climaterio deben exigir los recursos necesarios para programas de prevención de los factores de riesgo modificables, lo que redundará en resultados significativos en el pronóstico de vida de las mujeres y en la reduc-

ción de la gran carga asistencial de las patologías que ya presenta la población que envejece.

Las enfermedades cardiovasculares han sido priorizadas por diversos organismos a nivel mundial, entre ellos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del Plan

Global para la Prevención y Control de las Enfermedades No Transmisibles 2013-2020. La OMS señaló enfáticamente que el 80% de los infartos agudos al miocardio y de los accidentes cerebrovasculares prematuros son prevenibles³⁵.

Bibliografía

- COLLEEN M. NORRIS, CINDY Y. Y. Yip, KARA A. NERENBERG, ET AL. State of the Science in Women's Cardiovascular Disease: A Canadian Perspective on the Influence of Sex and Gender. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(4): e015634.
- The top 10 causes of death. WHO 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- MANUEL MÉNDEZ-BAILÓN, NOEL LORENZO-VILLALBA, RODRIGO JIMÉNEZ-GARCÍA, ET AL. Clinical Characteristics, Management, and In-Hospital Mortality in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction According to Sex and the Presence of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med* 2022; 11(4): 1030.
- SUSANA BUBACH, BERNARDO LESSA HORTA, HELEN GONÇALVES, ET AL. Early age at menarche and metabolic cardiovascular risk factors: mediation by body composition in adulthood. *Sci Rep* 2021; 11: 148.
- GILLIAN M. MAHER, LISA RYAN, FERGUS P. MCCARTHY, ET AL. Puberty timing and markers of cardiovascular structure and function at 25 years: a prospective cohort study. *BMC Med* 2021; 19: 78.
- SYLVIA H. LEY, YANPING LI, DEIRDRE K. TOBIAS, ET AL. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(11): e006713.
- THOMAS JOSEPH FORD, COLIN BERRY. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart* 2020; 106(5): 387-98.
- KH HUMPHRIES, M IZADNEGADAR, T SED-LAK, ET AL. Sex Differences in Cardiovascular Disease-Impact on Care and Outcomes. *Front Neuroendocrinol* 2017; 46: 46-70.
- JAYA MEHTA, JULIANA M. KLING, AND JOANN E. MANSON. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 564781.
- ANGELA M. MALEK, CATHERINE J. VLADUTIU, MICHELLE L. MEYER, ET AL. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep* 2019 Jul 14. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.10095.
- MAŁGORZATA SZKUP, ANNA JURCZAK, BEATA KARAKIEWICZ, ET AL. Influence of cigarette smoking on hormone and lipid metabolism in women in late reproductive stage. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 109-15.
- PATRICIA SILVEYRA AND XENIA T. TIGNO. Respiratory Sex Differences in Response to Smoke Exposure. *Sex-Based Differences in Lung Physiology* 2021; 291-321.
- CATHLEEN M. RIVERA, BRANDON R. GROSSARDT, DEBORAH J. RHODES, WALTER A. ROCCA, ET AL. Increased cardiovascular mortality following early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2019; 16(1): 15-23.
- BEN FUMIAKI ITO, YOKO SONO, TOMOYUKI ITO. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(3): 72.

15. TRIVEDI KK, BARTASH R, LETOURNEAU AR, ET AL. Opportunities to Improve Antibiotic Appropriateness in U.S. ICUs: A Multicenter Evaluation. *Crit Care Med* 2020; 10.1097.
16. BEN ARPAD KAPPEL, LORENZO DE ANGELIS, MICHAEL HEISER, ET AL. Cross-omics analysis revealed gut microbiome-related metabolic pathways underlying atherosclerosis development after antibiotics treatment. *Mol Metab* 2020; 36: 100976.
17. ALEXANDER N. OREKHOV, NIKITA N. NIKIFOROV, EKATERINA A. IVANOVA, ET AL. Possible Role of Mitochondrial DNA Mutations in Chronification of Inflammation: Focus on Atherosclerosis. *J Clin Med* 2020; 9(4): 978.
18. MÓNICA ACEVEDO, PAOLA VARLETA, CAROLINA CASAS-CORDERO, ET AL. Fundación SOCHICAR. La salud cardiovascular ideal, según lo propuesto por la American Heart Association para el año 2020, determina un bajo riesgo cardiovascular: “Resultados preliminares del estudio de salud cardiovascular ideal (ESCI) en mujeres de la Región Metropolitana”. *Revista Chilena de Cardiología - Libro Resúmenes Congreso*, 2015; 25-6.
19. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Endocrinología de la longevidad en la mujer. En de la Parra I, Rodríguez Vidal D, Guzevich M. Endocrinología Ginecológica. Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica, Buenos Aires, Argentina: *Ediciones Journal* 2013; Pág. 308-14.
20. HOLLY J. WOODWARD, DONGXING ZHU, PATRICK W. F. HADOKÉ, ET AL. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4620.
21. MANSON JE, HSIA J, JOHNSON KC, ET AL. Women’s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
22. MANSON, JE, CHLEBOWSKI, RT, STEFANICK, ML ET AL. Menopausal hormonal therapy Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-68.
23. GRODSTEIN F, MANSON JE AND STAMPFER MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women’s Health* 2006; 15: 35-44.
24. STEVENSON JC. HRT and the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2007; 57: 31-4.
25. ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE, ET AL. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
26. KELVIN OKOTH, JOHT SINGH CHANDAN, TOM MARSHALL, ET AL. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ* 2020; 371: m3502.
27. SCHIERBECK LL, REJNMARK L, TOFTENG CL, ET AL. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *Br Med J* 2012; 345: e6409.
28. PAUL PETERSSON-PABLO, YANG CAO, TORBJÖRN BÄCKSTRÖM, ET AL. Body fat percentage and CRP correlates with a composite score of vascular risk markers in healthy, young adults - The Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis (LBA) study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 77.
29. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221-31.
30. JANE MARJORIBANKS, CINDY FARQUHAR, HELEN ROBERTS, ET AL. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(1): CD004143.
31. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Manejo de la Insuficiencia Ovárica Primaria y Menopausia Precoz. Posición Oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio. *Menopause Link* 2018; (6): 2-6.
32. XT LI, PY LI, Y LIU, ET AL. Health-related

and health outcomes during the intervention and poststopping phases of the Women's

quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: a systematic review

- and meta-analysis. *Qual Life Res* 2020; 29(1): 19-36.
33. RHODA H COBIN., NEIL F GOODMAN. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract* 2017; 23(7): 869-80.
34. MAHAL AS, RHOADS KF, ELLIOTT CS, SOKOL ER. Inappropriate oophorectomy at time of benign premenopausal hysterectomy. *Menopause* 2017; 24 (8): 947-53.
35. THE WHO CVD RISK CHART WORKING GROUP. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019; 7(10): e1332-e1345.

Láser en climaterio

Dr. Víctor Valverde Palma

Este capítulo tiene como objetivo describir la utilización de esta innovadora y prometedora técnica en mujeres en el periodo de la menopausia y la evidencia científica que lo apoya.

Desde hace aproximadamente 12 años, se empezó a utilizar el láser CO2 fraccionado en vulva y vagina como tratamiento para su rehabilitación, especialmente en relación con el Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGUM) y aprobándose con este objetivo por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) hace 8 años y por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) hace 10 años como una mejor alternativa de los muchos tratamientos existentes.

Esta técnica emergente no invasiva, es una opción terapéutica para el SGUM porque activa todos los mecanismos biológicos propios de la reparación tisular, induciendo en forma precisa y eficaz la regeneración a nivel de la mucosa vaginal y vulva²¹.

En un principio, existía mucha incertidumbre y problemas para su uso, porque no había buen concepto del láser debido a su relación con estética, poca experiencia y necesidad de mayor evidencia científica.

El láser actualmente es una tecnología muy sofisticada, utilizado en medicina con éxito desde hace muchos años en diferentes especialidades médicas como en la Oftalmología, Urología, Otorrinolaringología, Dermatología, Cirugía Plástica y también en otras áreas de la Ginecología como en el tratamiento de la endometriosis, lesiones del cuello uterino y de vulva.

Láser es la amplificación de luz por emisión estimulada de radiación. El láser CO2 tiene como fuente de origen el gas dióxido de carbono, considerado uno de los más potentes, eficientes y seguros²¹. Puede emitir ondas ópticas monocromáticas en forma continua o en pulsos, lo cual, le permite tener grandes propiedades bioactivas que tienen relación con su longitud de onda y de la cantidad de agua en los tejidos, produciendo una pequeña lesión térmica controlada en la superficie donde se aplica²⁵.

La aplicación del láser CO2 en ginecología se basó en su utilización en piel¹, donde se observó una gran repuesta reparativa de este órgano, produciendo un shock de calor controlado, que lleva a la producción de proteínas HSP 70, activación del factor de crecimiento b y células

tipo fibroblastos. Estos estimulan la producción de colágeno en la matriz extracelular. Lo anterior se resume en las siguientes etapas²⁵:

1. Fase de daño térmico agudo, 48-72 horas:
 - Edema
 - Liberación de mediadores químicos
 - Contracción de colágeno
2. Fase proliferativa, 30 días:
 - Reclutamiento de fibroblastos
 - Nueva matriz molecular dérmica
 - Nuevas fibras de colágeno
3. Fase de remodelación, resultado:
 - Extinción de la infiltración inflamatoria
 - Fibras de colágeno maduras
 - Aumento de diferentes fibras de colágeno
 - Nuevas fibras elásticas

Todo lo descrito anteriormente en piel, también lo vemos en su aplicación en el tejido de vulva y vagina, con algunas modificaciones de los parámetros de la intensidad de las ondas de láser.

El láser CO2 fraccionado actúa fundamentalmente en los genitales femeninos por intermedio de dos haces de luz, que producen una pequeña injuria térmica controlada a dos niveles²⁵:

1. Una primera onda de luz que es constante, de tiempo corto y más potente. Esto activa el epitelio superficial de la mucosa genital, por un efecto térmico controlado, produciendo una leve exfoliación fraccionada con el objetivo de estimular la regeneración del tejido injuriado, efecto denominado microablativo.
2. Una segunda onda de luz que es variable, de mayor tiempo, menos potente y levemente más profunda. Actúa en el tejido conectivo, también produciendo un efecto térmico controlado a 0,3 mm de

profundidad, que es específico y selectivo. Estimulando varios tipos de células como fibrocitos, fibroblastos y proteoglicanos, con el objetivo de aumentar las fibras colágenas, fibras elásticas, ácido hialurónico y neovascularización. Esto permite la recuperación fundamentalmente de:

- Lactobacillus,
- Ph vaginal ácido (7,0-7,4 a 4,5-5,5),
- Glicógeno.

En resumen, mejora el trofismo de los genitales femeninos de mujeres en el periodo de la menopausia.

Esta técnica se utiliza en mujeres con atrofia de vulva y vagina, secundaria a hipoesrogenismo de diferentes causas², como:

1. Menopausia fisiológica.
2. Falla ovárica prematura o menopausia precoz.
3. Menopausia iatrogénica (quirúrgica, radioterapia, quimioterapia).
4. Mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (lo más utilizado).
5. Lactancia.
6. Anticonceptivos hormonales.

Los síntomas y signos asociados a la disminución del estrógeno se pueden resumir en³:

Síntomas SGUM:

- Sequedad genital
- Disminución de la lubricación en actividad sexual
- Malestar o dolor con actividad sexual
- Sangrado poscoital
- Disminución de la excitación y/o el orgasmo y/o el deseo
- Irritación y/o ardor y/o picazón de la vulva o de la vagina

- Disuria y/o incontinencia urinaria
- Aumento de frecuencia y/o urgencia urinaria

Signos SGUM:

- Disminución de la humedad
- Disminución de la elasticidad
- Reabsorción de los labios menores
- Palidez y/o eritema
- Pérdida de rugosidades de la vagina
- Fragilidad de los tejidos y/o fisuras y/o petequias
- Eversión o prolapso uretral
- Pérdida de las carúnculas del himen
- Prominencia del meato uretral
- Retracción introito
- Infección urinaria frecuentes

Con esta gran problemática médica descrita previamente, que afecta a muchas mujeres en su periodo de menopausia entre 54% y 90%²⁴, alterando en forma significativa su calidad de vida, que incluso en alguna de ellas se observa en forma precoz durante su mediana edad (40 años) y cuya proyección de vida actual es de aproximadamente de 86 años, nosotros los especialistas en mujer tenemos la obligación de preguntar por los síntomas y signos en forma precoz para evitar en forma oportuna el mayor deterioro físico y psicológico.

Hoy en día tenemos diferentes alternativas de tratamiento no muy efectivos por no tratar la causa del SGUM. Muchos de ellos son paliativos, aliviando sólo los síntomas como lubricantes, humectantes, hidratantes, entre otros, que no tienen efecto a largo plazo.

Además, con el tratamiento hormonal sistémico oral o transdérmico el 10%-25% de las mujeres persisten con las molestias⁴.

En un artículo tipo encuesta⁵, que se realizó con el objetivo de cuantificar las pacien-

tes tratadas, se obtuvo los siguientes resultados: respondieron 1.858 mujeres, promedio de edad de 58 años, solo al 18% se le había prescrito tratamiento médico hormonal, el 7% lo seguía utilizando al momento de la encuesta, el 25% ocupaba medicamentos sin indicación médica y el 50% nunca había ocupado ningún medicamento.

Otro artículo también tipo encuesta, cuyo objetivo fue identificar la percepción de la mujer en relación con la atrofia vulva vaginal, concluye que el SGUM está presente en el 50% de las pacientes con 5 años de menopausia no tratada, cuyos síntomas y signos son progresivos, todo esto se traduce que el 75% de las mujeres manifestaban algún tipo de alteración de su función sexual y el 80% consideraban que les afectaba su calidad de vida⁶.

A nivel mundial, la gran mayoría de las agrupaciones científicas sugieren utilizar estrógenos locales como tratamiento de primera línea para el SGUM por ser seguro y efectivos (80%-90%), pero hay que considerar que la adherencia al tratamiento es baja, en un año es de 54% a 74%⁴. Además, una desventaja es la recurrencia de los síntomas una vez suspendido el tratamiento hormonal local, porque es efectivo solamente en las capas superficiales del epitelio vaginal²¹. También es importante recalcar, que la efectividad del tratamiento hormonal local es directamente proporcional a un inicio precoz, debido a la disminución de los receptores de estrógeno con el tiempo, por el mayor deterioro de la mucosa y las alteraciones psicológicas que se producen por el dolor de años.

Todo esto resalta el nuevo concepto de la “ventana de oportunidades” que los ginecólogos debemos tener en cuenta con nuestras pacientes, lo que implica preguntar, examinar,

educar e iniciar precozmente el tratamiento adecuado para evitar este síndrome crónico que a medida que pasa el tiempo es más difícil de revertir.

Por todos estos motivos, se buscó durante muchos años una alternativa más innovadora, con mejor adherencia y mayor efectividad en el tiempo que logre mejorar la estructura histológica y secundariamente recuperar su función genital urinaria de la mujer menopaúsica, como es la aplicación del Láser CO2 Fraccionado.

El Procedimiento láser:

- Se realiza en la consulta médica o sala de procedimiento.
- Es ambulatorio e indoloro.
- En posición ginecológica.
- Sólo en ocasiones se aplica gel de anestesia en zona de vulva.
- Mínimamente invasivo: se introduce sonda vaginal hasta el fondo de saco, luego se aplica láser en pulsos, retirando lentamente la sonda en forma rotatoria a través de todo el canal vaginal. Posteriormente se procede a su aplicación en vulva con otro tipo de sonda y parámetros.
- Duración promedio 15 a 20 minutos.
- Se realizan tres a cuatro sesiones separadas por 30 a 40 días.
- Efectos secundarios leves y transitorios, como prurito y ardor durante algunas horas sin necesidad de fármacos.
- Se recomienda no tener relaciones sexuales por 5 días.

Contraindicaciones de la aplicación de láser genital:

- Infección genital o urinaria.
- Dermatitis vulva.
- Lesión in situ preneoplásico.

- Prolapso genital.
- Quimioterapia o radioterapia menos de 6 meses.
- Cirugía de piso pélvico menos de un año.
- Tratamiento anticoagulante.
- Sangrado genital o medios acuosos intravaginal.
- Antecedentes de herpes genital sin profilaxis.

Efectos colaterales, que en este procedimiento son positivos:

- Disminución de laxitud vaginal.
- Disminución de dolor de cicatrices de vagina y vulva.
- Disminución de incontinencia urinaria grado I y II y de urgencia miccional, todos relacionados con el SGUM.

En relación con la evidencia científica del tratamiento del SGUM con láser CO2, en los últimos 12 años, se han publicado aproximadamente 1.000 artículos:

- Estudios en vivo para encontrar la dosis y eficacia.
- Estudios histológicos.
- Estudios prospectivos para SGUM.
- Estudios prospectivos en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.
- Estudios placebo versus tratamiento.
- Metaanálisis.

Revisaremos en forma breve algunos artículos que considero más influyentes en este tema:

El siguiente estudio en vivo, sirvió para determinar la eficacia y seguridad de la técnica:

- Uno de los primeros publicados fue histológico sobre los efectos del láser CO2 fraccionado microablativo aplicado en el tejido vaginal atrófico⁷:

En seis pacientes con indicación quirúrgica de prolapso con SGUM sin tratamiento, se aplicó láser en una zona determinada de vagina y la zona contralateral fue considerado el tejido de control. Se tomó una biopsia a los minutos de la aplicación, observándose la activación del MMP-2 enzima formadora de colágeno, que disminuye progresivamente en la menopausia.

También se tomó una biopsia previa y posterior a un mes de la aplicación del láser, al comparar se observaron cambios significativos de la matriz, como el aumento del grosor de la lámina propia, aumento del colágeno, neovascularización, exfoliación de las células de la superficie y reaparición del glicógeno.

La evidencia de la eficacia del láser como tratamiento en el SGUM, con respecto a la atrofia vulva vaginal, disfunción sexual y síntomas del tracto urinario inferior, los resumimos en los siguientes trabajos científicos:

- Terapia con láser para el SGUM, una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar atrofia vulva vaginal⁸:
Estudios observacionales, 255 pacientes con SGUM, tres aplicaciones de láser, separadas por 30 días y evaluadas al mes posttérmino de tratamiento.
El resultado fue estadísticamente significativo para la recuperación de los 4 síntomas más comunes: sequedad, dispareunia, prurito y ardor.
- Luego del estudio anterior se han hecho muchos más, han reclutado 815 pacientes, 2.445 procedimientos, con un mejoramiento del 86% de los síntomas⁹.
- Estudio preliminar controlado, doble cie-

go, randomizado, del láser CO2 fraccionado microablatoivo versus láser inactivo (placebo) en pacientes con sequedad vaginal y su limitación sexual¹⁶ tuvo como resultado:

Disminución de dispareunia estadísticamente significativa con láser activado y no hubo disminución con láser inactivo. Sequedad y ardor disminuyeron en ambos grupos, pero estadísticamente significativo sólo con láser activado. También mejoró significativamente los índices de función sexual femenino en el grupo de láser activado.

- Estudio observacional de disfunción sexual en mujeres con SGUM¹² que se aplicó tres sesiones de láser en 273 pacientes, mejoró en forma consistente en todos los parámetros analizados, deseo, excitación, orgasmo, lubricación, satisfacción y dolor.
- Trabajos realizados en sobrevivientes de cáncer de mama¹⁰, la aplicación de láser en estas pacientes también demuestra la recuperación significativa en relación con prurito, sequedad, sensibilidad en relaciones sexuales, dispareunia, sangrado genital y leucorrea.
- En mujeres con atrofia genital con contraindicación de uso de estrógeno, por haber padecido de cáncer de mama, también se demuestra su efectividad en el mejoramiento de dispareunia¹¹.
- Recientemente, se acaba de publicar una última revisión sistemática y metaanálisis de la terapia con láser CO2 en el SGUM, *The Journal of Sexual Medicine* 2022²⁰, se identificaron 803 artículos encontrados en la base de datos Medline hasta el año 2020, la calidad de la evidencia fue evaluada con

la herramienta de Cochrane de riesgo de sesgo, de éstos se incluyeron 25 estudios para un total de 1.152 pacientes. Todos los estudios mostraron reducción estadísticamente significativa para todos los síntomas del SGUM. Concluyeron que el láser CO2 es una opción terapéutica, efectiva y segura par el SGUM, sin embargo, la calidad de la evidencia es muy baja aún.

En relación con los síntomas del tracto urinario inferior en mujeres con SGUM, los dos primeros estudios que demuestran su efectividad:

- Resultados preliminares, demuestran que es efectivo el tratamiento de láser en mujeres con SGUM con sobre actividad de la vejiga¹³.
- Un segundo estudio de tipo observacional obtiene resultados favorables en relación con la frecuencia y urgencia miccional¹⁴ con la utilización de láser CO2 fraccionado en pacientes con SGUM con dos años de menopausia. Además, se aplicó encuesta para evaluar calidad de vida, obteniéndose en todos los ámbitos, un puntaje significativamente mejor.

En relación con la flora bacteriana vaginal, sabemos que en una mujer posmenopáusic disminuye el *Lactobacillus* y el Ph es más alcalino, lo que conlleva a un aumento de las infecciones del tracto urinario inferior por bacterias de origen genital y rectal:

- En relación con lo anterior existe una publicación, cuyo título es el efecto láser en la flora bacteriana vaginal de la mujer posmenopáusic¹⁵, se aplicó láser por 3 sesiones en 53 pacientes, observándose una disminución significativa de Mobi-

luncus y E. Coli, el primero familiar de la Gardnerella vaginalis y el segundo la más frecuente causal de infección urinaria.

Con respecto al seguimiento a largo plazo postratamiento de láser¹⁶⁻¹⁸, existen varios estudios observacionales que han realizado evaluación hasta 36 meses post última aplicación, con un número total de 313 pacientes con SGUM, manteniéndose los resultados positivos.

Actualmente hay tres grandes grupos universitarios que están realizando grandes ensayos clínicos en relación con esta terapia, con un número significativo de pacientes y con seguimiento a largo plazo. Los resultados preliminares son todos favorables y significativos en todos sus ámbitos en relación con la sintomatología del SGUM, sin efectos adversos reportados. Aproximadamente el 20% de las pacientes a los dos años postratamiento deben tener una sesión de aplicación de láser de refuerzo, por reaparición leve de algunos síntomas o signos del SGUM:

- Universidad de Standford y Cincinnati, California, USA.
- Universidad de Adelaida, Australia.
- Universidad de Florencia, Italia.

En resumen, estudios recientes con resultados positivos publicados en revistas científicas con un alto factor de impacto (IF) han demostrado que la aplicación de láser CO2 fraccionado en pacientes con SGUM es una opción terapéutica no hormonal efectiva, bien tolerada y sin efectos adversos. La reacción térmica originada produce la restauración del epitelio vulvar vaginal, un proceso de neocolagénesis y una mayor vascularización que

favorece la llegada de nutrientes, reestableciéndose la estructura de la mucosa, su grosor y trofismo funcional, mejorando la sintomatología. No obstante, se precisan más estudios a largo plazo, controlados, frente a estrógenos locales y otros tratamientos no hormonales para validar la duración de los efectos y la seguridad de las sucesivas aplicaciones.

En conclusión, el láser CO2 fraccionado es una terapia emergente que está indicada para mejorar la salud genitourinaria en mujeres menopáusicas que no se han beneficiado con otra terapia, específicamente en relación con los síntomas y signos derivados de la atrofia por hipoestrogenismo de diferentes causas.

Bibliografía

1. ESCRIBANO TJJ, RODEA GG, MARTÍN JA, CRISTÓBAL GI, GONZÁLEZ RPJ, SALINAS PJ, SÁNCHEZ-BORREGO R. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia mediante láser fraccionado CO2: una opción terapéutica. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 2016; 81(2): 138-51.
2. Manual Deka, V²LR Applications (vulvo-vaginal laser reshaping)..
3. CAPON A & MORDON S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *American Journal of Clinical Dermatology* 2003; 4(1): 1-12. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304010-00001>.
4. ARCHER, DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* (New York, NY) 2010; 17(1): 194-203. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a95581>.
5. PORTMAN DJ, GASS MLS & VULVOVAGINAL ATROPHY TERMINOLOGY CONSENSUS CONFERENCE PANEL. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 2014; 17(5): 557-63. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.946279>.
6. MENSION E, ALONSO I, TORTAJADA M, MATAS I, GÓMEZ S, RIBERA L, ANGLÉS S & CASTELOBRANCO C. Vaginal laser therapy for genitourinary syndrome of menopause - systematic doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.005.
7. SIMON JA, KOKOT-KIEREPA M, GOLDSTEIN J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* (New York, NY), 2013; 20(10): 1043-8. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e318287342d>.
8. KINGSBERG SA, KRYCHMAN M, GRAHAM S, BERNICK B & MIRKIN S. The women's EMPOWER survey: Identifying Women's Perception on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *The Journal of Sexual Medicine* 2017; 14(3): 413-24. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.010>.
9. CUMMING GP, HERALD J, MONCUR R, CURRIEH & LEE AJ. Women's attitudes to hormone replacement therapy, alternative therapy and sexual health: a web-based survey. *Menopause International* 2007; 13(2): 79-83. <https://doi.org/10.1258/175404507780796424>.
10. SALVATORE S, LEONE ROBERTI MAGGIORE U, review. *Maturitas* 2022; 156: 37-59. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.03.001>.

- ATHANASIOU S, ORIGONI M, CANDIANI M, CALLIGARO A & ZERBINATI N. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: An ex vivo study: *Menopause (New York, NY)* 2015; 22(8): 845-9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000401>.
11. PITSOUNI E, GRIGORIADIS T, FALAGAS ME, SALVATORE S & ATHANASIOU S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 103: 78-88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.029>.

12. FILIPPINI M, DEL DUCA E, NEGOSANTI F, BONCIANI D, NEGOSANTI L, SANNINO M, CANNAROSSO G & NISTICÒ SP. Fractional CO2 laser: From skin rejuvenation to vulvo-vaginal reshaping. *Photomedicine and laser surgery* 2017; 35(3): 171-5. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4173>.
13. 10º Congreso Anual de la Asociación Europea de Uroginecología, Barcelona.
14. SALVATORE S, PITSOUNI E, DEL DEO F, PARMA M, ATHANASIOU S & CANDIANI M. Sexual function in Women Suffering from Genitourinary Syndrome of Menopause Treated with Fractionated CO2 laser. *Sexual Medicine Reviews* 2017; 5(4): 486-94. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.003>.
15. TEPPER PG, BROOKS MM, RANDOLPH JF JR, CRAWFORD SL, EL KHOUDARY SR, GOLD EB, LASLEY BL, JONES B, JOFFE H, HESS R, AVIS NE, HARLOW S, MCCONNELL DS, BROMBERGER JT, ZHENG H, RUPPERT K & THURSTON RC. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause (New York, NY)* 2016; 23(10): 1067-74. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000676>.
16. PIERALLI A, FALLANI MG, BECORPI A, BIANCHI C, CORIONI S, LONGINOTTI M, TREDICI Z & GUASCHINO S. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2016; 294(4): 841-6. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4118-6>.
17. FELIPPINI M, PORCARI I, RUFFOLO AF, CASIRAGHI A, FARINELLI M, UCCELLA S, FRANCHI M, CANDIANI M & SALVATORE S. CO2-laser therapy and genitourinary syndrome of menopause: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Sexual Medicine* 2022; 19(3): 452-70. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.12.010>.
18. PERINO A, CUCINELLA G, GUGLIOTTA G, SAITTA S, POLITO S, ADILE B, MARCI R & CALAGNA G. Is vaginal fractional CO2 laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20(12): 2491-7.
19. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S & Athanasios S. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause. An Observational Study. *Maturitas* 2016; 94: 131-6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.012>.
20. ATHANASIOU S, PITSOUNI E, ANTONOPOULU S, ZACHARAKIS D, SALVATORE S, FALAGAS ME & GRIGORIADIS T. The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climateric: The Journal of the International Menopause Society* 2016; 19(5): 512-8. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1212006>.
21. SOKOL ER & KARRAM MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause (New York, NY)* 2017; 24(7): 810-4. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000839>.
22. BEHNIA-WILLISON F, SARRAF S, MILLER J, MOHAMADI B, CARE AS, LAM A, WILLISON N, BEHNIA L & SALVATORE S. Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2017; 213: 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.036>.
23. PIERALLI A, BIANCHI C, LONGINOTTI M, CORIONI S, AUZZI N, BECORPI A, FALLANI MG, CARITI G & PETRAGLIA F. Long-term reliability of fractionated CO2 laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2017; 296(5): 973-8. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4504-8>.
24. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, NY)* 2017; 24(7): 728-53. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000921>.
25. THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY (NAMS). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, NY)* 2020; 27(9): 976-92. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.

Manejo actualizado de la osteoporosis posmenopáusica

Dr. Juan Enrique Blümel M.

1. Introducción

Las mujeres posmenopáusicas se someten regularmente a exámenes para evaluar el riesgo de cáncer cérvico uterino, de mama o de enfermedades cardiovasculares. Pero, infrecuentemente son evaluadas para medir el riesgo de fractura. Sin embargo, las fracturas osteoporóticas son más frecuentes que el cáncer de mama, infarto y accidentes cerebrovasculares juntos¹. En las últimas décadas la osteoporosis ha pasado a ser, de un trastorno propio de la vejez, a una enfermedad crónica con definición diagnóstica, métodos de detección y tratamientos específicos. Su impacto en la calidad de vida y en el riesgo de muerte es inmenso; sin considerar el alto costo económico que tienen las fracturas. En vista que los cambios en los estilos de vida asociados con terapias farmacológicas son armas terapéuticas efectivas para disminuir el riesgo de fractura revisaremos sumariamente el manejo actual de la osteoporosis posmenopáusica.

2. Definición

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por

baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad al riesgo de fractura.

En 1947 Fuller Albright publicó sus observaciones sobre la relación causal entre el déficit de estrógenos y el deterioro óseo. Hoy sabemos que el déficit estrogénico propio de la menopausia es la causa más común de osteoporosis y está determinada por una rápida pérdida ósea como consecuencia de las acciones de los estrógenos en las poblaciones celulares del tejido óseo. Estos conocimientos establecieron las bases conceptuales para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con estrógenos.

3. Epidemiología

La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 2013-2014 en EE.UU. mostró que el 16,5% de las mujeres estadounidenses de 50 años o más tenían osteoporosis; cifras similares se han comunicado en Canadá y México². La masa ósea máxima y la pérdida ósea con la edad es similar en los países de América Latina en comparación con los EE.UU. En

nuestro subcontinente la prevalencia de osteopenia vertebral en mujeres mayores de 50 años varía en los distintos países de 45,5% a 49,6% y de osteoporosis vertebral de 12,1% a 17,6%; en el cuello femoral la osteopenia está presente del 46% al 57% y la osteoporosis del 7,9% al 22%. En Brasil, 10 millones de personas, aproximadamente 1 persona de cada 17, tienen osteoporosis. En Chile, en 1985, se realizó un estudio en mujeres mayores de 50 años que mostró que el 46% tenía osteopenia y el 22% osteoporosis. En México, en 1998, una de cada cuatro personas padecía osteopenia u osteoporosis; unos 24,5 millones de personas³.

Más de 2 millones de fracturas relacionadas con la osteoporosis ocurren cada año en los Estados Unidos, incluidas más de 700.000 fracturas vertebrales clínicas y 300.000 fracturas de cadera, lo que resulta en más de 500.000 ingresos hospitalarios. La mayoría de estas fracturas se presentan en mujeres posmenopáusicas mayores, con dos tercios de los casos, ocurriendo después de los 75 años⁴. En Latinoamérica se han reportado en los diferentes países tasas de fracturas de cadera de 53 a 443 por 100.000 habitantes en mujeres mayores de 50 años y de 27 a 135 por 100.000 habitantes en hombres, determinando una relación de 2 a 3 mujeres por 1 hombre. En México 1 de cada 12 mujeres y 1 de cada 20 hombres tendrán una fractura de cadera (8,5% en mujeres y 3,8% en hombres); en cambio, en Venezuela la probabilidad es de 5,5% para las mujeres y 1,5% para los hombres. En relación con fracturas vertebrales en mujeres, la prevalencia en seis países fue de 6,9% en el grupo de 50-59 años, de 10,2% para 60-69 años, 18% en el grupo de 70-79

años y 27,8% en las mujeres mayores de 80 años⁵. Enfrentamos un grave problema de salud pública.

4. Fisiopatología

En los adultos, el tejido óseo sufre cambios constantes mediante un proceso llamado remodelación ósea. El tejido óseo viejo es eliminado por los osteoclastos y reemplazado por hueso nuevo sintetizado por los osteoblastos. Los osteocitos secretan moléculas que regulan tanto la ubicación como la velocidad de remodelación ósea. Estas, incluyen el ligando del RANK (receptor del activador del factor nuclear kappa-b), un factor promotor del crecimiento cuya interacción con su receptor RANK es necesaria para la proliferación, diferenciación y actividad de los osteoclastos. Otra molécula que secretan los osteocitos es la esclerostina, un inhibidor de la formación de hueso. La actividad de los osteocitos, a su vez, está regulada por la carga mecánica y las hormonas circulantes, incluida la hormona paratiroidea (PTH) y el estrógeno. Durante la perimenopausia, la deficiencia de estrógenos aumenta la expresión del ligando RANKL, que activa los osteoclastos. La reabsorción ósea se vuelve más rápida, excediendo la capacidad de los osteoblastos para formar hueso nuevo, lo que resulta en una fase acelerada de pérdida ósea durante la transición a la menopausia. La tasa anual promedio de pérdida ósea es de aproximadamente 2%, comenzando 1 a 3 años antes de la menopausia y con una duración de 5 a 10 años, lo que resulta en una pérdida promedio de densidad mineral ósea (DMO) del 10% al 12% en la

columna y en la cadera durante la transición de la menopausia. Este desequilibrio en la remodelación ósea puede acentuarse con un estilo de vida muy sedentario, lo que contribuye a una mayor pérdida ósea en mujeres mayores inactivas. Muchas enfermedades y medicamentos pueden amplificar estos efectos aumentando la resorción ósea o inhibiendo la formación de hueso. Los cambios en la masa, estructura y calidad óseas dan como resultado una resistencia ósea deteriorada y un mayor riesgo de fractura en la mujer posmenopáusica⁶.

5. Diagnóstico de osteoporosis

La definición operativa de osteoporosis, respaldada por la Organización Mundial de la Salud, es una puntuación T de densidad mineral ósea (DMO) de -2,5 o menos (es decir, al menos 2,5 desviaciones estándar por debajo de la densidad mineral ósea promedio de individuos jóvenes sanos). Una T entre -1,0 y -2,5 T corresponde a una baja masa mineral ósea u osteopenia⁷. Las indicaciones para solicitar DMO se muestran en la Tabla 1.

Además de la DMO, el diagnóstico clínico de osteoporosis puede realizarse en mujeres posmenopáusicas que presentan: 1.- Antecedentes de fractura vertebral (columna vertebral) o de cadera, independientemente de la DMO u otros factores de riesgo; 2.- Masa ósea baja (puntuación T entre -1,0 y -2,5) y antecedentes de fractura no vertebrales (excepto cara, pies y manos); o, que tengan osteopenia y un mayor riesgo de fracturas determinados por el FRAX⁸.

6. Evaluación del riesgo de osteoporosis

El clínico debe evaluar la presencia de factores de riesgo de osteoporosis como ser la edad, bajo peso, antecedentes de caídas frecuentes, fracturas previas, enfermedades (diabetes, hipertiroidismo, enfermedad celíaca, etc) y fármacos (glucocorticoides, levotiroxina, inhibidores de la aromataasa, etc); interesa conocer el antecedente familiar de fractura. Con el objeto de descartar causas secundarias de osteoporosis se debe solicitar hemograma (mieloma, enfermedad celíaca), vitamina D (déficit), calcio y fósforo (déficit vitamina D,

Tabla 1. Indicaciones de densitometría ósea

La DMO debe ser evaluada en mujeres con:

- Antecedentes de fracturas después de la menopausia.
- Enfermedades asociadas a osteoporosis.
- Mayores de 65 años.
- Mayores de 50 años con:
 - IMC <21 kg/m².
 - Antecedentes familiares de fractura de caderas.
 - Fumadoras.

hipoparatiroidismo), creatinina (insuficiencia renal), fosfatasas alcalinas (mala absorción, hipofosfatasa) y albúmina (falla renal, desnutrición). Si la clínica lo justifica, se debe solicitar PTH (hiperparatiroidismo), cortisol (Cushing), calcio urinario (pérdida renal) y TSH (hiperparatiroidismo). NAMS no recomienda el uso rutinario de marcadores de recambio óseo⁸.

mayor a 3% de tener fractura de cadera y a 20% de otras fracturas (húmero, muñeca o vértebras) en los próximos 10 años⁹. Los factores de riesgo considerados en el FRAX se muestran en la Tabla 2.

El FRAX para Chile (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>) es mostrado en la Figura 1.

7. Evaluación del riesgo de fractura

Es diferente evaluar el riesgo de osteoporosis, determinado por la densidad mineral ósea, que el riesgo de fractura, determinado por la ruptura de un hueso. Los factores de riesgo más importantes de fractura en mujeres posmenopáusicas son: antecedentes de fracturas o caídas previas, edad avanzada y DMO baja. Kanis ha desarrollado un software, específico para las diferentes regiones del mundo, que agregando otros factores de riesgo mejora la capacidad de identificar a los pacientes con alto riesgo, definido por una probabilidad

Tabla 2. Factores de riesgo usados en el FRAX

- Edad (40-90 años)
- Sexo
- Peso
- Estatura
- Fracturas previas
- Historia de los padres de fractura de cadera
- Tabaquismo actual
- Uso de glucocorticoides
- Artritis reumatoide
- Ingesta de alcohol de más de dos unidades diarias
- Osteoporosis secundaria
- DMO de cuello de fémur (si está disponible)



Figura 1. FRAX (Chile).

En los últimos años se ha agregado al FRAX el TBS (*Trabecular Bone Score*), un software incorporado a los equipos de DXA que analiza la heterogeneidad de las densidades en imágenes de columna lumbar, la cual se correlaciona con la microarquitectura trabecular y predice el riesgo de fractura independientemente de la densidad ósea. Su utilidad es para decidir la indicación de terapias farmacológicas en mujeres cuyo riesgo de fractura está cerca del umbral de tratamiento determinado por el FRAX¹⁰.

8. Prevención primaria de fracturas

Los objetivos del manejo de la salud esquelética en mujeres posmenopáusicas son prevenir o minimizar la pérdida ósea y reducir la probabilidad de fracturas. Se debe alentar a todas las mujeres posmenopáusicas, independientemente de su DMO, factores de riesgo clínicos o riesgo de fractura, a que adopten medidas no farmacológicas y modificaciones en el estilo de vida que disminuyan el riesgo de osteoporosis, como llevar una dieta equilibrada con ingestas adecuadas de calcio y vitamina D, realizar actividades físicas y evitar malos hábitos de vida, como fumar o beber alcohol en demasía. Estas medidas pueden ayudar a disminuir el riesgo de osteoporosis.

8.1. Calcio y Vitamina D. La Academia Nacional de Medicina de EE.UU. recomienda una ingesta diaria de calcio para mujeres posmenopáusicas de 1.000 mg. a 1.200 mg, con un límite superior de 2.000 mg. La dosis mínima de vitamina D para proteger el hueso la estima entre 600 a 800 mg, aunque para

obtener otros beneficios en salud se requieren dosis superiores. La suplementación con calcio no reduce el riesgo de fractura, pero el asociar vitamina D puede conducir a una modesta reducción del riesgo de fractura, aunque no se ha demostrado que la intervención a nivel poblacional sea una estrategia eficaz de salud pública. Sin embargo, los efectos secundarios de la suplementación con calcio como los cálculos renales, los síntomas gastrointestinales y un eventual incremento del riesgo cardiovascular, no respaldado de manera convincente por la evidencia actual, han tendido a administrar preferentemente el calcio por la vía dietética, incrementando la ingesta de productos lácteos. La suplementación con vitamina D puede reducir el riesgo de caídas. La mayoría de las sociedades científicas recomiendan la suplementación con calcio, preferentemente dietético, y vitamina D para pacientes con alto riesgo de insuficiencia de calcio y vitamina D, y en aquellos que están recibiendo tratamiento para la osteoporosis¹¹.

8.2. Proteínas. En vista de la absorción deficiente de las proteínas en el tracto digestivo de las personas mayores, la ingesta diaria recomendada (0,8 g/kg de peso corporal) debe aumentarse a 1,0 o 1,2 g/kg por día en el grupo de personas ancianas. Los productos lácteos son fuente tanto de proteínas como de calcio, ya que un litro de leche aporta 32 g de proteína y 1.200 mg de calcio. Los productos lácteos, algunos reforzados con calcio o vitamina D, reducen la PTH circulante, aumentan el IGF-I y reducen los marcadores de resorción ósea. Los estudios de las relaciones entre la ingesta de proteínas y la DMO o el riesgo de fractura han sido inconsistentes. Sin

embargo, en los adultos mayores propensos a las caídas y con bajo peso, una mayor ingesta de proteínas se asocia con una menor frecuencia de caídas, un conocido factor de riesgo de fractura^{12,13}.

8.3. Actividad física. El hecho que la inmovilización en cama se asocie a pérdida ósea y que el tejido óseo responda positivamente a la sobrecarga ha llevado a plantear usar la actividad física como un arma terapéutica para mejorar la masa ósea. Sin embargo, varios metaanálisis han mostrado sólo un leve aumento de la masa ósea y un nulo efecto sobre las fracturas. La heterogeneidad tanto en la calidad de los estudios como en los resultados limita la capacidad de sacar conclusiones sólidas de los diferentes estudios. No obstante, hay una tendencia en los datos de mayor calidad a indicar que la intensidad del ejercicio está positivamente relacionada con la respuesta ósea adaptativa. Donde sí hay una respuesta positiva de los ejercicios físicos es en disminuir el riesgo de caídas¹⁴.

8.4. Prevención de caídas. Las caídas son muy frecuentes en las ancianas; se ha estimado que a lo menos una de cada de fracturas en las mujeres mayores deberán aplicarse medidas que las eviten o disminuyan. La actividad física es la principal medida preventiva, pero por sí sola no basta. Deben asociarse con medidas que eviten los riesgos de caídas o sus efectos. Así, se deberán hacer modificaciones físicas en las habitaciones para evitar las caídas, disminuir el uso de psicofármacos y sugerir el uso de protectores de caderas¹⁵.

9. Prevención farmacológica de osteoporosis y de fracturas

9.1. Terapia hormonal de la menopausia (THM). El concepto de prevención secundaria lleva implícita el antecedente de fractura. Sin embargo, el uso durante décadas de la terapia hormonal de la menopausia nos ha mostrado que esta terapia puede prevenir no sólo las fracturas, sino que también aumentar la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas sin fracturas. Un análisis de 57 estudios mostró, ya hace 20 años, que la THM aumentaba la densidad ósea después de 2 años de tratamiento en 6,76% a nivel vertebral, y 4,53% y 4,12% en el antebrazo y cuello femoral, respectivamente. El mismo estudio señaló que la THM reducía la incidencia de fracturas vertebrales en 34% y las no vertebrales en 13%¹⁶. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por el WHI. Sin embargo, todos estos estudios han evaluado a mujeres con bajo riesgo; no existiendo estudios que estudien el efecto de la THM en mujeres con osteoporosis o fracturas previas.

9.2. Bisfosfonatos. Esta clase de medicamentos son los más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Son análogos de pirofosfato y se unen a los cristales de hidroxapatita en el hueso, inhibiendo la función y el reclutamiento de osteoclastos y aumentando la apoptosis de los osteoclastos. Tienen una retención prolongada en el hueso por lo que su efecto es también prolongado. Cuatro son los bisfosfonatos más usados (alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato). Una revisión sistemática confirmó la eficacia

en la prevención de fracturas vertebrales (disminución de fracturas entre 41%-70%) y de cadera (28%-50%) de los bisfosfonatos, excepto el ibandronato que no tiene efectos en cadera^{17,18}. Como complicación con su uso se puede observar osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas, ambas complicaciones muy raras (menos de 1 caso cada 10.000 usuarios-año); no deben indicarse en pacientes con falla renal. Los bisfosfonatos orales deben tomarse por la mañana con el estómago vacío y con abundante agua para disminuir eventuales molestias gástricas. Después de 5 años se puede suspender la terapia durante 2 a 3 años en pacientes con bajo riesgo; en cambio en pacientes con alto riesgo (nueva fractura, T-2.5 o menos, etc.) se puede pasar a Denosumab o a terapias anabólicas.

9.3. Denosumab. Uno de los sistemas que participan en el metabolismo óseo es el RANK/RANKL/OPG. Este sistema está constituido por el RANK, un receptor ubicado en la membrana de los osteoclastos; el RANKL, una proteína expresada por los osteoblastos; y, la osteoprotegerina (OPG), secretada por osteoblastos. La unión del RANKL a su receptor RANK en el osteoclasto induce su diferenciación hacia osteoclasto maduro, aumentando la reabsorción ósea. La OPG actúa como un falso receptor RANK, secuestrando al RANKL e impidiendo la maduración de los osteoclastos y por lo tanto disminuyendo la reabsorción ósea. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano contra el RANKL, inhibiendo en forma reversible la resorción ósea mediada por osteoclastos. Denosumab se administra como una inyección subcutánea de 60 mg

cada 6 meses. Un metaanálisis que evalúa el efecto del denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas por 1 a 3 años mostró un incremento de la DMO de 7,58% en columna lumbar y de 4,86% en cadera¹⁹. Comparado con los bifosfonatos, el denosumab mejora significativamente más la masa ósea tanto en columna vertebral como en cadera²⁰. Un RCT que evaluó a 7.868 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis mostró una disminución de 68% en el riesgo de fracturas vertebrales y de 40% de fractura de cadera después de 3 años de tratamiento²¹. Los efectos de denosumab sobre la remodelación ósea, reflejados en los marcadores de recambio óseo, se revierten después de 6 meses si el fármaco no se administra nuevamente. Las pautas ESCEO/IOF recomienda el uso de bisfosfonatos después de la terapia con denosumab para prevenir un eventual aumento en la tasa de fracturas vertebrales.

9.4. Romosozumab. El tejido óseo está en permanentes ciclos de reabsorción dirigido por los osteoclastos y de síntesis conducidos por los osteocitos. En este proceso uno de los actores principales es la esclerostina, una glicoproteína producida primariamente por los osteocitos que inhibe la formación ósea e indirectamente estimula la reabsorción. Un anticuerpo monoclonal, romosozumab, inhibe la acción de la esclerostina; se administra por vía subcutánea cada dos semanas. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el romosozumab aumenta la densidad mineral vertebral al año en 13,3% y en 6,8% en cadera. Concordante con estos resultados, un RCT en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis observó al año una reducción de 73% de

las fracturas vertebrales y de 36% de fracturas clínicas (85% no vertebrales)²².

9.5. Paratohormona (PTH). Un análogo de la PTH (Teriparatide), un fragmento de 34 aminoácidos de la paratohormona natural (84 aminoácidos) ha sido aprobado para usarse en osteoporosis tanto en EE.UU. como en Europa. Este análogo se une a receptores de PTH y tiene iguales acciones que la hormona natural. La PTH tiene efectos anabólicos inicialmente en el osteoblasto, para posteriormente promover la reabsorción ósea. Por lo tanto, se da en bajas dosis intermitentemente para aprovechar la “ventana anabólica”. El hecho que el teriparatide se use en pacientes con osteoporosis severa ha impedido, por razones éticas, tener estudios en que se compare su resultado con pacientes a los cuales se les indica placebo. Comparado con los bisfosfonatos, el teriparatide disminuye las fracturas vertebrales un 53% más y las no vertebrales un 24% más²³. Las terapias osteoanabólicas (Romosozumab, PTH) dan como resultado ganancias mayores y más rápidas de la DMO y mejor protección contra fracturas que los bisfosfonatos, pero deben ir seguida de un agente anti-remodelante potente para mantener las

ganancias de DMO. Estas ganancias, particularmente en la cadera, son mayores cuando el fármaco anabólico se administra antes que el fármaco anti-reabsortivo en comparación con la secuencia opuesta. Las mejores candidatas para las terapias anabólicas son mujeres con fracturas previas (especialmente recientes), DMO muy baja (T inferior a 3,0) y aquellas que sufren fracturas o pierden DMO mientras reciben terapia anti-reabsortivas.

10. Conclusiones

La osteoporosis y sus secuelas, las fracturas, afectan a la mayoría de la población anciana, especialmente a las mujeres, constituyendoun problema de salud pública emergente. Los médicos que tratan mujeres deben conocer esta patología e involucrase en tomar medidas tempranamente que mejoren los estilos de vida para prevenir la osteoporosis. En las mujeres con sospechas clínicas de osteoporosis o en mayores de 65 años deben evaluar el riesgo de fractura y si es pertinente, indicar terapias farmacológicas para disminuir este riesgo. No debemos abstenernos de tratar una patología que implica un deterioro de salud de la mujer. La ética nos obliga a intervenir.

Bibliografía

1. WATTS NB. Postmenopausal Osteoporosis: A Clinical Review. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27(9): 1093-1096.doi: 10.1089/jwh.2017.6706.
2. LOOKER AC, SARAFRAZI ISFAHANI N, FAN B, SHEPHERD JA. Trends in osteoporosis and low bone mass in older US adults, 2005-2006 through 2013-2014. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1979-88.
3. RIERA-ESPINOZA G. Epidemiología de la osteoporosis en Latino América. *Salud pública de México* 2008; 51: s52-s55.
4. HANSEN D, PELLIZARI PM, PYENSON BS. Medicare Cost of Osteoporotic Fractures: 2021 Updated Report: The Clinical and Cost Burden of Fractures Associated With Osteo-

- porosis. Milliman Research Report. Commissioned by the National Osteoporosis Foundation; 2021.
5. CLARK P, CHICO G, CARLOS F, ZAMUDIO F, ET AL. Osteoporosis en América Latina: revisión de panel de expertos. *Medwave* 2013; 13(8): e5791 doi: 10.5867/medwave.2013.08.5791.
 6. MCNAMARA LM. Osteocytes and Estrogen Deficiency. *Current Osteoporosis Reports* (2021) 19: 592-603. doi.org/10.1007/s11914-021-00702-x.
 7. KANIS JA, MCCLOSKEY EV, JOHANSSON H, ET AL. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23e57.
 8. NAMS. NAMS Position Statement. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021. *Menopause* 2021; 28: 973-97.
 9. KANIS JA, JOHNNELL O, ODEN A, JOHANSSON H, MCCLOSKEY EV. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97.
 10. SHEVROJA E, LAMY O, KOHLMEIER L, KOROMANI F, RIVADENEIRA F, HANS D. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J Clin Densitom* 2017; 20(3): 334-45. doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.019.
 11. HARVEY NC, BIVER E, KAUFMAN JM ET AL. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing. *Osteoporos Int* 2017; 28: 447-62. doi.org/10.1007/s00198-016-3773-6.
 12. RIZZOLI R, BIVER E, BONJOUR JP, et al. Benefits *poros Int* 2018; 29: 1933-48. doi: 10.1007/s00198-018-4534-5.
 13. ZOLTICK ES, SAHNI S, MCLEAN RR, ET AL. Dietary protein intake and subsequent falls in older men and women: the Framingham Study. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 147-52.
 14. HOWE TE, SHEA B, DAWSON LJ, DOWNIE F, MURRAY A, ROSS C, HARBOUR RT, CALDWELL LM, CREED G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 6; (7): CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.
 15. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, GROSSMAN DC, CURRY SJ, OWENS DK, BARRY MJ, CAUGHEY AB, DAVIDSON KW, DOUBENI CA, EPLING JW JR, KEMPER AR, KRIST AH, KUBIK M, LANDEFELD S, MANGIONE CM, PIGNONE M, SILVERSTEIN M, SIMON MA, TSENG CW. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 319(16): 1696-1704. doi: 10.1001/jama.2018.3097.
 16. WELLS G, TUGWELL P, SHEA B, ET AL. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 529-39. doi: 10.1210/er.2001-5002.
 17. MCCLUNG M, HARRIS ST, MILLER PD, ET AL. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: and safety of dietary protein for bone health- an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the In-

ternational Osteoporosis Foundation. *Osteo-*

benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013; 126: 13-20.

18. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, Motala A, Shekelle PG. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161(10): 711-23. doi: 10.7326/M14-0317.
19. GU HF, GU LJ, WU Y, ET AL. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal

- Women With Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(44): e1674. doi: 10.1097/MD.0000000000001674.
20. LYU H, JUNDI B, XU C, TEDESCHI SK, YOSHIDA K, ZHAO S, NIGWEKAR SU, LEDER BZ, SOLOMON DH. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5): 1753-1765. doi: 10.1210/jc.2018-02236.
21. CUMMINGS SR, SAN MARTIN J, MCCLUNG MR, ET AL; FOR THE FREEDOM TRIAL. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
22. MILLER SA, ST ONGE EL, WHALEN KL. Romosozumab: A Novel Agent in the Treatment for Postmenopausal Osteoporosis. *J Pharm Technol* 2021; 37(1): 45-52. doi: 10.1177/8755122520967632.
23. OUYANG Y, CHEN S, WAN T, ET AL. The effects of teriparatide and bisphosphonates on new fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(7): e24839. doi: 10.1097/MD.00000000000024839.

Sangrado uterino anormal durante la vida reproductiva de la mujer

Dr. Sócrates Aedo Monsalve, Dr. Humberto Hott Aldea, Dr. Sergio Guzmán Caracotch

Introducción

El estudio y manejo de los sangramientos de origen uterino patológicos durante la vida reproductiva de la mujer, presenta históricamente el empleo de terminologías confusas, ambiguas, dependientes del idioma, y no comprendida por las mujeres que padecen la patología¹⁻⁴; dificultando así el desarrollo de estrategias para el adecuado abordaje del problema. De hecho, en la actualidad se ha propuesto el abandono de términos como: menorragia, metrorragia y sangrado uterino disfuncional⁵⁻⁸.

El propósito de este texto es mostrar al profesional clínico una herramienta sencilla y confiable para clasificar el sangramiento uterino anormal (SUA) durante la vida reproductiva de la mujer, contribuyendo al manejo y pronóstico del SUA.

De esta manera se realiza una definición del sangrado intermenstrual (SIM) y SUA durante los años reproductivos, posteriormente describiendo el sistema de clasificación PALM-COEIN⁵⁻⁸, con énfasis en los trastornos ovulatorios y la importancia en su valoración del sistema de estadificación

STRAW +10 (*Stages of Reproductive Aging Workshop*)⁹.

Sangrado Intermenstrual (SIM)

La presencia de un flujo vaginal rojo, diferente a una menstruación normal pone en alerta a la mujer y médico, pudiendo distinguir su origen en patología originada en el cuerpo uterino (tracto reproductivo superior); así como aquella que es producto de alteraciones en el tracto reproductivo inferior (vulva, vagina y cuello uterino).

De acuerdo con la terminología recomendada por la FIGO⁵⁻⁸ (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), el SIM se define como episodios irregulares de sangrados, que a menudo son de duración breve y escasa cuantía, que ocurre entre menstruaciones claramente definidas como cíclicas y predecibles.

El origen del SIM estaría relacionado con patologías tracto genital tales como: endometriosis, pólipos⁶; o incluso episodios fisiológicos como el goteo (spotting) periovulatorio. Cabe destacar que dicha sintomatología pu-

diera ser potencialmente, el primer signo de un cáncer cervical o endometrial⁶.

Sangramiento Uterino Anormal (SUA)

La definición planteada por la FIGO para los SUA en la mujer no grávida, en edad reproductiva, adoptada por el Sistema PALM-COEIN, incluye cualquier patrón de flujo vaginal rojo, excepto el flujo rojo intermenstrual, que no sea el esperado para dicha mujer y que se origine del cuerpo uterino (tracto genital superior)^{5-8,10}, lo que permite establecer clínicamente su diagnóstico, a partir de la anamnesis y respectivo examen físico descartando el origen cervical, vaginal y vulvar del sangrado.

En aquellas mujeres, en que hay uso de anticonceptivos hormonales el sangramiento resultante es el reflejo de la acción artificial sobre el endometrio de los esteroides administrados y por tanto el sangrado resultante anovulatorio no debiera ser considerado menstruación⁴. Para estos casos la ocurrencia de un flujo vaginal rojo, fuera del patrón esperado de acuerdo con el tipo de anticonceptivo, debiera ser también considerado un SUA siempre y cuando se descarte patología del tracto genital inferior^{5,7}.

De acuerdo con la FIGO el SUA^{5,7,8}, podría clasificarse en agudo y crónico. El SUA crónico se define como un sangrado del cuerpo uterino que es anormal en volumen, duración o frecuencia y ha estado presente durante la mayor parte de los últimos seis meses, así se diferencia de aquellas alteraciones menstruales que pueden ser producto del patrón natural de variabilidad que puede tener una mujer¹¹. El SUA agudo se distingue como un

episodio de sangrado abundante que ocurre en una mujer en edad reproductiva, no embarazada, que es de suficiente cantidad, para necesitar una intervención inmediata de forma de prevenir una futura pérdida sanguínea. El sangrado uterino anormal agudo puede ocurrir en el contexto de un sangrado uterino anormal crónico o sin antecedentes.

Sistema de Clasificación PALM-COEIN

El sistema de clasificación presenta nueve categorías para causas de SUA durante los años reproductivos de la mujer, que se ordenan de acuerdo, con el acrónimo PALM-COEIN en: pólipos, adenomiosis, leiomioma, malignidad, coagulopatía, trastornos ovulatorios, trastornos endometriales, causas iatrogénicas y no clasificadas^{5,7,8}.

Los componentes del grupo PALM son afecciones estructurales, que pueden ser valoradas con el uso de técnicas de imagen o histopatológicas; mientras que el grupo COEIN está relacionado con afecciones no estructurales.

En la valoración clínica del SUA, en consideración al estudio, cada una de las categorías del acrónimo PALM-COEIN, debiera agregarse un subíndice de 0, 1 o signo interrogativo (?), respectivamente según la ausencia, presencia o duda acerca de la existencia del factor en cuestión. Así la nueva nomenclatura reconoce que una mujer podría tener una o varias entidades que pueden causar o contribuir al SUA, y que también existen entidades que frecuentemente pueden ser asintomáticas tales como: adenomiosis, leiomiomas y pólipos (endocervicales o endometriales).

Pólipos (categoría P)

Pólipo corresponde a una proliferación epitelial que compromete en forma variable tejido vascular, glandular, fibromuscular y conectivo. Los pólipos pueden o no asociarse a SUA, planteándose la distorsión anatómica vascular como un factor importante en ello^{12,13}. Dichas lesiones son en su mayoría benignas, pero pueden ocasionalmente presentar características de atipia y malignidad^{14,15}. En el panel de expertos de la FIGO se evidenció una ligera controversia con respecto a la incorporación de los pólipos endocervicales, acordándose incluirlos, dentro de esta clasificación^{5,7,8}.

La ultrasonografía transvaginal, la sonohisterografía y/o la histeroscopia utilizadas en forma aislada o combinada permiten la identificación de los pólipos en el canal cervical y/o cavidad uterina.

Adenomiosis (categoría A)

La adenomiosis es un afección asociada a dolor pélvico crónico y SUA, caracterizada por la existencia ectópica de glándulas y estroma endometriales en el espesor del miometrio, asociada con hiperplasia y la hipertrofia de fibras musculares lisas del útero¹⁶.

La ultrasonografía, así como la resonancia nuclear magnética permiten la detección de la adenomiosis. Las características imagenológicas de la adenomiosis incluyen: útero difusamente globular con un contorno uterino externo liso, útero globular asimétrico sin relación a leiomiomas, áreas quísticas o focos ecogénicos en el miometrio, pseudo engrosamiento del

endometrio (unión endometrial indefinida), aumento difuso de la vascularización interna, sombras con borde estriado, sombra “en persiana de lamas” y masa focal mal definida¹⁷. Hay un solapamiento entre el aspecto imagenológico de los leiomiomas y la adenomiosis. Las características que distinguen una adenomiosis respecto de leiomiomas incluyen: contorno externo liso del útero, efecto masa mínimo sobre la serosa o el endometrio en relación con el tamaño de la lesión, ausencia de calcificación, bordes mal definidos y vascularización central más que periférica¹⁷.

Leiomiomas (categoría L)

Los tumores fibromusculares benignos del miometrio son los denominados leiomiomas o miomas o fibroides uterinos, con tasas de crecimiento variables, aún en una misma mujer¹⁸. Los leiomiomas presentan una prevalencia mayor al 70% tanto en raza caucásica como en mujeres con ancestros africanos¹⁹.

Al igual que los pólipos y la adenomiosis, los leiomiomas pueden ser asintomáticos y siendo su presencia no necesariamente la causa del SUA. Característicamente los miomas y más frecuentemente los submucosos, presentan característicamente menstruaciones abundantes y/o prolongadas²⁰.

El espectro de presentación morfológico de los leiomiomas, en términos de tamaño, número y localización, respecto del segmento uterino comprometido (cervix, cuerno y/o cuerpo uterino: anterior, posterior y lateral) así como su relación con endometrio y serosa (subendometrial, intramural y subseroso)

plantea un modelo de categorización^{21,22}, que se ilustran en la Tabla 1.

Enfermedades malignas y premalignas (categoría M)

Aunque son relativamente poco comunes en las mujeres en edad reproductiva, la hiperplasia atípica y la malignidad son importantes causas potenciales de hallazgos relacionados con SUA. Este diagnóstico debe considerarse especialmente en mujeres con factores predisponentes tales como: obesidad, empleo de terapia estrogénica sin oposición, anovulación crónica, síndrome de Lynch, nuliparidad, in-

fertilidad, diabetes mellitus y uso de tamoxifeno²³⁻²⁵.

Coagulopatías (categoría C)

En el proceso de control del sangrado menstrual, 1. La reducción en el número de plaquetas: trombocitopenia autoinmune, enfermedad renal crónica, etcétera; 2. El deterioro de la función plaquetaria por ejemplo en la enfermedad de Von Willebrand; 3. Perturbaciones de la hemostasia secundaria: daño hepático crónico, deficiencias de factores específicos, dosis elevadas de anticoagulantes, etcétera; y 4. Actividad aumentada del siste-

Tabla 1. Sistema de clasificación para leiomioma PALM-COEIN, categoriza el grupo submucoso de acuerdo con el sistema Wamsteker²¹ y agrega categorizaciones para las lesiones intramural, subserosa, transmural y otro

Localización en profundidad útero	Codificación numérica	Descripción localización
SM-Submucoso	0	Pedunculado intracavitario
	1	Menos de 50%
	1	Mayor o igual a 50%
	2	Contacta con endometrio,
	3	100% intramural
0-Otro	4	Intramural
	5	Subseroso y mayor a 50%
	6	intramural
	6	Subseroso y menor a 50%
	7	Intramural
Leiomiomas híbridos (afectan el endometrio y la serosa)	7	Subseroso pedunculado
	8	Otro (especifique, por ejemplo, Cervical, parasitario)
	Se enlistan dos números, separados por un guión. Por acuerdo, el primero se refiere a la relación con el endometrio, mientras que el segundo se refiere a las relaciones con la serosa. Submucoso y subseroso, cada uno con menos de la mitad de 2-5 de diámetro en la cavidad endometrial y peritoneal.	

ma fibrinolítico, pueden ocasionar un SUA, debiendo ser categorizadas como un trastorno sistémico de la hemostasia¹². Cabe destacar que se ha propuesto que enfermedades como el hipotiroidismo produciría una variante adquirida del denominado síndrome de Von Willebrand²⁶.

El SUA, cuyo patrón coincida con un sangrado menstrual excesivo, en una mujer con útero sano, debe plantear la posibilidad de una alteración sistémica de la hemostasia²⁷; que debe investigarse particularmente en la adolescencia^{28,29}.

Trastorno ovulatorio (categoría O)

El término anovulación crónica abarca las condiciones asociadas a la ausencia de ovulación repetida en a lo menos tres o más ciclos, lo que se manifiesta clínicamente como amenorrea o irregularidad del ciclo menstrual^{4,11}. En principio, estos trastornos menstruales pueden relacionarse desde el punto de vista fisiopatológico, con a) alteraciones de la función integrada del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios, ya sea por trastornos inherentes a éste o secundarios a una disfunción endocrina periférica⁴. La etiología de la anovulación crónica es variada incluyendo causas a) patológicas tales como el síndrome del ovario poliquístico, prolactinomas, hipotiroidismo, estrés, amenorrea hipotalámica, etcétera; b) farmacológicas que incluyen entre otros el uso de esteroides gonadales o medicamentos que tienen efecto en el metabolismo de la dopamina, como la fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos entre otras categorías de este grupo; y c) fisiológicas que incluyen los extremos de la vida reproductiva, embarazo y lactancia.

En particular la anovulación crónica asociada al SUA se presenta frecuentemente en condiciones tales como el síndrome del ovario poliquístico, la perimenopausia la perimenarquía. En esas condiciones, hay alterancia intermitente de ciclos ovulatorios y anovulatorios; lo que conduce a irregularidad menstrual¹². El mecanismo de sangramiento endometrial, para el patrón anovulatorio, es la presencia de actividad estrogénica sin oposición de progestágenos, lo que lleva a proliferación e hiperplasia endometrial con alteración vascular¹².

Hace cuatro décadas, los estudios de Treloar¹¹, Vollman³⁰ y otros^{31,32}, describen clásicamente cambios en el patrón de sangrado menstrual previo a la menopausia. En las mujeres después de los 35 a 40 años (STRAW-3a), se observan cambios leves en el flujo y duración de la menstruación que suele manifestarse como hipermenorrea o menstruaciones prolongadas (Tabla 2)⁹.

Después de los 40 años, en el comienzo de la transición menopáusica precoz (STRAW-2), aparece una elevación intermitente de los niveles de FSH acompañado por la presencia de una diferencia persistente de siete o más días en la duración de ciclos menstruales consecutivos. La ocurrencia de este fenómeno en términos de pronóstico plantea una ocurrencia de la menopausia en un periodo de 6 a 8 años^{9,33}. En esta etapa las concentraciones de FSH algunas veces están elevadas en el rango de la menopausia y otras dentro del rango característico de los años reproductivos tempranos, especialmente en relación con concentraciones altas de estradiol (Tabla 2).

En la fase tardía de la transición menopáusica denominado STRAW -1 (Tabla 2) muestra

Tabla 2 Criterios de STRAW+10 modificada de Harlow y colaboradores (9)

Estadio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1
Terminología	Reproductivo				Transición a la menopausia	
	Temprano	Pico	Tardío		Temprana	Tardía
Duración					Perimenopausia	
	Variable				Variable	1 a 3 años
Criterios principales						
Ciclo menstrual	Variable a regular	Regular	Regular	Cambios leves en en flujo y duración	Longitud variable. Diferencia persistente ≥ 7 días en la longitud de ciclos consecutivos	Intervalo de amenorrea de ≥ 60 días
Criterios de apoyo						
FSH (mUI/L)		4,3 a 7,1 ^a			7,2 ^a 24,9 ^{a,b}	25 a 66,5 ^b
Estradiol (p/ml)		35,5 a 71,2 ^a			71,2a 54,0 ^{a,b}	54,1 a 30 ^b
AMH (67)			Baja			
Inhibina B				Baja		
CFA (68)	5 a 12			7 a 6		5 o menos
VO (17)	6,6 ml			6,1 ml	4,8 ml	
Características clínicas						
Escala MRS (69)						Mayor frecuencia de bochornos, molestias corazón, molestias osteoarticulares síntomas depresivos ansiedad, dificultad sueño, irritabilidad y cansancio físico y mental

^aMuestra de sangre día 3 del ciclo menstrua para mujeres entre 16 a 40 (70); ^bmuestra en lo posible entre 2 a 5 día de última menstruación (71); HAM= hormona antimulleriana; CFA= cuenta de folículos antrales considera valor normal de 5 a 12 folículos de 2 a 10 mm de diámetro; VO= volumen ovárico; Escala MRS (*Menopause Rating Scale*) = escala de evaluación climaterio.

una duración de uno a tres años; siendo característica en esta etapa: a) ausencia de menstruación en periodos de 60 o más días (oligo o amenorrea), b) presencia frecuente de los síntomas somatopsicológicos, c) niveles de FSH mayores a 25 UI/L y d) reducción volumen ovárico a 4,8 ml^{9,33-36}. No obstante, el patrón de oligo o amenorrea mencionada para el periodo STRAW -1; no es la regla de hecho, se describe en 12% a 25% de las mujeres un cambio mínimo o no cambio del patrón menstrual previo a la menopausia^{33,37-39}. Recientemente se ha descrito para la perimenopausia los denominados “Eventos fuera de la fase lútea”, lo que consiste en una excesiva secreción de estradiol durante la fase lútea y menstruación; que podrían explicar la presencia de sangrado uterino intermitente asociado al periodo STRAW-1^{40,41}. Los médicos deben realizar estudio en las pacientes cuyo patrón de sangrado perimenopáusico no sea la oligo o amenorrea; poniendo énfasis en las condiciones y tratamientos, que pueden alterar los cambios naturales del patrón menstrual durante la perimenopausia³³.

La evidencia sugiere que las etapas de la clasificación de STRAW para cambios patrón menstrual^{9,33} son aplicables a las mujeres que fuman y las mujeres con diferentes índices de masa corporal; sin embargo, la identificación de inicio de la transición a la menopausia y la menopausia puede ser difícil en las mujeres con enfermedades crónicas asociadas a compromiso nutricional, o en aquellas que utilizan medicamentos que alteran los perfiles hormonales (como las mujeres infectadas por el virus inmunodeficiencia humana que usan triterapia)⁴². El síndrome del ovario poliquístico parece estar asociado con una mayor edad de la menopausia⁴³.

Causas endometriales (categoría E)

Aquellos SUA, que se caracterizan por la presencia de menstruaciones excesivas en cantidad (mayor a 80 ml) y/o duración (mayor a 7 días)⁴⁴⁻⁴⁷, en que no existen otras causas definibles, es posible plantear la existencia de un mecanismo en que el trastorno primario reside en el endometrio^{5,7,8}.

Dentro de los trastornos endometriales, puede existir un trastorno primario de los mecanismos reguladores locales de la “hemostasia” endometrial misma, en que la menstruación no se autolimita. Dicho trastorno denominado por algunos autores, como disfunción endometrial⁴⁸ se produce en forma secundaria a 1. Reducción en la producción local de vasoconstrictores como endotelina 1 y prostaglandina F2 α ^{12,49-51}, 2. Aumento en la producción local de vasodilatadores como prostaglandina E2 y prostaciclina (PGI2)^{12,51-56} y/o 3. Lisis acelerada del coágulo endometrial por una producción excesiva de activador del plasminógeno^{12,51,57-59}. La disfunción endometrial se la ha relacionado con los primeros cambios en patrón menstrual mencionados en la etapa STRAW-3a.

Puede haber otros trastornos endometriales primarios que explicarían un sangramiento menstrual abundante y/o prolongado, tales como: a) Inflamación y/o infección endometrial, b) anormalidades en la respuesta inflamatoria local endometrial y, c) aberraciones de la vasculogénesis endometrial. El rol de la infección y otras alteraciones inflamatorias del endometrio, en la génesis del SUA, es cuestionable debido a la presencia de confusores, como por ejemplo es la presencia natural de células inflamatorias en el endometrio. Hay

estudios que sugieren una relación de una forma infección subclínica por *Chlamydia trachomatis* y SUA⁶⁰.

Iatrogénico (categoría I)

El uso de medicación y uso de dispositivos intrauterinos medicados o no, pueden ocasionar SUA, dado que interfieren con los mecanismos naturales de hemostasia endometrial ya sea en forma directa o indirecta afectando el control del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

El sangrado endometrial no esperado que ocurre durante el uso de la terapia con esteroides exógenos, en especial con el uso de anticonceptivos orales; se denomina en nuestro medio metrorragia por anticonceptivos y corresponde a una causa importante de SUA iatrogénico^{5,7,8}. El empleo de anticoncepción hormonal en la mujer, con progestinas solas de forma continuada, espera como resultado de ello, la presencia de amenorrea; de ocurrir un sangramiento no programado también debe considerarse como SUA tipo iatrogénico. Para el clínico que enfrente la situación antes descrita es importante el descartar de otra patología en el tracto genital.

Habitualmente muchos de los episodios de SUA con el uso de anticonceptivos hormonales, están relacionados a pérdida, retraso o uso errático de píldoras, anillos vaginales o parches transdérmicos. Lo anterior llevaría a una reducción de los niveles de las hormonas esteroidales produciendo una reducción de la supresión de la FSH con el subsecuente desarrollo de folículos que producen estradiol endógeno adicional e irregular estimulación del endometrio que puede resultar en SUA⁶¹. Otras posibles causas de reducción de los nive-

les circulantes de estrógenos y progestinas, los constituyen el uso de agentes como anticonvulsivantes y antibióticos (ejemplo: rifampicina y griseofulvina)⁶². El uso de tabaco puede reducir los niveles de los esteroides contraceptivos por aumento del metabolismo hepático, lo que explica en parte la mayor incidencia de SUA tipo iatrogénico en fumadoras⁶³.

Muchas mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos con levonorgestrel pueden experimentar sangramiento y/o manchado no programado vaginal entre los primeros tres a seis meses de inicio de la terapia^{64,65}. En un estudio en el Reino Unido un 10% de nuevas usuarias del dispositivos intrauterinos con levonorgestrel finalizaron su uso dentro del primer año por síntomas asociados a sangramiento vaginal⁶⁵; contribuyendo ello a una tasa de abandono del 16,7% a 5 años de uso. Asimismo en Brazilia⁶⁶ un 25% de mujeres experimentó sangramiento vaginal tipo spotting, motivo por el cual solicitó el retiro del dispositivos intrauterinos con levonorgestrel dentro de los primeros 6 meses de uso.

Agentes sistémicos que interfieren con el metabolismo de la dopamina tienen el potencial de causar SUA secundario a desórdenes de la ovulación, categorizándolos en la categoría O. Cuando se piensa que el SUA es secundario a anticoagulantes, como la warfarina o la heparina, se categoriza como categoría C.

No clasificado (categoría N)

Existen algunas afecciones en que es discutible su relación causal con el SUA, ya debido a que se han definido en forma deficiente o se evaluaron en forma inadecuada y/o son extremadamente raras. Algunos ejemplos de esta

categoría podrían incluir las malformaciones arteriovenosas y la hipertrofia miometrial. Además, pueden existir otros trastornos aun no identificados que se definirían sólo por estudio biomolecular. Colectivamente, estas afecciones o futuras afecciones se han colocado en una categoría denominada N que significa No clasificado.

Ejemplos uso nomenclatura

Caso 1

Paciente 38 años múltipara de 2 doble cicatriz de cesárea, esterilizada hace 5 años. Nota hace 2 años que su menstruación se ha hecho abundante y prolongada durando al menos 12 días. Antecedentes mórbidos no precisa. Examen físico IMC 36, presión arterial 140/80, examen mamario normal. Examen ginecológico destaca pólipo endocervical (+) resto nada especial. Papanicolaou negativo para células neoplásicas satisfactorio. Ultrasonografía transvaginal: útero en anteversoflexión; longitudinal 70 mm anteroposterior 40 mm transverso 50 mm; endometrio 5 mm; ovario derecho 40 por 30 mm, ovario izquierdo 34 por 31 mm. Para este caso clínico se propone la siguiente caracterización diagnóstica etapa reproductiva STRAW-3a; SUA: P₁A₀L₀M₀C₀O₀E₁N₀.

Caso 2

Paciente de 49 años, refiere desde hace 2 años flujo vaginal rojo irregular y frecuente y bochornos frecuentes. Sin antecedentes mórbidos crónicos. Al examen clínico destaca IMC

32, presión arterial 140/90. Examen ginecológico no se encuentran alteraciones. Papanicolaou negativo para células neoplásicas satisfactorio. BE: hiperplasia endometrial simple con atipias. Ultrasonografía transvaginal: útero en anteversoflexión longitudinal 75 mm anteroposterior 50 mm transverso 60 mm. Endometrio 12 mm ovario derecho 15 x20 mm ovario izquierdo 19x12 mm. Exámenes de laboratorio: FSH 28 mUI/ml. Estradiol 80 pg /mL. Etapa reproductiva STRAW-1; SUA P₀A₀L₀M₁C₀O₁E₀I₀N₀.

Las lesiones intracavitarias están adosadas al endometrio por un estrecho tallo y se clasifican como tipo 0; los tipos 1 y 2 requieren que una porción de la lesión sea intramural, pero el tipo 1 representa 50% o menos y el tipo 2 más de 50%. Las lesiones de tipo 3 son completamente extracavitarias, pero colindan con el endometrio. Las lesiones de tipo 4 son leiomiomas intramurales que se encuentran completamente dentro del miometrio, sin extensión hacia la superficie endometrial o la serosa. Los miomas subserosos (tipos 5 a 7) representan la imagen en espejo de los miomas submucosos, el tipo 5 representa más de 50% intramural; el tipo 6 es 50% o menos intramural y el tipo 7 está adosado a la serosa por un tallo. La clasificación de las lesiones transmurales se categorizará por su relación con las superficies endometrial y serosa. La relación endometrial se anotaría primero y en segundo lugar la relación serosa (por ejemplo, 2-3). Una categoría adicional, el tipo 8, se reserva para los miomas que no se relacionan con el miometrio en absoluto e incluiría las lesiones cervicales, las que existen en los ligamentos redondos o anchos sin adosamiento directo al útero y otras lesiones llamadas “parasitarias.”

Bibliografía

1. FRASER IS, CRITCHLEY HO, MUNRO MG, BRODER M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007; 87(3): 466-76.
2. WOOLCOCK JG, CRITCHLEY HO, MUNRO MG, BRODER MS, FRASER IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008; 90(6): 2269-80.
3. FRASER IS, CRITCHLEY HO, MUNRO MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(6): 591-5.
4. AEDO S, VILLA K, APARA J. Evaluación Clínica de la paciente con Anovulación Crónica. *Rev Chil Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2010; 5(2): 175-88.
5. MUNRO MG, CRITCHLEY HO, BRODER MS, FRASER IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113(1): 3-13.
6. FRASER IS, CRITCHLEY HO, BRODER M, MUNRO MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011; 29(5): 383-90.
7. MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95(7): 2204-8, e1-3.
8. MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 259-65.
9. HARLOW SD, GASS M, HALL JE, LOBO R, MAKI P, REBAR RW, ET AL. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Meno-pause* 2012; 19(4): 387-95.
10. AEDO S, ARAB C, AEDO G, LIRA P, CAMPO-DÓNICO I. Alteración del flujo vaginal rojo durante los años reproductivos. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2014; 9(1): 27-38.
11. TRELOAR AE, BOYNTON RE, BEHN BG, BROWN BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12(1 Pt 2): 77-126.
12. LIVINGSTONE M, FRASER IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update* 2002; 8(1): 60-7.
13. LIENG M, ISTRE O, SANDVIK L, QVIGSTAD E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16(4): 465-71.
14. ANASTASIADIS PG, KOUTLAKI NG, SKAPHIDA PG, GALAZIOS GC, TSIKOURAS PN, LIBERIS VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(2): 180-3.
15. SHUSHAN A, REVEL A, ROJANSKY N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(4): 212-5.
16. WEISS G, MASEELALL P, SCHOTT LL, BROCKWELL SE, SCHOCKEN M, JOHNSTON JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2009; 91(1): 201-6.
17. NORTON M, SCOUT L, FELDSTEIN V. CALLEN. *Ecografía en obstetricia y ginecología*. Sexta ed: Elsevier, España; 2018. 1245 p.
18. DAVIS BJ, HANEKE KE, MINER K, KOWALIK A, BARRETT JC, PEDDADA S, ET AL. The fibroid growth study: determinants of therapeutic intervention. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(5): 725-32.
19. BAIRD DD, DUNSON DB, HILL MC, COUSINS D, SCHECTMAN JM. High cumulative

- incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(1): 100-7.
20. VOLLENHOVEN BJ, LAWRENCE AS, HEALY DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(4): 285-98.
21. WAMSTEKER K, EMANUEL MH, DE KRUIF JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82(5): 736-40.
22. MUNRO MG, editor. Abnormal Uterine Bleeding. Cambridge: *Cambridge University Press*; 2010.
23. LINKOV F, EDWARDS R, BALK J, YURKOVETSKY Z, STADTERMAN B, LOKSHIN A, ET AL. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer* 2008; 44(12): 1632-44.
24. MEYER LA, BROADDUS RR, LU KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009; 16(1): 14-22.
25. DREISLER E, POULSEN LG, ANTONSEN SL, CEAUSU I, DEPYPERE H, EREL CT, ET AL. EMAS clinical guide: Assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas* 2013; 75(2): 181-90.
26. MANFREDI E, VAN ZAANE B, GERDES VE, BRANDJES DP, SQUIZZATO A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia* 2008; 14(3): 423-33.
27. KADIR RA, ECONOMIDES DL, SABIN CA, OWENS D, LEE CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351(9101): 485-9.
28. CLAESSENS EA, COWELL CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 133(2): 277-80.
29. VOLLMAN RF. The degree of variability of the length of the menstrual cycle in correlation with age of woman. *Gynaecologia* 1956; 142(5): 310-4.
30. MATSUMOTO S, MOGAMI Y, OHKURI S. Statistical studies on menstruation; a criticism on the definition of normal menstruation. *Gunma J med Sci* 1962; 11: 294-318.
31. CHIAZZE L, JR., BRAYER FT, MACISCO JJ, JR., PARKER MP, DUFFY BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968; 203(6): 377-80.
32. HARLOW SD, PARAMSOTHY P. Menstruation and the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38(3): 595-607.
33. SOULES MR, SHERMAN S, PARROTT E, REBAR R, SANTORO N, UTIAN W, ET AL. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. *Menopause* 2001; 8(6): 402-7.
34. BASTIAN LA, SMITH CM, NANDA K. Is this woman perimenopausal? *JAMA* 2003; 289(7): 895-902.
35. STRICKER R, EBERHART R, CHEVAILLER MC, QUINN FA, BISCHOF P. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(7): 883-7.
36. SELTZER VL, BENJAMIN F, DEUTSCH S. Perimenopausal bleeding patterns and pathologic findings. *J Am Med Womens Assoc* 1990; 45(4): 132-4.
37. MANSFIELD PK, CAREY M, ANDERSON A, 139(3): 277-80.

- BARSOM SH, KOCH PB. Staging the menopausal transition: data from the TREMIN Research Program on Women's Health.
29. MINJAREZ DA, BRADSHAW KD. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(1): 63-78.
39. GORRINDO T, LU Y, PINCUS S, RILEY A, SIMON JA, SINGER BH, ET AL. Lifelong menstrual histories are typically erratic and trending: a taxonomy. *Menopause* 2007; 14(1): 74-88.
- Wo-mens Health Issues* 2004; 14(6): 220-6.

40. HALE GE, HUGHES CL, BURGER HG, ROBERTSON DM, FRASER IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16(1): 50-9.
41. HALE GE, MANCONI F, LUSCOMBE G, FRASER IS. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 2010; 115(2 Pt 1): 249-56.
42. SANTORO N, ARNSTEN JH, BUONO D, HOWARD AA, SCHOENBAUM EE. Impact of street drug use, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy on reproductive hormones in middle-aged women. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14(10): 898-905.
43. TEHRANI FR, SOLAYMANI-DODARAN M, HEDAYATI M, AZIZI F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod* 2010; 25(7): 1775-81.
44. RCOG. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding—NICE guideline No. 44. London: RCOG Press; 2007.
45. HALLBERG L, HOGDAHL AM, NILSSON L, RYBO G. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45(3): 320-51.
46. VAN EIJKEREN MA, CHRISTIAENS GC, SIXMA JJ, HASPELS AA. Menorrhagia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44(6): 421-9.
47. MARRET H, FAUCONNIER A, CHABBERT-BUFFET N, CRAVELLO L, GOLFIER F, GONDRIY J, ET AL. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(2): 133-7.
48. CROSIGNANI PG, RUBIN B. Dysfunctional uterine bleeding. *Hum Reprod* 1990; 5(5): 637-8.
49. CAMERON IT, DAVENPORT AP, VAN PAPENDORP C, BARKER PJ, HUSKISSON NS, GILMOUR RS, ET AL. Endothelin-like immunoreactivity in human endometrium. *J Reprod Fertil* 1992; 95(2): 623-8.
50. MARSH MM, FINDLAY JK, SALAMONSEN LA. Endothelin and menstruation. *Hum Reprod* 1996; 11 Suppl 2: 83-9.
51. MAYBIN JA, CRITCHLEY HO, JABBOUR HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335(1): 42-51.
52. BONNAR J, SHEPARD B, DOCKERAY C. The haemostatic system and dysfunctional uterine bleeding. *Res Clin Forums* 1983; 5: 27-36.
53. SMITH SK, ABEL MH, KELLY RW, BAIRD DT. A role for prostacyclin (PGI₂) in excessive menstrual bleeding. *Lancet* 1981; 1(8219): 522-4.
54. SMITH SK, ABEL MH, KELLY RW, BAIRD DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(4): 434-42.
55. SMITH OP, JABBOUR HN, CRITCHLEY HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum Reprod* 2007; 22(5): 1450-6.
56. ADELANTADO JM, REES MC, LOPEZ BERNAL A, TURNBULL AC. Increased uterine prostaglandin E receptors in menorrhagic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(2): 162-5.
57. GLEESON N, DEVITT M, SHEPPARD BL, BONNAR J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(8): 768-71.
58. CASSLEN B, ANDERSSON A, NILSSON IM, ASTEDT B. Hormonal regulation of the release of plasminogen activators and of a specific activator inhibitor from endometrial tissue in culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 182(4): 419-24.
59. GLEESON NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with nor-

- mal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1): 178-83.
60. TOTH M, PATTON DL, ESQUENAZI B, SHEVCHUK M, THALER H, DIVON M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57(5): 361-6.
61. ENDRIKAT J, GERLINGER C, PLETTIG K, WESSEL J, SCHMIDT W, GRUBB G, ET AL. A meta-analysis on the correlation between ovarian activity and the incidence of intermenstrual bleeding during low-dose oral contraceptive use. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(2): 107-14.
62. MURPHY PA, KERN SE, STANCZYK FZ, WESTHOFF CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005; 71(6): 402-8.
63. ROSENBERG MJ, WAUGH MS, STEVENS CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(2): 628-32.
64. BACKMAN T, HUHTALA S, BLOM T, LUOTO R, RAURAMO I, KOSKENVUO M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG* 2000; 107(3): 335-9.
65. COX M, TRIPP J, BLACKSELL S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-year report. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002; 28(2): 73-7.
66. HIDALGO M, BAHAMONDES L, PERROTTI M, DIAZ J, DANTAS-MONTEIRO C, PETTA C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; 65(2): 129-32.
67. *Managing the Menopause*. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
68. BOZDAG G, CALIS P, ZENGİN D, TANACAN A, KARAHAN S. Age related normogram for antral follicle count in general population and comparison with previous studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 206: 120-4.
69. AEDO S, ALLIENDE R, MATTE C, CABRERA M, CAMPODÓNICO I. Fisiopatología del Síndrome Cláimterico. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2013; 8(1): 27-35.
70. GRISENDI V, SPADA E, ARGENTO C, PLEBANI M, MILANI S, SERACCHIOLI R, ET AL. Age-specific reference values for serum FSH and estradiol levels throughout the reproductive period. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(6): 451-5.
71. RANDOLPH JF, JR., ZHENG H, SOWERS MR, CRANDALL C, CRAWFORD S, GOLD EB, ET AL. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 746-54.

Sangrado uterino anormal después de la menopausia

Dr. Sócrates Aedo Monsalve, Dr. Humberto Hott Aldea, Dr. Sergio Guzmán Caracotch

Introducción

El sangrado vaginal muestra una frecuencia del 4% al 11% de las mujeres posmenopáusicas¹⁻⁵, dando cuenta de aproximadamente el 5% de las visitas a la consulta ginecológica⁶; constituyéndose en una señal de alarma para la paciente y el médico. De hecho, se observa que alrededor del 1% a 14% de los sangramientos después de la menopausia son secundarios al cáncer de endometrio⁷.

Inicialmente, utilizando el sistema de estadiificación STRAW +10 (*Stages of Reproductive Aging Workshop*)⁸ describiremos los cambios clínicos que ocurren durante la menopausia para brindar elementos que permitan al clínico asegurar con mayor probabilidad su ocurrencia en la mujer, permitiendo así reconocer un sangramiento vaginal después de la menopausia.

Posteriormente propondremos un sistema de clasificación de las causas de sangramiento uterino anormal después de la menopausia, para contribuir con el manejo y pronóstico de dicha situación patológica.

Finalmente mostraremos ejemplos prácticos de aplicación de la herramienta de clasificación propuesta.

Cambios clínicos durante la menopausia

En la mujer, la ausencia de flujo vaginal rojo después de un año de amenorrea en asociación a niveles persistentemente elevados de FSH, reducción de niveles de estradiol y volumen ovárico; marcan el diagnóstico clínico de menopausia y con ello el fin de la función ovárica folicular (Tabla 1).

Los cambios en las concentraciones medias de FSH y estradiol⁹⁻¹⁶, indican que la FSH sigue en aumento y que el estradiol sigue disminuyendo hasta aproximadamente dos años después del último periodo menstrual (Tabla 1), luego de lo cual las concentraciones de cada una de estas hormonas se estabilizan.

La clasificación de STRAW+10 divide el periodo después la menopausia temprana en tres subetapas: +1a, +1b y +1c. Las etapas +1a y +1b tienen cada una la duración de un año y terminan en el momento en que las concentraciones de FSH y estradiol se estabilizan.

La etapa +1a marca el final del periodo de 12 meses de amenorrea que se requiere para definir la ocurrencia del último periodo menstrual y así definir el diagnóstico retrospectivo de menopausia. Esta etapa +1a se co-

Tabla 1. Criterios de STRAW+10 modificada de Harlow y cols⁸

Estadio	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	Posmenopausia			
	Temprana			Tardía
	Perimenopausia			
Duración	2 años		3 a 6 años	Resto periodo vida
Criterios principales				
Ciclo menstrual	Amenorrea			
Criterios de apoyo				
FSH (mUI/L) (10)	66,5 a 91,58		91,58 a 98,21	
Estradiol (p/ml)	30,01 a 18,35		18,35 a 19,12	
AMH (67)	Baja (67)		Muy baja	
Inhibina B	Baja		Muy baja	
CFA (68)	1 o menos (68)			
VO (69)	2,6 ml			1,9 ml
Características clínicas				
Escala MRS	Mayor frecuencia de bochornos, molestias osteoarticulares, síntomas depresivos, ansiedad, dificultad sueño, irritabilidad y cansancio físico y mental		Aumento en síntomas: sequedad vaginal, molestias orina y problemas sexuales	

HAM= hormona antimulleriana; CFA= cuenta de folículos antrales considera valor normal de 5 a 12 folículos de 2 a 10 mm de diámetro; VO= volumen ovárico; Escala MRS (*Menopause Rating Scale*) = escala de evaluación climaterio⁷⁰.

responde con el final de la “perimenopausia,” un término que aún se utiliza comúnmente y que representa el momento alrededor de la menopausia y comienza en la etapa -2 y termina 12 meses después del último periodo menstrual.

La etapa +1b comprende el resto del periodo con aumento sostenido de las concentraciones de FSH y reducción paulatina del

estradiol plasmático. Sobre la base de los estudios de los cambios hormonales, se estima que las etapas +1a y +1b en conjunto tienen una duración media de dos años. Los síntomas, especialmente de la esfera somatopsicológica valorados por la escala MRS (*Menopause Rating Scale*) de Climaterio; ocurrirán con mayor frecuencia durante este periodo. Esto incluye: bochornos, molestias al corazón, di-

ficultad en el sueño, molestias musculares/articulares, estado de ánimo depresivo, angustia, ansiedad, irritabilidad y cansancio físico/mental.

La etapa +1c representa el periodo de estabilización de las altas concentraciones de FSH y bajas concentraciones de estradiol, lo cual se estima que dura entre tres a seis años; por tanto, toda la menopausia temprana dura aproximadamente cinco a ocho años. La mayor especificación de esta etapa no requerirá estudios adicionales salvo niveles de FSH y el estradiol.

La etapa +2 de la clasificación de STRAW +10, se reconoce como la menopausia tardía. Dicho periodo se caracteriza por el predominio de síntomas de la esfera urogenital valorados por la escala MRS (*Menopause Rating Scale*) de climaterio; lo que incluye: problemas sexuales, problemas con orina y sequedad vaginal.

Sangrado Uterino Anormal después de la Menopausia (SUAM)

El sangrado uterino anormal menopáusico que denominaremos SUAM, corresponde a la presencia de flujo vaginal rojo en mujer después de ocurrida la menopausia que tiene su origen en el cuerpo uterino o tracto reproductivo superior. Las mujeres describen el SUAM como haber tenido una menstruación a pesar de no haber tenido flujo menstrual desde hace mucho tiempo.

El diagnóstico de SUAM requiere descartar clínicamente otras causas de sangrado cuyo origen es producto de alteraciones del tracto reproductivo inferior (vulva, vagina y

cuello uterino) así como de otros orígenes lo que incluye uretra, vejiga o el tracto gastrointestinal (ano, recto, intestino) que podría ser confundido con sangrado vaginal.

Sistema de clasificación HELAPMFN

Reconociendo la naturaleza multicausal del SUAM se propone la utilización del siguiente sistema de clasificación exhaustivo, que denominaremos HELAPMFN pues sus siglas representan respectivamente: hiperplasia; endometritis atrófica, leiomioma, adenomiosis, pólipo, malignidad, farmacológica y no clasificado.

En cada una de las categorías del acrónimo HELAPMFN, debiera agregarse un subíndice de 0, 1 o signo interrogativo (?), respectivamente de acuerdo con la ausencia, presencia o duda acerca de la presencia del factor en cuestión.

Así la nueva nomenclatura reconoce que más de un factor pueden contribuir al SUAM, y que además existen entidades que pueden ser asintomáticas tales como: pólipos, leiomiomas y atrofia endometrial.

Hiperplasia endometrial (categoría H)

La hiperplasia endometrial es un diagnóstico histopatológico definido como un crecimiento anormal del endometrio, en donde hay una proliferación glandular excesiva con aumento proporción de glándulas endometriales respecto a estroma¹⁷.

Desde la perspectiva histopatológica, las hiperplasias endometriales las consignan variedad “benigna”, es un diagnóstico frecuente

en mujeres con SUAM y que presenta diferentes denominaciones (hiperplasia sin atipias o hiperplasia benigna o hiperplasia del endometrio), según esquema clasificación que se utilice¹⁸⁻²².

La hiperplasia endometrial se considera que ocurre por acción estrogénica sin oposición progestágena que estimula la proliferación glandular endometrial. De hecho, este diagnóstico es frecuente en mujeres con condiciones que elevan el nivel estradiol circulante tal como ocurre con la obesidad o la terapia estrogénica sin progestinas^{17,23}. También la nuliparidad, infertilidad, diabetes mellitus, así como el empleo de tamoxifeno incrementan el riesgo de hiperplasia endometrial^{17,23}.

La recomendación de tratamiento de la hiperplasia que consideramos como variedad “benigna” es en forma inicial con progestinas^{17,23,24}, observándose tasa de respuesta del 80%²⁵.

Endometritis atrófica (categoría E)

La reducción sostenida de estrógenos causa atrofia del tracto genital femenino (incluye vagina, vulva, útero) siendo considerada una causa frecuente de SUAM que ocurre en mujeres con a lo menos 10 años de la menopausia¹. En el interior del útero, las superficies colapsadas y atróficas del endometrio contienen poco o ningún líquido para evitar la fricción dentro de la cavidad²⁶, llevando a microerosiones de la superficie epitelial endometrial, con la consiguiente inflamación crónica, responsable de sangrado leve o manchado. En estos casos la biopsia endometrial revela escasa cantidad o ausencia de material endometrial. En estos casos, la ultrasonografía ginecológica

transvaginal revela un útero posmenopáusico pequeño de apariencia normal con una delgada línea endometrial y ovarios posmenopáusicos pequeños. El tratamiento incluye el uso de estrógeno tópico o sistémico, con adición de progestina.

Leiomiomas (categoría L)

El número, tamaño y localización de los miomas son los determinantes de los síntomas que ellos producen. De esta manera los miomas submucosos están mayormente asociados con sangrado uterino anormal en especial durante la perimenopausia (etapa STRAW -2 a +1a; Tabla 1). Dentro de los factores que explican el sangramiento uterino anormal de los miomas, se cuentan: incremento superficie endometrial, incremento vascularización uterina, cambios en patrón de contractibilidad uterina, exposición y ulceración de la superficie submucosa del mioma, degeneración del nódulo miomatoso y ectasia venosa uterina por compresión de plexos venosos por nódulos miomatosos²⁷.

En presencia de hipoestrogenismo después de la menopausia prolongada, los miomas muestran generalmente una reducción de su tamaño, constituyéndose como una causa poco frecuente de sangramiento uterino anormal y/u otros síntomas^{28,29}. No obstante, lo anterior; la menopausia per se no previene la aparición de miomas; de hecho, en un estudio de cohorte en California, la segunda más alta incidencia de miomas fue en el grupo de mujeres entre los 50 a 54 años³⁰. Factores que podrían explicar crecimientos de tamaño y por ende aparición de sintomatología de miomas después de la menopausia

tiene que ver con la obesidad, el uso de terapia hormonal y la expresión de aromatasa en leiomioma³¹.

El diagnóstico diferencial de leiomioma uterino con, leiomiosarcoma uterino es extremadamente importante debido a los diferentes resultados y estrategias de tratamiento³². Los leiomiomas uterinos y leiomiosarcomas son masas focales dentro del útero que a menudo tienen necrosis central. Hasta la fecha no existe una herramienta capaz de distinguir estas dos patologías antes de la cirugía. Ocasionalmente, los leiomiosarcomas pueden tener niveles elevados de isoenzima-3 de lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero, pero no hay imágenes pélvicas o biomarcadores que puedan diferenciar de manera confiable entre ellos, lo que dificulta mucho el diagnóstico preoperatorio³³. El crecimiento continuo de cualquier masa uterina después de la menopausia justifica una evaluación para un posible leiomiosarcoma³².

Adeniosis (categoría A)

La proliferación de glándulas y estroma endometrial en el miometrio es una patología estrógeno dependiente, frecuente durante la perimenopausia (etapa STRAW -2 a +1a; Tabla 1) motivo por el que la hemos incluido dentro de las causas de SUAM. En etapas mayores a STRAW+1c, se hace muy infrecuente; no obstante, se ha asociado su aparición al uso de tamoxifeno^{34,35}.

Pólipos (categoría P)

Esta categoría incluye los pólipos de localización cervicales y endometriales, cuyo diagnóstico es histopatológico.

Los pólipos endocervicales son más frecuentes que los pólipos exocervicales. Su apariencia es la de protrusiones de color rojo a través del orificio cervical externo, que son fácilmente extirpables por torsión en la consulta médica.

La frecuencia de pólipo endometrial varía con la edad alcanzando su pico en la quinta década de la vida de la mujer³⁶. Lo anterior tendría su explicación a que muchos de los pólipos endometriales son producto de la acción del estrógeno sobre el endometrio. También, los pólipos endometriales se asocian a uso de tamoxifeno; obesidad entre otros factores de riesgo; y son la anomalía más común observada con uso tamoxifeno³⁷.

La mayor parte de las veces los pólipos en la mujer tiempo después de la menopausia suelen ser asintomáticas y esporádicamente se asocian a malignidad³⁸.

La histeroscopia permite visualizar los pólipos. La sonohisterografía con infusión salina puede también ser utilizada para identificarlos como imágenes de defecto de llenado. La ultrasonografía transvaginal usualmente no es capaz de evidenciar pólipos endometriales, a excepción de aquellos con mayor tamaño.

Malignidad (categoría M)

En esta misma categoría se incluye además del cáncer endometrial, la hiperplasia endometrial atípica, la neoplasia intraepitelial endometrial según esquema clasificación que se utilice¹⁸⁻²² ello debido a: 1. reportes que muestran que hasta un aproximado 50% de las hiperplasias endometriales con atipias muestran en forma concomitante la existencia de un cáncer endometrial^{24,39-43}, 2. en ocasiones es

difícil diferenciar cáncer de hiperplasia atípica⁴⁴ y 3. el riesgo de progresión a cáncer endometrial de la hiperplasia endometrial atípica varía entre 8% a 29%⁴⁵, de esta manera la neoplasia intraepitelial endometrial así como la hiperplasia endometrial atípica es considerada un precursor de cáncer, por tanto el tratamiento de una paciente con hiperplasia atípica después de la menopausia es la histerectomía en consideración al riesgo actual y futuro de malignidad^{22,24}.

La presencia de SUAM debe ser considerada un motivo de consulta en que debe descartarse la malignidad en consideración, a que 10% de las mujeres que sangran después de los 55 años presentan el diagnóstico de cáncer endometrial⁴⁶ y 90% de los cánceres de endometrio muestra el sangrado uterino anormal como síntoma^{7,24}. Por otro lado, en los países desarrollados, la mayoría de los cánceres uterinos son de origen endometrial (92%)⁷.

La biopsia endometrial ya sea por medio de un pipelle de Cornier o legrado uterino o histeroscopia permite el diagnóstico de malignidad.

Farmacológica (categoría F)

El uso de ciertos suplementos herbales que incluyen los denominados fitoestrógenos, pueden estimular el endometrio ocasionado SUAM⁴⁷⁻⁴⁹. La anticoagulación también puede provocar sangrado vaginal⁵⁰.

El riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio está relacionado a la dosis y tiempo de uso del estrógeno y progestina⁵¹⁻⁵⁴. El uso de estrógeno sin progestina de oposición incrementa el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio; y la ausencia de SUAM no descarta la malignidad⁵⁵.

El uso de terapia hormonal con estrógeno y progestina secuencial a largo plazo reduce, pero no elimina el riesgo de malignidad endometrial⁵⁶⁻⁵⁸. El sangrado uterino irregular es común en mujeres usuarias de terapia hormonal con estrógeno y progestina secuencial, experimentando 40% de ellas variación de más de 3 días en el patrón de sangrado de los diferentes ciclos⁵⁸ sin asociación entre el patrón de sangrado vaginal y la histología⁵⁶.

El uso de terapia hormonal con estrógeno más progestina continua (combinado continuo), no incrementa el riesgo de malignidad endometrial, más aún lo revierte^{56,57}. El sangrado uterino o manchado que experimentan las usuarias de terapia hormonal con estrógeno más progestina combinado continuo es habitual que desaparezca dentro de los primeros tres meses de uso de dicha terapia, siendo necesario el estudio endometrial por sangrado uterino, en aquellas que dicho sangrado persista o aparezca después de los primeros seis meses de uso de terapia hormonal^{24,59}.

No clasificado (categoría N)

En esta categoría se incluyen casos infrecuentes que se asocian a SUAM; como por ejemplo la endometritis crónica que se diagnostica tradicionalmente en histología por infiltración de células plasmáticas o presencia de cambios reactivos endometriales. En la histeroscopia, también se puede ver hiperemia endometrial, edema o micropólipos (miden menos de 1 mm) que también pueden ocasionar SUAM⁶⁰.

Finalmente, también caen a esta categoría otras causas nuevas que aparezcan en relación con el SUAM.

Manejo Sangrado uterino después de la menopausia

El estudio del flujo vaginal rojo después de la menopausia, habiendo descartado por medio del examen físico patología del tracto genital inferior, debiera iniciarse utilizando la ultrasonografía transvaginal, sobre la base de ser un procedimiento seguro, no invasivo, y de costo-efectividad para valorar el endometrio. En numerosos estudios con puntos de corte menores o iguales a 4 o 5 mm el valor predictivo negativo para cáncer de endometrio es mayor a 99%⁶¹; no obstante, y bajo el contexto de un SUAM la ultrasonografía transvaginal per se no reduce la necesidad de estudio más invasivos⁶². De esta manera, el ultrasonido transvaginal debe ser contextualizado a los hallazgos de clínicos, siendo muchas veces necesario la realización de una biopsia endometrial, la que puede ser realizada por medio de un Pipelle de Cornier, legrado uterino o histeroscopia. Indiscutiblemente la biopsia endometrial por histeroscopia a diferencia de la biopsia por pipelle y legrado, ofrece la posibilidad de biopsia selectiva de la lesión sospechosa, y por ende un diagnóstico preciso y eventual tratamiento en caso de alteraciones estructurales endometriales tales como los pólipos y miomas submucosos.

La biopsia endometrial puede ocasionalmente resultar en dolor, bradicardia perforación uterina, creación de falsa vía, injuria vesical, sangrado, infección procedimiento frustrado^{38,63-66}. Además, la biopsia endometrial puede presentar limitaciones o imposibilidad de realizar ya sea por virginidad, estenosis cervical, atrofia vaginal, dolor y anomalías anatómicas tales como miomas.

Ejemplos uso nomenclatura

Caso 1

Paciente 54 años, con menopausia a los 48 años. Concorre a su médico pues refiere flujo vaginal rojo intermitente hace 4 meses con ultrasonografía transvaginal: que señala: útero en anteversoflexión cuyas dimensiones son longitudinal 65 mm, anteroposterior 40 mm, transverso 50 mm; con endometrio de 9 mm y ovarios derecho e izquierdo no se observan. Se aprecia imagen sugerente de mioma intramural de 20 mm de diámetro. Biopsia con escaso material endometrial. Histerosonografía muestra pólipo endometrial. Etapa reproductiva STRAW+1c; SUAM H₀E₀L₁A₀P₁M₀N₀.

Caso 2

Mujer de 58 años sin antecedentes mórbidos de importancia. Menopausia 50 años. Usaria de terapia hormonal con estradiol 1 mg más acetato de medroxiprogesterona 5 mg secuencia por 10 días. Consulta por flujo vaginal irregular. Al examen físico IMC²⁶. Presión arterial 130/85. Examen mamario y ginecológico sin alteraciones. Papanicolaou muestra satisfactoria, negativo para células neoplásicas. Ecografía ginecológica transvaginal muestra útero en anteversoflexión, cuyas dimensiones son longitudinal 65 mm, anteroposterior 40 mm, transverso 50 mm; con endometrio de 7 mm y anexos no se visualizan. Biopsia endometrial ambulatoria señala células endometriales superficiales sin estroma de relación. Etapa reproductiva STRAW+2; SUAM H₀E₀L₀A₀P₂M₀F₁N₀.

Bibliografía

1. SMITH PP, O'CONNOR S, GUPTA J, CLARK TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(5): 799-803.
2. ASTRUP K, OLIVARIUS NDE F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(2): 203-7.
3. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL, LACROIX AZ, KOOPERBERG C, STEFANICK ML, 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(3): 321-33.
4. SMITH-BINDMAN R, WEISS E, FELDSTEIN V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(5): 558-65.
5. MIRKIN S, ARCHER DF, TAYLOR HS, PICKAR JH, KOMM BS. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause* 2014; 21(8): 899-908.
6. MOODLEY M, ROBERTS C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(7): 736-41.
7. ACOG COMMITTEE OPINION NO. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol* 2018; 131(5): e124-e9.
8. HARLOW SD, GASS M, HALL JE, LOBO R, MAKI P, REBAR RW, ET AL. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012; 19(4): 387-95.
9. SOWERS MR, ZHENG H, MCCONNELL D, NAN B, HARLOW S, RANDOLPH JF, JR. Follicle stimulating hormone and its rate of change in defining menopause transition stages. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10): 3958-64.
10. RANDOLPH JF, JR., ZHENG H, SOWERS MR, CRANDALL C, CRAWFORD S, GOLD EB, ET AL. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 746-54.
11. RANDOLPH JF, JR., SOWERS M, BONDARENKO IV, HARLOW SD, LUBORSKY JL, LITTLE RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1555-61.
12. SAMMEL MD, FREEMAN EW, LIU Z, LIN H, GUO W. Factors that influence entry into stages of the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16(6): 1218-27.
13. BURGER HG, HALE GE, ROBERTSON DM, DENNERSTEIN L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007; 13(6): 559-65.
14. FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIN H, GRACIA CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause* 2010; 17(4): 718-26.
15. SOWERS MR, ZHENG H, MCCONNELL D, NAN B, HARLOW SD, RANDOLPH JF, JR. Estradiol rates of change in relation to the final menstrual period in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10): 3847-52.
16. ROBERTSON DM, HALE GE, JOLLEY D, FRASER IS, HUGHES CL, BURGER HG. Interrelationships between ovarian and pituitary hormones in ovulatory menstrual cycles across reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 138-44.
17. CHANDRA V, KIM JJ, BENBROOK DM, DWIVEDI A, RAI R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016; 27(1): e8.

18. PARKASH V, FADARE O, TORNOS C, MCCLUGGAGE WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2015; 126(4): 897.
19. SOBCZUK K, SOBCZUK A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017; 16(3): 107-11.
20. EMONS G, BECKMANN MW, SCHMIDT D, MALLMANN P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(2): 135-6.
21. MUTTER GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76(3): 287-90.
22. SALMAN MC, USUBUTUN A, BOYNUKALIN K, YUCE K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2010; 21(2): 97-101.
23. ARMSTRONG AJ, HURD WW, ELGUERO S, BARKER NM, ZANOTTI KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19(5): 562-71.
24. BRAND AH. The woman with postmenopausal bleeding. *Aust Fam Physician* 2007; 36(3): 116-20.
25. FERENCZY A, GELFAND M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(1): 126-31.
26. FERENCZY A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003; 45(1): 1-14.
27. LASMAR RB, LASMAR BP. The role of leiomyomas in the genesis of abnormal uterine bleeding (AUB). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40: 82-8.
28. ROGER V, CRAVELLO L, STOLLA V, D'ERCOLE C, BLANC B. [Role of diagnostic hysteroscopy in the exploration of postmenopausal metrorrhagia]. *Presse Med* 1998; 27(25): 1294-5.
29. GHOSH S, NAFTALIN J, IMRIE R, HOO W-L. Natural History of Uterine Fibroids: A Radiological Perspective. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2018; 7(3): 117-21.
30. TEMPLEMAN C, MARSHALL SF, CLARKE CA, DELELLIS HENDERSON K, LARGENT J, NEUHAUSEN S, ET AL. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril* 2009; 92(4): 1436-46.
31. ULIN M, ALI M, CHAUDHRY ZT, AL-HENDY A, YANG Q. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause* 2020; 27(2): 238-42.
32. WEN KC, HORNG HC, WANG PH, CHEN YJ, YEN MS, NG HT. Uterine sarcoma Part I- Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55(4): 463-71.
33. WOŹNIAK A, WOŹNIAK S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny* 2017; 16(4): 113-7.
34. BENAGIANO G, BROSENS I, HABIBA M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reprod Biomed Online* 2015; 30(3): 220-32.
35. TARAN FA, STEWART EA, BRUCKER S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013; 73(9): 924-31.
36. VAN BOGAERT LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1988; 71(5): 771-3.
37. DELIGDISCH L, KALIR T, COHEN CJ, DE LA-TOUR M, LE BOUEDEC G, PENNAULT-LLORCA F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78(2): 181-6.
38. FERRAZZI E, ZUPI E, LEONE FP, SAVELLI L, OMODEI U, MOSCARINI M, ET AL. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 235 e1-6.
39. TRIMBLE CL, KAUDERER J, ZAINO R, SILVERBERG S, LIM PC, BURKE JJ, 2ND, ET AL. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endo-

- metrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106(4): 812-9.
40. COSTALES AB, SCHMELER KM, BROADDUS R, SOLIMAN PT, WESTIN SN, RAMIREZ PT, ET AL. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2014; 135(3): 451-4.
 41. AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY TASK FORCE ON IRRITABLE BOWEL S, BRANDT LJ, CHEY WD, FOXX-ORENSTEIN AE, SCHILLER LR, SCHOENFELD PS, ET AL. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* 2009; 104 Suppl 1: S1-35.
 42. SHUTTER J, WRIGHT TC, JR. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(4): 313-8.
 43. LACEY JV, JR., CHIA VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63(1): 39-44.
 44. SILVERBERG SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13(3): 309-27.
 45. SOBCZUK K, SOBCZUK A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017; 16(3): 107-11.
 46. NEWELL S, OVERTON C. Postmenopausal bleeding should be referred urgently. *Practitioner* 2012; 256(1749): 13-5, 2.
 47. VAN HUNSEL FP, KAMPSCHÖER P. [Postmenopausal bleeding and dietary supplements: a possible causal relationship with hop- and soy-containing preparations]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2012; 156(41): A5095.
 48. CHANDRAREDDY A, MUNEYYIRCI-DELALE O, MCFARLANE SI, MURAD OM. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract* 2008; 14(2): 132-5.
 49. UNFER V, CASINI ML, COSTABILE L, MIGNOSA M, GERLI S, DI RENZO GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82(1): 145-8, quiz 265.
 50. BREKELMANS MP, SCHERES LJ, BLEKER SM, HUTTEN BA, TIMMERMANS A, BÜLLER HR, ET AL. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin. *Thromb Haemost* 2017; 117(4): 809-15.
 51. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275(5): 370-5.
 52. BERAL V, BULL D, REEVES G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365(9470): 1543-51.
 53. PICKAR JH, YEH IT, WHEELER JE, CUNNANE MF, SPEROFF L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003; 80(5): 1234-40.
 54. ULRICH LS. Endometrial cancer, types, prognosis, female hormones and antihormones. *Climacteric* 2011; 14(4): 418-25.
 55. PICKAR JH, ARCHER DF. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? Menopause Study Group (United States, Italy, Netherlands, Switzerland, Belgium, Germany, and Finland. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 1178-83.
 56. STURDEE DW, ULRICH LG, BARLOW DH, WELLS M, CAMPBELL MJ, VESSEY MP, ET AL. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG* 2000; 107(11): 1392-400.
 57. WELLS M, STURDEE DW, BARLOW DH, ULRICH LG, O'BRIEN K, CAMPBELL MJ, ET AL. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestro-

- gen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325(7358): 239.
58. STURDEE DW, BARLOW DH, ULRICH LG, WELLS M, GYDESEN H, CAMPBELL M, ET AL. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy? UK Continuous Combined HRT Study Investigators. *Lancet* 1994; 344(8928): 979-82.
59. HICKEY M, AMERATUNGA D, MARINO JL. Unscheduled bleeding in continuous combined hormone therapy users. *Maturitas* 2011; 70(4): 400-3.
60. CICINELLI E, RESTA L, NICOLETTI R, ZAPPIMBULSO V, TARTAGNI M, SALIANI N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1386-9.
61. ACOG COMMITTEE OPINION NO. 426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1): 462-4.
62. TABOR A, WATT HC, WALD NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99(4): 663-70.
63. CRITCHLEY HO, WARNER P, LEE AJ, BRECHIN S, GUISE J, GRAHAM B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess* 2004; 8(34): iii-iv, 1-139.
64. SHUSHAN A, REVEL A, ROJANSKY N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(4): 212-5.
65. LEV-SAGIE A, HAMANI Y, IMBAR T, HURWITZ A, LAVY Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients. *BJOG* 2005; 112(3): 379-81.
66. LIENG M, QVIGSTAD E, SANDVIK L, JORGENSEN H, LANGE BREKKE A, ISTRE O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14(2): 189-94.
67. *Managing the Menopause*. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
68. FLAWS JA, LANGENBERG P, BABUS JK, HIRSHFIELD AN, SHARARA FI. Ovarian volume and antral follicle counts as indicators of menopausal status. *Menopause* 2001; 8(3): 175-80.
69. NORTON M, SCOUT L, FELDSTEIN V. CALLEN. *Ecografía en obstetricia y ginecología*. Sexta ed: Elsevier, España; 2018. 1245 p.
70. AEDO S, ALLIENDE R, MATTE C, CABRERA M, CAMPODÓNICO I. Fisiopatología del Síndrome Claitérico. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2013; 8(1): 27-35.

Terapia con testosterona en la disfunción sexual posmenopáusica

Dra. Muriel Sandoval Maítr, Dr. Oscar González Campos

Introducción

Las disfunciones sexuales se consideran un grupo mixto de síndromes clínicos, que típicamente se caracterizan por un deterioro importante en la capacidad de la persona para experimentar placer sexual o responder sexualmente¹. La última versión del manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5) define la disfunción sexual femenina en varias categorías, incluyendo el trastorno orgásmico, trastorno de interés sexual/excitación, trastorno de dolor génito-pélvico/penetración, disfunción sexual inducida por sustancias o medicamentos, otras disfunciones sexuales específicas y disfunción sexual no especificada. Aproximadamente el 40% de las mujeres presenta trastornos sexuales y el 12% informa problemas sexuales con gran angustia personal².

La disfunción sexual femenina toma diferentes formas, incluida la falta de deseo sexual, alteración de la excitación, incapacidad para alcanzar el orgasmo, dolor con la actividad sexual o una combinación de éstas. Dentro de las descritas, la más prevalente es el trastorno del deseo hipoactivo o denominado

actualmente de interés sexual/excitación. El cambio más relevante en el DSM-5, es que anula el diagnóstico de deseo sexual hipoactivo, sustituyéndolo por una combinación del DSM-IV, dejando el diagnóstico compuesto resultante que ha sido llamado trastorno de interés/excitación sexual. Se define como la ausencia o reducción significativa del interés sexual/excitación de la mujer, que se manifiesta por lo menos por una de las tres siguientes: Interés ausente o reducido en la actividad sexual, fantasías o pensamientos sexuales o eróticos ausentes o reducidos, inicio reducido o ausente de la actividad sexual y habitualmente no receptiva a los intentos de la pareja por iniciarla, excitación o placer sexual ausente o reducido durante la actividad sexual en casi todas o todas las ocasiones (aproximadamente 75%-100%) de la actividad sexual en pareja (en situaciones y contextos concretos o, si es generalizada, en todos los contextos), excitación o placer sexual ausente o reducido en respuesta a cualquier invitación sexual o erótica, sensaciones genitales o no genitales ausentes o reducidas durante la actividad sexual en casi todas o todas las ocasiones (aproximadamente 75%-100%) de la actividad sexual en pareja³.

Estos criterios deben persistir durante seis meses como mínimo, provocar un malestar clínicamente significativo y no estar relacionados con un trastorno mental no sexual ni con una alteración grave de la relación u otros factores estresantes significativos; y que tampoco se pueda atribuir a los efectos de una sustancia o medicamento o a una patología médica. Además, el DSM-5 sugiere especificar si es un trastorno crónico o adquirido, generalizado o situacional y establecer claramente la gravedad de éste.

Epidemiología

En un estudio realizado en 14.000 mujeres entre 40 y 80 años de 29 países a nivel mundial el 40% reportó problemas sexuales. Los más frecuentes fueron el bajo deseo sexual, 26% a 43%, y la incapacidad para alcanzar el orgasmo, 18% a 41%. Para todas las categorías de problemas sexuales, la prevalencia fue más alta en el sudeste asiático, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur y Tailandia, y más baja en el norte de Europa, Austria, Bélgica, Alemania, Suecia y el Reino Unido⁴.

En Chile es difícil estimar su prevalencia debido a los malos registros y a las múltiples nomenclaturas diagnósticas. Se estima que la baja preocupación o desinterés por la vida sexual regular es el síntoma precursor del quiebre de la relación con cambios de pareja, disminución de la importancia del sexo en las relaciones a largo plazo, carentes de novedad o “por desgaste”, o la estimación de este trastorno como un fenómeno natural de la edad y no como una condición a tratar. Además, Chile es un país que tiene la dificultad, res-

pecto de los temas vinculados a la sexualidad, de presentar aún en la actualidad, posiciones muy conservadoras⁵.

Los andrógenos en la posmenopausia

La disminución de los niveles de estrógenos en mujeres peri y posmenopáusicas se ha asociado con cambios en la función sexual, debido a los efectos del hipoestrogenismo en los tejidos vulvovaginales y el piso pélvico. Los síntomas vasomotores también pueden causar molestias o alteraciones del sueño que afectan la función sexual. Un declive en el deseo y actividad sexual ocurre gradualmente en la menopausia natural y muy abruptamente en la quirúrgica o químicamente inducida. Por esto, se ha propuesto que los andrógenos tienen un importante efecto en la modulación del deseo; y desde el año 1997 se utilizan como primera indicación en mujeres con ooforectomía bilateral o con cinco años de posmenopausia. Se ha descrito que la respuesta vaginal a los estímulos eróticos aumenta en mujeres con niveles plasmáticos de testosterona alta, e igualmente los episodios de masturbación en el *peak* de andrógenos preovulatorios y premenstruales del ciclo. Los andrógenos aumentan la distribución y la sensibilidad de los vasos sanguíneos en el clítoris, aumentando así la función sexual⁶.

Los andrógenos que son secretados en mayor cantidad por la corteza suprarrenal son la dehidroepiandrosterona (DHEA), la dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S), y la androstenediona. La síntesis de estos andrógenos también disminuye con la edad. Aunque la DHEA y la DHEA-S son las que

se producen en mayor proporción, su acción verdadera no está clara así como tampoco su potencia. En los años posteriores a la menopausia descienden los niveles plasmáticos de DHEA y de DHEA-S, permaneciendo relativamente estables los de estrógenos, testosterona y androstenediona. La androstenediona, que se produce principalmente en las suprarrenales y en menor proporción en el ovario, desciende a la mitad durante la menopausia. Los niveles de testosterona ovárica posmenopáusica se mantienen iguales o con tendencia al incremento en algunas mujeres. Aunque al agotarse los folículos ováricos –y por ende los estrógenos– la elevación de la FSH-LH estimula una mayor producción de testosterona a partir del estroma ovárico remanente, ésta paradójicamente disminuye. Esto se explica porque la mayor parte de la testosterona, se origina a partir de la conversión periférica de androstenediona que está reducida en 50%. Por esta razón, se ha establecido que los niveles circulatorios de los esteroides suprarrenales pueden servir como marcadores de envejecimiento hormonal⁷.

Casi toda la testosterona circulante (98%) está unida a proteínas, principalmente a SHBG, pero aun así puede activar el receptor de andrógenos y producir efectos celulares. Los sitios más importantes de producción androgénica en la mujer son el ovario, la glándula suprarrenal y durante el embarazo la placenta; y la producción periférica ocurre principalmente en la grasa⁸.

Tanto el embarazo, como los anticonceptivos orales y la terapia hormonal con estrógenos orales, aumentan las concentraciones de SHBG y disminuyen la testosterona libre. La terapia hormonal transdérmica no afecta los

niveles de SHBG y escasamente la concentración de testosterona libre⁹.

La evidencia de que los andrógenos son importantes moduladores de la sexualidad de las mujeres proviene principalmente de los estudios de testosterona en mujeres posmenopáusicas con deseo sexual hipoactivo. Hay estudios innovadores, principalmente en Europa, que sugieren que los tratamientos con testosterona regulan positivamente el deseo sexual no solo en hombres sino también en mujeres. También se ha confirmado que los niveles bajos de estradiol y testosterona durante la lactancia se asocian con libido baja y disminución de la frecuencia coital¹⁰.

Los niveles bajos de testosterona se asocian con un deseo sexual disminuido, no existiendo un nivel plasmático de corte establecido para identificar a mujeres con trastorno de interés sexual/excitación, tampoco se admite como concepto el diagnóstico de deficiencia androgénica en la mujer, ni una relación entre el síndrome de deseo sexual hipoactivo con un nivel plasmático de testosterona. Se ha investigado en múltiples estudios la asociación entre los andrógenos y el deseo sexual en mujeres posmenopáusicas sanas. Sin embargo, la testosterona y androstenediona libre dentro de rango fueron significativamente vinculadas con el deseo sexual en mujeres de todos los grupos de edades¹¹.

Pese a esta aparente divergencia entre los niveles fisiológicos de andrógenos plasmáticos y la apetencia sexual, lo que ha quedado claro en los resultados publicados es que la administración de testosterona mejora el deseo, flujo genital, frecuencia orgásmica y satisfacción sexual en mujeres menopáusicas con y sin terapia de sustitución hormonal¹².

Los estudios clínicos

Con respecto al tratamiento con testosterona, el clásico estudio de Buster y Kingsberg doble ciego, placebo control que incluyó a 532 mujeres ooforectomizadas con deseo sexual hipocativo tratadas con testosterona transdérmica en 300 ug/día mejoró significativamente el deseo sexual, la satisfacción sexual y disminuyó el estrés y angustia personal de 69% a 40%¹³. Igualmente, el estudio de INTIMATE observó que en pacientes con menopausia natural en tratamiento con estrógenos orales que recibieron testosterona transdérmica en dosis de 300 ug/día, mejoraron su satisfacción sexual en 73% versus un 19% en las que recibieron placebo¹⁴.

Posteriormente el reconocido estudio APHRODITE, prospectivo aleatorizado con testosterona transdérmica versus placebo en 814 mujeres con menopausia natural y quirúrgica sin suplementación estrogénica seguidas durante 12 meses, reportó que la administración de testosterona transdérmica en dosis de 300 µg/día, aumenta sostenidamente el número de eventos sexuales satisfactorios con orgasmo. En cuanto a la seguridad de la testosterona transdérmica, en este estudio se observó que dosis de 150 ug/d ó 300 ug/d de testosterona no se asociaron a un incremento de las tasas de acné, alopecia, clitoromegalia o cambios en la voz a los 12 meses¹⁵.

La seguridad del uso de testosterona en mujeres, a largo plazo con hasta cuatro años de duración, ha quedado demostrada en muchas publicaciones, principalmente cuando los niveles séricos de testosterona se mantienen dentro del rango normal de la etapa fértil, lo que permite establecer indicaciones claras en atención primaria¹⁶.

Posición de consenso global sobre terapia con testosterona

Según el “*Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women*”, –declaración aprobada por *The International Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Society for Sexual Medicine, The International Society for the Study of Women’s Sexual Health, The North American Menopause Society, La Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, The Royal College of Obstetricians and Gynecologists, The International Society of Endocrinology, The Endocrine Society of Australia, and The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists*– “no hay indicaciones claramente establecidas para la terapia con testosterona para mujeres, no obstante, los médicos han tratado los problemas sexuales de las mujeres con testosterona durante décadas, con beneficios y riesgos inciertos. En la mayoría de los países, la terapia con testosterona se prescribe con indicación “fuera de registro” (*off label*), con formulaciones de testosterona aprobadas para hombres utilizando dosis menores.

Debido a estos antecedentes, existe evidencia convincente para una **posición de consenso global sobre terapia con testosterona** para mujeres basada en la evidencia disponible con estudios prospectivos. Esta posición de consenso global se desarrolló entre las organizaciones participantes para informar a los profesionales de la salud sobre los beneficios conocidos y los riesgos potenciales de la terapia con testosterona en mujeres.

Los objetivos son brindar una guía clara para determinar qué mujeres pueden beneficiarse de la terapia con testosterona, como a su vez, identificar síntomas, signos y efectos adversos para los cuales la evidencia no respalda la prescripción de testosterona. Además, explorar las áreas de incertidumbre e identificar tipos de prescripción que hayan tenido problemas o que puedan causar eventual daño¹⁷.

El uso de testosterona no está aprobado por la FDA en Estados Unidos; sin embargo, la indicación de testosterona en mujeres está aprobada por la comunidad europea, por esta razón los países fundamentalmente americanos no disponen de una formulación para mujeres y se utilizan las presentaciones para hombres en dosis menores para mujeres. Esto podría llevar a concentraciones suprafisiológicas, que en general no implican efectos secundarios periféricos. Se deben preferir preparaciones no orales: transdérmica en gel, pellets o inyectables¹⁸.

Como la no aprobación gubernamental de los países no está determinada científicamente, la prescripción de la testosterona debe realizarse según las recomendaciones de la indicación “*off label*” o fuera de registro, esto implica que el médico debe advertir a su paciente que no encontrará en las formulaciones para hombres indicaciones para mujeres y que las dosis propuestas para su tratamiento se basan en toda la literatura publicada principalmente en Europa¹⁹.

Recomendaciones para el médico

La disfunción sexual femenina es multifactorial, a menudo con varias etiologías concu-

rentes que contribuyen al problema. No obstante, la evaluación cuidadosa y la elección de terapias personalizadas pueden mejorar eficientemente la función sexual de cada mujer. Se debe examinar a la paciente de forma integral, debido a la variedad de problemas sexuales, factores físicos, psicológicos y de relación asociados con sus inquietudes antes de comenzar el tratamiento. Los resultados se pueden precisar utilizando un cuestionario validado de función sexual, como la Escala de Angustia Sexual Femenina descrita en el 2008 por Derogatis²⁰.

En la práctica, antes de comenzar con el tratamiento, se recomienda medir los niveles de FSH, estradiol y testosterona total. La investigación actual sobre la fisiología de la testosterona y los efectos clínicos se centra principalmente en medir la testosterona total como el biomarcador principal en lugar de la “testosterona libre”, ya que falta evidencia de que la “testosterona libre” sea la fracción de testosterona biológicamente activa.

En Chile no hay testosteronas registradas para tratamiento en mujeres. Hay como se dijo registro sólo para hombres, pero se pueden utilizar en mujeres ajustando las dosis según las recomendaciones de las Sociedades Científicas tanto nacionales como internacionales. Hay disponible testosterona transdérmica al 1%, en que cada pulsación entrega 2,5 mg, o sea 250 ug. La recomendación son 500 ug por día, es decir, 2 pulsaciones diarias. Estos 500 microgramos de testosterona transdérmica equivalen a los 300 ug de testosterona en parche de los trabajos publicados.

También está disponible testosterona en ampollas de 250 mg para uso intramuscular de depósito. Cada ampolla contiene 30 mg

de testosterona Propionato, 60 mg de testosterona Fenilpropionato, 60 mg de testosterona Iocaproato y 100 mg de testosterona Decanoato por ml de aceite. Los 4 compuestos son Esteres de la Hormona Natural Testosterona. Según nuestra experiencia, la recomendación es administrar en mujeres media ampolla intramuscular cada 8 a 12 semanas.

Iniciada la terapia se debe citar a la paciente en 6 a 8 semanas, habiendo repetido los exámenes de FSH, estradiol y testosterona total, para evaluar las diferencias con los exámenes basales y asegurar en el seguimiento que no haya niveles suprafisiológicos de testosterona. Paralelamente un buen examen físico debe constatar los efectos periféricos del tratamiento, fundamentalmente seborrea, acné, caspa y eventual crecimiento del vello habitual. Al no aparecer contraindicaciones, se debe continuar el esquema diariamente

durante 3 meses con nuevo control para un plazo de uso estimado en 6 meses²¹.

Dado que ningún producto con testosterona está registrado actualmente por el FDA, ni por el Instituto de Salud Pública de Chile, nuestra posición académica, de acuerdo a los estudios científicos, es que las formulaciones masculinas se pueden indicar juiciosamente en dosis femeninas con control regular de las concentraciones de la testosterona plasmática durante su uso.

La terapia con testosterona en pacientes con disfunciones sexuales con características tan disímiles y con complejidades biográficas igualmente diferentes no se puede generalizar; y no debe ser indicada cuando hay conflictos de pareja u otro tipo de problemas psicológicos en que la disfunción puede ser sólo otro síntoma. La terapia debe ser considerada como una prueba terapéutica y no debe continuarse si la mujer no experimenta un beneficio significativo a los 6 meses de uso.

Bibliografía

1. MONTERROSA-CASTRO A, CAMPO-ARIAS A, HERAZO E. Internal Structure and Consistency of the Spanish Version of the Six-Item Female Sexual Function Index. *Perceptions Reprod Med* 2019; 3(2).
2. SHIFREN JL, MONZ BU, RUSSO PA, ET AL. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2019; 112: 970.
3. IRWIN GOLDSTEIN, ANITA H. CLAYTON, ANDREW T. GOLDSTEIN, NOEL N. KIM, AND SHERYL A. KINGSBERG. *Textbook of Female Sexual Function and Dysfunction: Diagnosis and Treatment, First Edition*. John Wiley & Sons Ltd. 2018.
4. LAUMANN EO, NICOLOSI A, GLASSER DB, ET AL. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005; 17: 39.
5. KAREN MARDONES LEIVA, MARCELA APABLAZA SANTIS, PAMELA VACCARI JIMÉNEZ. Discursividades binarias en las políticas educativas de género y sexualidad en Chile. *Estud Pedagóg Valdivia* 2020; 46 (1): 15-27.
6. ZHIHONG ZHUO, CHUHAN WANG, HUIMIN YU AND JING LI. The Relationship Between Pelvic Floor Function and Sexual Function in Perimenopausal Women. *Sex Med* 2021; 9(6): 100441.
7. Oscar González Campos. Itinerario Endocrinológico del Envejecimiento. *Revista*

- Centroamericana de Obstetricia y Ginecología REVECOG* 2011; 16(2): 51-5.
8. MARÍA PAZ HENRÍQUEZ, ÓSCAR GONZÁLEZ Campos. Acción de la testosterona en mujeres posmenopáusicas. *Rev. Obstet. Ginecol. Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2017; Vol 12 (1): 37-41.
 9. SHIFREN JL, DESINDES S, McILWAIN M, ET AL. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007; 14: 985.
 10. ANNA CALIK-KSEPKA, MONIKA STRADZCZUK, KAROLINA CZARNECKA, ET AL. Lactational Amenorrhea: Neuroendocrine Pathways Controlling Fertility and Bone Turnover. *Int J Mol Sci* 2022; 23(3): 1633.
 11. GABRIELA S. PACHANO PESANTEZ, ANITA H. CLAYTON. Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder Among Women: General Considerations and Pharmacological Options Focus (*Am Psychiatr Publ*) Winter 2021; 19(1): 39-45.
 12. SHARON J. PARISH, JAMES A. SIMON, SUSAN R. DAVIS ET AL. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30(4): 474-91.
 13. BUSTER J, KINGSBERG SA, AGUIRRE O, ET AL. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5): 944-52.
 14. SHIFREN J, DAVIS S, MOREAU M, ET AL. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: Results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13(5): 770-9.
 15. DAVIS S, MOREAU, M, KROLL, R, ET AL FOR THE APHRODITE STUDY TEAM. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Eng J Med* 2008; 359: 2005-17.
 16. ALICE SCOTT, LOUISE NEWSON. Should we be prescribing testosterone to perimenopausal and menopausal women? A guide to prescribing testosterone for women in primary care. *Br J Gen Pract* 2020; 70(693): 203-4.
 17. SUSAN R DAVIS, RODNEY BABER, NICHOLES PANAY, JOHANNES BITZER, ET AL. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10): 4660-6.
 18. RAKIBUL M. ISLAM, ROBIN J. BELL, SALLY GREEN, SUSAN R. DAVIS. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev* 2019; 8: 19.
 19. OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Andrógenos en la post menopausia. En Guzmán E, LalondeA, eds. *Selección de temas en Ginecoobstetricia Tomo II*. Santiago, Chile. Editorial Publimpacto 2007; 529-37.
 20. CHRISTINA WANG, ALISA J. STEPHENS-SHIELDS, LEONARD R. DEROGATIS, ET AL. Validity and Clinically Meaningful Changes in the Psychosexual Daily Questionnaire and Derogatis Interview for Sexual Function Assessment: Results From the Testosterone Trials. *J Sex Med* 2018; 15(7): 997-1009.
 21. CAROLINA GUZMÁN SOTO, OSCAR GONZÁLEZ CAMPOS. Tratamiento con Testosterona a Pacientes Posmenopáusicas con Trastorno de Interés Sexual y Excitación. *Rev Obstet Ginecol - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2019; Vol 14 (1): 21-5.