

**SOCIEDAD  
DE OBSTETRICIA  
Y GINECOLOGIA  
DE VENEZUELA**

Apartado 20081  
(San Martín)  
Caracas - Venezuela  
Tel: (+58-212) 451.08.95  
Fax: (+58-212) 451.08.95  
E mail: sogvzla@gmail.com  
www.sogvzla.org

**Junta Directiva  
2015-2017**

*Presidente*  
*Dr. Williams Sánchez Ramírez*  
*Vicepresidente*  
*Dr. Antonio J Villavicencio*  
*Secretario*  
*Dr. Freddy González Arias*  
*Tesorero*  
*Dr. Juan Andrés Pérez Wulff*  
*Bibliotecaria*  
*Dra. Dulce Dávila de Fermín*  
*Sub secretaria*  
*Dra. Rita Pizzi La Veglia*  
*Sub tesorero*  
*Dr. Jairo Fuenmayor Vargas*  
*Vocales*  
*Dr. Noren Villalobos Inciarte*  
*Dr. Pedro Martínez Poyer*  
*Dra. Raiza Bontemps Ramírez*

**Revista de Obstetricia y  
Ginecología de Venezuela  
(Órgano oficial de la SOGV)**  
E mail: rogvenezuela@gmail.com

*Directora-Editora*  
*Dra. Mireya González Blanco*  
*Comité de Redacción*  
*Dr. Doménico Guariglia*  
*Dr. Saúl Kizer*  
*Dra. Norma Ozal*  
*Dra. Rita Pizzi*  
*Dr. Otto Rodríguez Armas*  
*Dra. Judith Toro Merlo*  
*Director-Editor Emérito*  
*Dr. Oscar Agüero †*  
*Diagramación y artes*  
*Ana María Reyes*  
*Edición Web*  
*Ingeniero Pedro Rodríguez*

**REVISTA DE**

**Obstetricia y  
Ginecología**

**DE VENEZUELA**

Volumen 78

Suplemento 1

2018

**SUMARIO**

EDITORIAL

Consenso Venezolano de Menopausia. S1  
Mireya González Blanco

**Consenso Venezolano De Menopausia 2018**

Editores invitados:

Mariella Bajares de Lilue, Rita Pizzi La Veglia, David Martin.

Prefacio  
Mariella Bajares de Lilue, Rita Pizzi La Veglia, David Martin S2  
Capítulo 1. Consideraciones generales S4  
Rita Pizzi La Veglia, María Fernanda Parilli  
Capítulo 2. Pautas para el tratamiento S13  
Mariella Bajares de Lilue, Rita Pizzi La Veglia  
Capítulo 3. Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal S27  
Josefina Feijó, Jessica Fernández, Dra. Rita Pizzi La Veglia  
Capítulo 4. Alteraciones metabólicas asociadas a la menopausia S40  
Liliana Fung, Lilia Uzcátegui.  
Capítulo 5. Patología mamaria S56  
Gerardo Hernández, Dra. Jemcy Jahon, Dr. Ricardo Paredes  
Capítulo 6. Oncología general S63  
Ricardo Blanch, Mireya González Blanco, Jorge Sánchez Lander  
Capítulo 7. Metabolismo óseo y osteoporosis S81  
Jorge Cedeño, David Martin, Armando Pérez Monteverde, Gregorio Riera  
Capítulo 8. Sistema nervioso central y trastornos neuroendocrinos S100  
María Guadalupe Stanbury V  
Capítulo 9. Fertilidad y anticoncepción en el periodo de transición S112  
Dra. Indira Centeno 1, Dra. Paula Cortiñas  
Capítulo 10. Sexualidad y menopausia S122  
Isbelia Segnini MsC, Fernando Torres  
Capítulo 11. Calidad de vida S130  
José Moreno Isturiz

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA Rev Obstet Ginecol Venez III

## Consenso Venezolano de Menopausia

Dra. Mireya González Blanco

Directora/Editora

Hace un año, en el editorial de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, llamado ¿Para qué sirve un consenso en medicina?, señalábamos, entre otros aspectos, que la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV) ha sido líder en la producción de documentos de consenso en el país. De esta manera, la Sociedad da cumplimiento a uno de sus objetivos fundamentales que es prestar asesoría técnica a entidades particulares y oficiales y trabajar en conjunto con las autoridades nacionales del área de la salud, para colaborar con la elaboración y puesta en marcha de pautas y conductas de trabajo en diferentes situaciones médicas de la especialidad y la aplicación de consensos adaptados y aplicados a la realidad nacional. Este enunciado se puede leer en la página web de la SOGV.

Entre muchos otros documentos de consenso, el Consenso Venezolano de Menopausia, es un ejemplo a destacar por varias razones. En primer lugar, es realizado en forma conjunta por varias sociedades científicas: Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM), Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO), la Sociedad Venezolana de Mastología (SVM) y, por supuesto, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. En segundo lugar, sus editores no se han conformado con producir un documento estático, sino que, por el contrario, han permanecido en la búsqueda de conocimiento, nueva información que surge continuamente y que hace necesaria la actualización periódica. El primer Consenso Venezolano de Menopausia fue realizado en 2004, actualizado en 2008 y, en el año 2017, sus editores, la Dra. Mariella Bajares de Lilue, la Dra. Rita Pizzi La Veglia y el

Dr. David Martín, iniciaron actividades reuniendo un grupo de médicos especialistas quienes, bajo su dirección, han trabajado con la finalidad de presentar una nueva actualización.

La Dra. Mariella Bajares, es *Magíster Scientiarum* en Ginecología, Profesora Titular en esta área en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV) y Médico Adjunto del Servicio de Ginecología del Centro Médico Docente La Trinidad. La Dra. Rita Pizzi, es Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Adjunto Docente del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica del mismo hospital. El Dr. David Martín, es Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, egresado de la Maternidad Concepción Palacios; forma parte de la Unidad de Menopausia y Osteoporosis de la Clínica Ávila y actualmente es Presidente de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis.

Los tres son médicos exitosos, con innumerables méritos clínicos, académicos y docentes, brillantes trayectorias en sus respectivos campos, de quienes todos los Especialistas en Obstetricia y Ginecología de Venezuela, y muchos fuera de los límites del país, hemos aprendido mucho. En esta oportunidad nos presentan el producto final de la actualización del Consenso Venezolano de Menopausia 2018.

Para la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela es un honor presentarlo en un suplemento especial para el provecho de todos.

## Prefacio

En la actualidad las mujeres transcurren más de un tercio de su vida en la posmenopausia y con el progresivo envejecimiento de la población, la proporción de mujeres en este grupo, se espera continúe aumentando. Por tanto, mejorar las condiciones de salud y calidad de vida en general se ha vuelto cada vez más importante.

El inicio de una terapia hormonal sistémica para la mujer posmenopáusica fue promovido en Estados Unidos por el Dr. Robert A Wilson en su libro *Feminine Forever*, publicado en 1966, quien consideraba a la menopausia como una enfermedad que debía ser tratada de una manera apropiada. “Muchos médicos simplemente se niegan a reconocer la menopausia por lo que es –una enfermedad grave, dolorosa y paralizante-. Cada mujer que vive hoy tiene la opción de permanecer femenina para siempre”.

En esa década, en los Estados Unidos, se utilizaron a gran escala los estrógenos equinos conjugados, pero esta primera ola de entusiasmo disminuyó temporalmente cuando los estudios observacionales indicaron que la administración a largo plazo de estrógenos sin oposición aumentaba el riesgo de cáncer de endometrio.

En las siguientes décadas, la justificación de la TH fue apoyada además por varios estudios observacionales, que indicaban que la TH, además de sus efectos beneficiosos sobre los síntomas de la menopausia, también podría tener un papel en la prevención de la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

La publicación de dos estudios prospectivos aleatorizados en relación a los efectos de la TH (Estudio HERS y Estudio WHI), constituyó el punto

de partida para probar o refutar los supuestos efectos beneficiosos de la administración sistémica de la TH.

Una literatura médica extensa se ha acumulado en torno a la TH. En revistas médico-científicas es frecuente encontrar información relacionada con beneficios, esquemas de administración, riesgos y moléculas novedosas. Específicamente, la última década ha mostrado importantes fluctuaciones en las opiniones sobre los beneficios y riesgos de la terapia hormonal en la posmenopausia. Es así como diferentes sociedades relacionadas con la salud de la mujer en la posmenopausia han publicado y actualizado recomendaciones basadas en evidencia, todo ello nos ha estimulado a realizar una actualización de nuestro consenso publicado en 2008.

La actitud que muchos médicos mantienen ante este campo de la Medicina, ha sido también un estímulo para preparar el trabajo aquí presentado. Por lo general, tendemos a estar poco informados sobre las hormonas y la menopausia. Si hiciéramos una pequeña encuesta entre nuestros colegas, observaríamos que, salvo algunas excepciones, dedicamos poco tiempo a actualizarnos en algo que parece tan sencillo, pero que en el fondo sabemos que no lo es, ya que existen muchos tópicos sobre los cuales debemos discutir, basados en evidencia confiable.

Esas interrogantes se plantearon a los participantes en esta actualización cuyo producto final ofrecemos al lector. Podrá verse que la problemática enfrentada ha sido compleja, que se la ha investigado con una visión multidisciplinaria: porque el tema no es nada sencillo; porque su ámbito se extiende a muchas de las ramas actuales de la buena Medicina; porque para obtener respuestas simples, bien ordenadas,

## PREFACIO

y expresadas de manera sintética, es menester consultar a quien conoce en detalles pequeños cada punto de discusión.

En la elaboración de este manuscrito ha participado un grupo de profesionales pertenecientes a distintas especialidades, instituciones y regiones del país. A todos ellos queremos agradecerles el habernos proporcionado sus conocimientos y experiencia.

Además, la publicación cuenta con el aval de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV) y la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO).

Esperamos que el contenido de esta publicación sirva de orientación para una práctica clínica racional, orientada por los conocimientos básicos y por las mejores investigaciones clínico-epidemiológicas y que la misma sea de ayuda para conseguir el objetivo, el cual no es otro que una atención médica mucho más efectiva de estas mujeres, lo cual se traduce en una mejor condición de salud y, por ende, una mejor calidad de vida.

**Los editores**

## Consideraciones generales

Dra. Rita Pizzi La Veglia,<sup>1</sup> Dra. María Fernanda Parilli.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto docente del Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Caracas (HUC). Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica HUC. <sup>2</sup> Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica HUC.

### CONTENIDO:

#### 1. Aspectos epidemiológicos

#### 2. Definición de términos

#### 3. Manifestaciones clínicas

#### 4. Evaluación de la paciente:

##### 4.1 Historia clínica

##### 4.2 Exámenes complementarios

### 1. Aspectos epidemiológicos

La menopausia es un evento biológico normal que afecta a todas las mujeres, la define la pérdida permanente de la función ovárica por depleción de la reserva ovárica. La unidad reproductiva básica del ovario es el folículo ovárico. Al nacer, se tiene aproximadamente 300 000 folículos ováricos, ya para la edad de 37 años, esa cantidad se reduce a 25 000, y en la menopausia se encuentra una menor cantidad o ninguna en existencia (1).

La edad promedio general, para la menopausia natural o espontánea, que ha sido reportada en un meta análisis reciente de 36 estudios que abarcan 35 países, fue de 48,8 años (IC 95 % 48,3-49,2), con variaciones por región geográfica; los Estados Unidos y Asia tienden a mostrar resultados cerca de esta cifra, en África, América Latina y Medio Oriente la edad de la menopausia es generalmente más baja (medias regionales: 47,2-48,4 años), y mayor en Europa y Australia (50,5-51,2 años) (2).

En Latinoamérica, un estudio de corte transversal involucrando a 15 países de la Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC), describe una edad de menopausia más temprana, 48,6 años, y un rango entre 43,8 y 53,0 años (3).

En Venezuela, se ha calculado en  $48,7 \pm 4,6$  años para el cese espontáneo de la menstruación, y de  $43 \pm 3,2$  años para la menopausia quirúrgica. Según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística), en el país, la

esperanza de vida para el año 2005, fue de 73,18 años, de manera que buena parte de la vida transcurre después de cesar la función ovárica. De hecho, para el año 2007, de una población femenina de 13 690 447, se calcula que 2 304 394 tenían 50 y más años, para 2015, se estimaron 2 409 636 mujeres de 50 y más años, una de cada 6 mujeres será peri o posmenopáusica (4).

Los factores que se encuentran asociados a una menopausia más temprana incluyen la histerectomía, hábito tabáquico, bajo nivel de educación, vivir en zonas de altitudes mayores a 2000 m, ser soltera y aquellos asociados a una menopausia más tardía son la paridad, elevado índice masa corporal (IMC) y el uso de anticonceptivos orales (1).

## 2. Definición de términos

**Menopausia:** Se define como la última menstruación, es un diagnóstico clínico retrospectivo, debido a que esa última menstruación solo se puede determinar luego de 12 meses de amenorrea. Puede ser natural o inducida (radioterapia, quimioterapia, cirugía) (5).

**Perimenopausia:** Es el período que transcurre desde el inicio de las irregularidades menstruales hasta los 12 meses después del último periodo (1).

**Premenopausia:** Período anterior a la última menstruación (3).

**Posmenopausia:** Período que sigue a la última menstruación (3).

**Insuficiencia ovárica primaria (IOP):** Anteriormente conocida como menopausia prematura o precoz. Se define como hipogonadismo primario antes de los 40 años, en una mujer con cariotipo normal y ciclos menstruales previos normales. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de niveles de FSH mayores de 40 UI/l, en dos ocasiones separadas por 4-6 semanas (5).

Etapas del envejecimiento reproductivo según el Taller + 10 (STRAW+10) (5, 6):

La precisión del estadio del envejecimiento

reproductivo es importante desde una perspectiva clínica y de investigación.

La terminología estándar se utiliza para identificar tres grandes etapas del envejecimiento reproductivo: reproductiva, transición menopáusica y posmenopausia, cada una a su vez subdividida en etapas temprana, media (solo en etapa reproductiva) y tardía. En suma, en total hay diez etapas específicas, designadas de -5 a +2. Las etapas se basan principalmente en los cambios de patrones menstruales, siendo el punto esencial la última menstruación. El recuento de folículos antrales, la medición de hormona folículo estimulante (FSH), de la hormona antimülleriana (AMH) y de la inhibina B se incluyen como criterios complementarios.

El STRAW+10 fue patrocinado por el Instituto Nacional de Envejecimiento, la Oficina de Investigación de la Salud de la Mujer, Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva (ASRM), Sociedad Internacional de Menopausia (IMS), y la Sociedad Americana de Endocrinología. Los criterios STRAW+10 fueron el resultado de una reunión de expertos internacionales, en el marco de la Reunión Anual 2011 de la NAMS.

Se aplica a la mayoría de mujeres, exceptuando a aquellas con síndrome ovarios poliquísticos (SOP), IOP, mujeres que han tenido antecedente de una ablación endometrial o la extirpación de un solo ovario y/o histerectomía. En esas mujeres deben utilizarse los criterios de apoyo para determinar la etapa reproductiva (5).

## 3. Manifestaciones clínicas

La transición menopáusica es un período que se caracteriza por la presencia de un conjunto de síntomas que comienzan en una etapa temprana con irregularidad menstrual, síntomas vasomotores (oleadas de calor y sudoración nocturna), cambios del humor y del sueño.

En una etapa intermedia se presenta resequeidad vaginal, dispareunia, disfunción sexual e incontinencia urinaria y, por último, en etapa tardía se presentan enfermedades degenerativas.

Los síntomas pueden variar de una mujer a otra, algunas

se presentan asintomáticas, mientras que en otras hay variación en la intensidad, combinación y duración que, en algunos casos, pueden producir incapacidad, todo esto conlleva a una disminución de la calidad de vida.

#### *Síntomas vasomotores (SVM):*

Estos incluyen: oleadas de calor o bochornos, sudoración nocturna y, con menos frecuencia, los escalofríos. Tienen una prevalencia de 60 % - 80 % en mujeres que experimentan menopausia natural. Estos síntomas no están limitados a etapas tempranas de la menopausia ya que existe un 10 % de las pacientes que persistirán con estos síntomas después de 10 años de posmenopausia. Pueden ser divididos en leves, moderados y severos, según la frecuencia e intensidad de los síntomas. Se debe tener en cuenta otras causas de SVM como enfermedades tiroideas, feocromocitoma, síndrome carcinoide, leucemia, entre otras (5).

#### *Síntomas genitourinarios:*

El término atrofia vulvovaginal (AVV) y vaginitis atrófica fueron ampliamente utilizados hasta hace poco, pero se han considerado como inadecuadas para hacer referencia a la constelación de síntomas y signos asociados con el sistema genitourinario después de la menopausia.

Por tanto, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer (ISSWSH) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) han reconocido la necesidad de una nueva terminología en lugar de los términos atrofia vulvovaginal y vaginitis atrófica; para ello, en 2013, se llevó a cabo una conferencia de consenso sobre terminología. El ISSWSH y NAMS finalmente aprobaron el uso del término “Síndrome Genitourinario de la Menopausia” (SGM) a principios de 2014 (7).

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) (7) se define como un conjunto de síntomas y signos asociados con una disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales que implican cambios en labios mayores/labios menores, clítoris, vestíbulo/introito, vagina, uretra y vejiga.

El síndrome puede incluir, pero no se limita, a los síntomas genitales de sequedad, ardor e irritación. Se

incluyen los síntomas sexuales de falta de lubricación, molestia o dolor, y alteración de la función sexual, así como los síntomas urinarios de urgencia, disuria, e infecciones recurrentes del tracto urinario (ITU). Los síntomas de SGM/AVV pueden tener un efecto negativo en la calidad de vida que se puede extender a las actividades de la vida diaria, el ejercicio, la función sexual, y las relaciones interpersonales.

#### *Trastornos del sueño:*

Las alteraciones del sueño pueden formar parte del proceso de envejecimiento, siendo su aparición durante la premenopausia uno de los predictores más fuertes de los mismos durante la menopausia.

Los trastornos del sueño son una de las preocupaciones más frecuente en las mujeres de mediana edad, habiéndose reportado una incidencia entre 30 % y 60 % en mujeres en la perimenopausia y menopausia temprana (8). Las mujeres en la perimenopausia, posmenopausia y con menopausia quirúrgica tienen una incidencia mayor de trastornos del sueño en relación a las mujeres en la premenopausia (8).

#### *Depresión:*

La depresión es un importante problema de salud pública en todo el mundo y afecta seriamente la salud, la cognición y la calidad de vida. Según estudios epidemiológicos, las mujeres tienen el doble de riesgo de trastorno depresivo mayor en comparación con los hombres (9), lo que sugiere que fluctuaciones hormonales femeninas durante los años reproductivos (premenstrual y posparto) y, posteriormente, en la perimenopausia confieren vulnerabilidad a la depresión y cambios de estado de ánimo. Si la depresión está incluida en los síntomas centrales de la menopausia sigue siendo controversial, la mayoría de los estudios han informado un mayor aumento de síntomas de depresión entre mujeres durante la transición menopáusica en comparación con la premenopáusica o años posmenopáusicos (10).

Clínicamente, es importante tener en cuenta que las mujeres con antecedentes de depresión son las más vulnerables a una reaparición de síntomas depresivos en la transición a la menopausia (10).

*Síntomas osteoarticulares:*

El dolor musculoesquelético es común en la población general y su prevalencia parece aumentar en mujeres en transición a la menopausia. Varios estudios transversales han informado una alta prevalencia de dolores musculares y articulares entre mujeres de mediana edad (entre las edades de 40 y 60 años) (11).

*Modificaciones de la piel:*

Se han detectado receptores de estrógenos en muchos elementos propios de la piel, como los queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, folículos capilares y glándulas sebáceas, de tal manera que la disminución de estrógenos en la menopausia tendrá efectos importantes sobre la salud de la piel. Los estudios han mostrado que después de la menopausia, la piel se adelgaza y pierde elasticidad. El tratamiento con estrógenos mejora la textura de la piel, la capacidad de retención de agua, el contenido de colágeno de la dermis y la elasticidad (5).

*Otras manifestaciones clínicas:*

La caída de estradiol en la menopausia tiene una serie de efectos adversos, entre ellos:

Alteraciones metabólicas:

- Incremento de grasa abdominal central (incluso en mujeres delgadas),
- Resistencia a la insulina y mayor riesgo de diabetes tipo 2.

Alteraciones cardiovasculares:

- Disfunción endotelial (alteración de la integridad vascular),
- Aumento del colesterol (colesterol total y colesterol lipoproteico de baja densidad).

Enfermedad ósea:

- Pérdida ósea acelerada,
- Aumento del riesgo de fractura.

Trastornos neurológicos:

- Alteraciones de la función cognoscitiva

Función sexual:

- Tanto la edad como la disminución de los niveles de hormonas sexuales tienen efectos perjudiciales sobre la función sexual, con un aumento significativo de la sequedad vaginal/dispareunia y una disminución significativa del deseo y respuesta sexual.

## 4. Evaluación inicial de la paciente

### 4.1 Historia clínica

La historia clínica es un elemento crucial en cualquier acto médico, bien realizada es el eje que permite orientar correctamente las actuaciones diagnósticas, la solicitud de exámenes complementarios, así como el establecimiento de las recomendaciones preventivas o terapéuticas oportunas y más eficaces. Permite un mejor conocimiento de la paciente y sus problemas, reduce el gasto en pruebas muchas veces innecesarias y aumenta el acierto en la recomendación a efectuar.

Antecedentes personales: este es el apartado más relevante y al que suele prestarse más atención junto a la anamnesis actual.

Debe interrogarse:

Infancia y adolescencia: bajo peso al nacer, macrosomía fetal, obesidad infantil y puberal, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus diagnosticada, síndrome metabólico.

Adulthood: hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico (SM), dislipidemias, diabetes mellitus (DM), obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP), trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TVP), insuficiencia renal, enfermedad cerebral vascular (embólica, trombótica, hemorrágica), enfermedad vascular periférica, síndrome varicoso severo, flebitis, hiperuricemia, colagenopatías, enfermedades autoinmunes, litiasis vesicular,

hepatopatías, gastropatías, trastornos bipolares, cognitivos, depresión, osteopenia, osteoporosis. Hipertensión arterial asociada al embarazo, diabetes gestacional. Antecedentes oncológicos: cáncer de mama, ovario, endometrio, colon y otros.

Antecedentes ginecológicos:

- Menarquia
- Ciclos menstruales
- Infertilidad
- Anticoncepción
- Uso de inductores de la ovulación
- Fecha de última menstruación (FUM)

Antecedentes obstétricos:

- Número y resultado de gestaciones
- Fetos macrosómicos o de bajo peso
- Diabetes gestacional
- Abortos recurrentes
- Enfermedades hipertensivas del embarazo

Antecedentes quirúrgicos:

- Histerectomía
- Ooforectomía (unilateral o bilateral)
- Esterilización quirúrgica
- Ablación endometrial

Hábitos psicobiológicos:

- Tabáquicos
- Ejercicio físico
- Hábitos nutricionales
- Alcohol, drogas recreacionales o ilícitas
- Medicación
- Sexualidad

Antecedentes familiares: siempre es preciso interrogar sobre antecedentes familiares relevantes, pues a menudo permite identificar el grado de riesgo que tiene la mujer de patologías importantes, entre ellas:

- Enfermedad cardiovascular precoz
- Enfermedades tiroideas
- DM
- Obesidad
- SM
- Enfermedad tromboembólica familiar
- Colagenopatías
- Oncológicas: mama, ovario, colon
- Enfermedad de Alzheimer
- Trastorno bipolar
- Osteoporosis

Examen físico integral: debe incluir,

- Índice de masa corporal (IMC)
- Circunferencia abdominal
- Toma de presión arterial
- Examen de tiroides
- Examen mamario
- Examen ginecológico: evaluar el síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) (tabla 1), examen del cuello uterino, colposcopia y tacto bimanual.

#### 4.2 Exámenes complementarios

1.- Determinaciones hormonales para diagnóstico o la predicción de menopausia (1).

Confirmar de modo analítico, con determinaciones de FSH y estradiol que existe fallo ovárico puede ser útil especialmente en mujeres jóvenes (menores de 45 años) con alteraciones

Tabla 1  
Síntomas y signos del SGM

Síntomas Vaginales	Síntomas urinarios	Signos	
		Genitales externos	Vagina
Dolor vulvar, ardor o prurito Sequedad vaginal Flujo vaginal Dispareunia Manchado o sangrado después del coito	Disuria Aumento de frecuencia urinaria Urgencia miccional Infecciones recurrentes del tracto urinario	Reducción del tamaño de los labios Pérdida de grasa de la almohadilla vulvar Fisuras vulvares Fímosis del clítoris Uretra prominente con eversión o prolapso de la mucosa	Estrechamiento del introito Pérdida de elasticidad Adelgazamiento de la capa epitelial Aspecto pálido o eritematoso Petequias, ulceraciones Cambios en el epitelio escamoso maduro PH alcalino (> 5.0) Infección (secreción amarilla o verdosa)

menstruales, amenorrea, y en mujeres con síntomas vasomotores aparentemente climatéricos sin clara situación clínica que lo corrobore (a veces en la perimenopausia), o en pacientes con síntomas sutiles/fluctuantes, por ejemplo, cambio de humor predominante y pocos síntomas vasomotores.

Una sola determinación normal de FSH y estradiol, no excluye la perimenopausia, ya que los niveles hormonales pueden fluctuar en este momento.

Es necesario realizar las pruebas hormonales para diagnosticar IOP, el diagnóstico requiere FSH elevada en al menos dos ocasiones, con 4 – 6 semanas de diferencia.

Se debe excluir otras causas de amenorrea en mujeres jóvenes:

- Embarazo
- Hiperprolactinemia
- Enfermedad de la tiroides
- Amenorrea hipotalámica (anorexia nerviosa, etc.)

La mayoría de las mujeres no necesitan realizarse pruebas hormonales para diagnosticar la menopausia, en particular:

- Usuaris de DIU con progestágeno in situ: generalmente se puede tratar con estrógeno si están sintomáticas sin ningún análisis de diagnóstico hormonal.
- Ablación endometrial: es apropiado iniciar tratamiento si la mujer es sintomática sin ninguna prueba hormonal, estas pacientes aún necesitan el uso de progestágeno asociado al estrógeno para protección del endometrio.
- Usuaris de anticoncepción hormonal (AH) sistémica: las pruebas hormonales son poco informativas debido a que la función ovárica está suprimida. La forma de determinar el estado menopáusico de una mujer en AH, es la clínica al omitir la anticoncepción.

La determinación de hormona antimülleriana (HAM), parece correlacionar mejor con la predicción de la menopausia, pero no es exacta

respecto al momento de déficit hormonal ovárico definitivo.

2.- Exámenes de Laboratorio (4): hematología completa, glicemia, urea, creatinina, perfil lipídico (colesterol total, cLDL, cHDL, y triglicéridos), calcio y fósforo sérico, transaminasas, proteínas totales, uroanálisis y sangre oculta en heces. Es recomendable determinar los niveles de hormona tiroestimulante (TSH) ultrasensible y anticuerpos antitiroideos.

Si el IMC es mayor de 30 se debe realizar despistaje de DM mediante la prueba de tolerancia glucosada oral (glucemia basal y poscarga 75 g de glucosa a las 2 horas).

Una determinación cuyo valor clínico ha aumentado mucho en los últimos años y se debería incluir de modo sistemático, es la concentración sérica de vitamina D, tanto su déficit (<20 ng/ml), como su insuficiencia (20-30 ng/ml), se relacionan con mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas (12).

3.- Pesquisa de cáncer cervical: la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) y la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP) recomiendan para el cribado de mujeres entre 30 y 65 años, el uso de citología y la determinación de ADN de VPH cada 5 años (preferido) o citología cada 3 años (aceptable) (13). Entre los 50 y los 65 años, las mujeres son todavía altamente susceptibles a la enfermedad y deben estar incluidas en los programas de detección. En mujeres con un adecuado control y pesquisa previa, sin historia de NIC 2 o más en los 20 años anteriores, se debe finalizar la pesquisa a los 65 años, las mujeres que no cumplan con estos criterios deben continuar con algún método de despistaje (14).

4.- Ecosonograma transvaginal: recomendado una vez al año en pacientes asintomáticas, a fin de evaluar el grosor endometrial, y la presencia de tumoraciones de útero u ovarios (4).

5.- Mamografía: la mayoría de las sociedades recomiendan la periodicidad de la pesquisa cada 2 años en mujeres entre los 50 – 65 años y mantener la pesquisa mamográfica mientras el estado de salud de la mujer sea adecuado, con adecuada expectativa de salud y mientras sea candidata a tratamiento. Sin embargo; no existen trabajos que hablen de pesquisa en mujeres mayores de 75 años. (15 - 17). La Sociedad Venezolana de Mastología recomienda que queda a criterio médico empezar la pesquisa a los treinta y cinco (35) o a partir de los cuarenta (40) años; los controles deben ser anuales, y en mujeres de más de 75 años realizarla cada dos años si es su deseo y si tiene comorbilidades leves (18).

6.- Colonoscopia: se recomienda iniciar a los 50 años de edad, con frecuencia cada 5 años en pacientes asintomáticas (4).

7.- Densitometría ósea: está indicada para: (19)

- Diagnóstico de osteoporosis en mujeres peri y posmenopáusicas y de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas. En países desarrollados, con sistemas de salud de cobertura total o casi total de gastos, el estudio está indicado en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de acuerdo con los análisis de costo/beneficio.
- Mujeres con hallazgos radiológicos que sugieran baja densidad ósea u osteoporosis
- Presencia de factores de riesgo para osteoporosis y/o fracturas
- Mujeres con hiperparatiroidismo primario y cualquier otro problema metabólico óseo
- Mujeres que inician o en las que se contemple el uso de tratamiento prolongado con corticoesteroides o de fármacos con conocido efecto deletéreo sobre el hueso
- Pacientes con bajo índice de masa corporal <20 kg/m<sup>2</sup>
- Seguimiento del tratamiento para osteoporosis.

En la figura 1 se puede apreciar un resumen de la evaluación inicial de la paciente.

**MUJER DE 40 AÑOS O MÁS**

**SÍNTOMAS**  
 Sangrado irregular  
 Ansiedad  
 Oledas de calor  
 Sudoración nocturna  
 Infección urinaria recurrente  
 Dispareunia  
 Resequedad vaginal  
 Insomnio  
 Artralgias  
 Disminución de la libido  
 Obesidad central

**ASPECTOS DE CONSIDERACIÓN**  
 Osteoporosis  
 Riesgo cardiovascular  
 Demencia  
 Diabetes mellitus  
 Obesidad

**MANEJO INICIAL DEL PACIENTE**

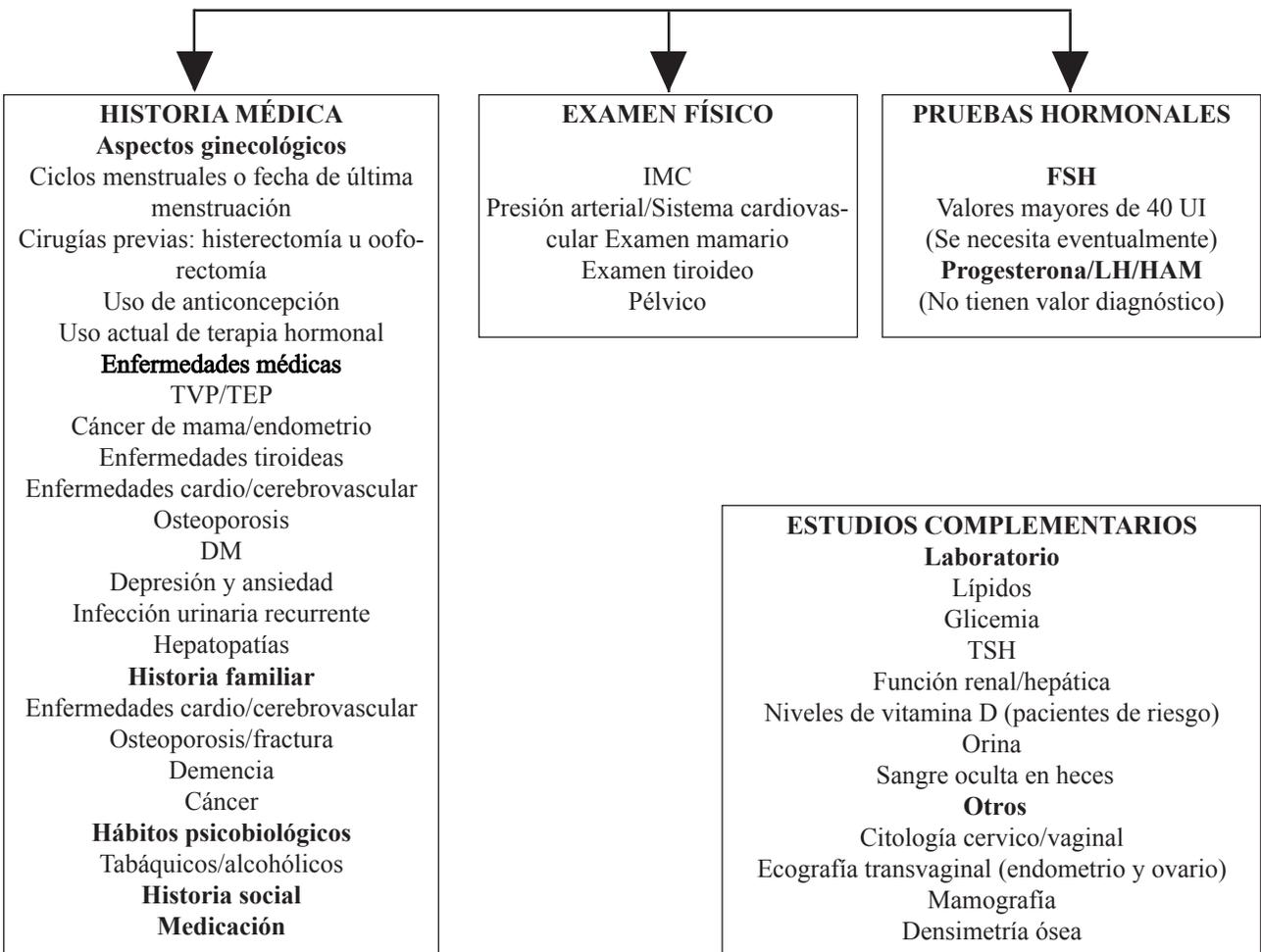


Figura 1. Evaluación de la paciente en la menopausia

**REFERENCIAS**

1. Jane EM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric*. 2014; 17 (5): 564-579.
2. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014; 43 (5): 1542-1562
3. Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006; 13 (4): 706-712.
4. Fernández M, Molina R, Muñoz L, Lilue M. Atención de la mujer. En *Consenso Venezolano de Menopausia: actualización 2008*. Angelino de Blanco MC, Bajares de Lilue M, Pizzi R, editoras. Caracas: Editorial Ateproca; 2008. p.11-22.
5. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2):109-150.
6. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop 1 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012; 97 (4): 843-851.
7. Portman D, Gass M, 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. *Menopause*. 2014; 21 (10): 1063-1068.
8. Freeman E, Sammel M, Gross, MS, Pien G. Poor Sleep in Relation to Natural Menopause: A Population-Based 14-Year Follow-up of Mid-Life Women. *Menopause*. 2015; 22 (7): 719 -726.
9. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 289 (23): 3095-3105
10. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67 (6): 598-607.
11. Blumel 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 (1): 94-100.
12. Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas*. 2015; 80 (3): 329-332.
13. Chan CW, Choi KC, Wong RS, Chow KM, So WK, Leung DY, et al. Examining the Cervical Screening Behaviour of Women Aged 50 or above and Its Predicting Factors: A Population-Based Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (12): E1195. doi:10.3390/ijerph13121195
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingan S, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137 (4): 516 - 542.
15. American Cancer Society [En línea]. Georgia: American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer; 2013. [Acceso octubre 5, 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer>.
16. American College of Radiology [En línea]. Virginia: ACR Practice Guideline for the Performance of Screening and Diagnostic Mammography. Revisión 2013. Resolución 11. [Acceso octubre 5, 2013]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Screen-Diag-Mammo.pdf>
17. Breast cancer Screening in older women. American Geriatric Society Clinical Practice Committee. *J Am Geriatric Soc*. 2000; 48 (7): 842-844.
18. Peña J, Pérez J, Jahon J, Muñoz J, Undreiner E, Bianchi G, et al. Consenso de detección temprana de cáncer de mama. *Pesquisa oportunista. Pesquisa en cáncer de mama. Rev Venez Oncol*. 2017; 29 (2): 141-159
19. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract*. 2016; 22 (Suppl 4): 1-42.

## Pautas para el tratamiento

Dra. Mariella Bajares de Lilue,<sup>1</sup> Dra. Rita Pizzi La Veglia.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Magíster Scientiarum en Ginecología. Profesora Titular de Ginecología, Facultad de Medicina de la UCV. Adjunto del Servicio de Ginecología Centro Médico Docente La Trinidad.* <sup>2</sup> *Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto docente del Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Caracas (HUC). Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica HUC.*

### CONTENIDO:

1. Terminología de la terapéutica
2. Indicaciones
3. Tipos de hormonas: estrógenos y progestágenos
4. Contraindicaciones
5. Tendencias actuales
6. Otras terapias
7. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM)

Los cambios frecuentes en relación a las pautas de la terapia hormonal en la menopausia representan un reto o desafío para los que se encargan del cuidado de la salud de la mujer menopáusica.

Después de más de una década de temores e incertidumbres en relación a la terapia hormonal en la menopausia, en la actualidad se tiene claridad en relación al balance de riesgos y beneficios de la terapia hormonal sistémica.

### 1. Terminología de la terapéutica

- THM: el término terapia hormonal de la menopausia (THM) ha sido utilizado por la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) para referirse a tratamientos que incluyan estrógenos, progestágenos y tratamientos combinados (1).
- TH: terapia hormonal (incluye terapia estrogénica sola o estrógenos + progestágeno combinados), recomendada por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (2).
- TE: terapia estrogénica.
- TEP: terapia combinada estrógeno + progestágeno.
- TEP-CC: terapia continua, combinada, de estrógeno asociado a un progestágeno (administración diaria de estrógeno y progestágeno)
- TEP-CS: terapia de estrógeno asociado a un

progestágeno (estrógeno diario y progestágeno secuencial).

- Progestágenos: incluye tanto la progesterona natural como las sintéticas (progestinas).

## 2. Indicaciones

En la actualidad, las mujeres transcurren más de un tercio de su vida en la posmenopausia y con el progresivo envejecimiento de la población, la proporción de mujeres en este grupo, se espera continúe aumentando. Por tanto, mejorar las condiciones de salud y calidad de vida en general, se ha vuelto cada vez más importante (3).

La disminución de los niveles de estrógenos asociados con la menopausia puede resultar en síntomas molestos. Se ha demostrado que el uso de hormonas mejora los síntomas vasomotores, la atrofia vulvovaginal, los trastornos del sueño y del estado anímico. De igual manera, algunas enfermedades crónicas por déficit estrogénico podrían prevenirse con el uso de THM.

La última década ha mostrado importantes fluctuaciones en las opiniones sobre los beneficios y riesgos de la THM. Es así como diferentes sociedades relacionadas con la salud de la mujer en la posmenopausia han publicado y actualizado recomendaciones basadas en evidencia, con la intención de fomentar una mejor atención de todas las mujeres en esta etapa de la vida (3).

Las indicaciones de la TH serán, por tanto, individuales y deberá tomarse en cuenta: la sintomatología y su intensidad, factores de riesgo, historia personal y familiar, efectos beneficiosos de la misma, efectos adversos, así como los deseos de la paciente (3).

Indicaciones de la terapia hormonal: recomendaciones actuales de sociedades científicas:

1.- La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) (1) publica, en 2016, sus recomendaciones sobre la salud de la mujer de mediana edad y la terapia hormonal de la menopausia. Entre algunos de sus principios fundamentales propone que:

- La THM sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores (SVM) y la atrofia urogenital.
- Otras molestias vinculadas a la menopausia, tales como dolores articulares y musculares, variaciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño y disfunción sexual (incluyendo la disminución de la libido) pueden mejorar con la THM, lo cual redundará en una mejor calidad de vida.
- La administración de THM de manera individualizada (incluyendo preparaciones androgénicas cuando fuese apropiado) puede mejorar la sexualidad y la calidad de vida en general.
- La opción de usar THM debe ser parte de una estrategia general, que incluya recomendaciones sobre el estilo de vida: dieta, ejercicio, cese del tabaquismo, consumo limitado de alcohol, a fin de mantener la salud de la mujer durante la peri y posmenopausia.
- La THM debe ser individualizada y confeccionada de acuerdo a los síntomas y a las necesidades de prevención, los antecedentes personales y familiares, el resultado de los estudios pertinentes, las preferencias y expectativas de la mujer.
- Los riesgos y beneficios de la THM difieren para las mujeres durante la transición menopáusica y menopausia temprana en comparación con aquellas de mayor edad.
- La THM incluye una amplia gama de productos hormonales y vías de administración, con diferentes riesgos y beneficios potenciales. Por tanto, el término ‘efecto de clase’ es confuso e inapropiado. Sin embargo, la información es limitada en relación con las diferencias de riesgos y beneficios entre los diferentes productos.
- Las mujeres que presentan la menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad y, particularmente, antes de los 40 años, tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, y pueden tener mayor riesgo de alteraciones afectivas y demencia. La THM puede reducir los síntomas y preservar la densidad mineral

ósea, y se aconseja su uso al menos hasta la edad promedio de la menopausia.

- El asesoramiento debe incluir información sobre los beneficios y riesgos de la THM en términos claros y comprensibles; por ejemplo, con números absolutos además de los cambios porcentuales en comparación a la basal, expresados como riesgos relativos (RR). Así, la mujer y el médico pueden tomar decisiones bien informadas sobre la THM. La información escrita sobre los riesgos y beneficios puede ser útil como ayuda en la toma de decisiones.
- La THM no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso; por ejemplo, síntomas significativos o efectos físicos de la deficiencia estrogénica
- Las mujeres que reciben THM deben tener al menos una consulta anual que incluya la exploración clínica, actualización de los antecedentes médicos personales y familiares, pruebas pertinentes de laboratorio e imagenológicas, discutir sobre el estilo de vida y sobre las estrategias para la prevención de las enfermedades crónicas.
- No existen motivos para poner limitaciones obligatorias sobre la duración de la THM. Los datos del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y otros estudios apoyan el uso seguro al menos durante 5 años en mujeres saludables que inician el tratamiento antes de los 60 años.
- La continuación o no del tratamiento debe decidirse a discreción de una paciente bien informada y su profesional de salud, dependiendo de los motivos específicos y de la estimación objetiva de los beneficios y riesgos individuales en curso.
- La dosificación debería basarse en la menor dosis efectiva.
- Las dosis bajas de THM, en comparación con las habituales, pueden reducir los síntomas y mantener la calidad de vida de muchas mujeres. Sin embargo, se necesitan datos a largo plazo referente a estas dosis menores en relación con los riesgos de fracturas o de cáncer y su repercusión cardiovascular.

2.- La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (2), publica en 2017 su Posición de Consenso en Terapia Hormonal. Las recomendaciones se realizan y clasifican de acuerdo con estas categorías:

Nivel I: basado en evidencia científica buena y consistente.

Nivel II: basado en evidencia científica limitada o inconsistente.

Nivel III: basado principalmente en consensos y opiniones de expertos.

- La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para síntomas vasomotores y el síndrome genitourinario de la menopausia, además se ha demostrado que previene la pérdida ósea y las fracturas. (Nivel I).
- Es más probable que los beneficios superen los riesgos en aquellas mujeres sintomáticas que inician la TH cuando tienen menos de 60 años o que están dentro de los 10 años del inicio de la menopausia. (Nivel I).
- La terapia hormonal debe ser individualizada, teniendo en cuenta la (s) indicación (es) o metas de tratamiento basadas en la evidencia, la edad y/o el tiempo de inicio de la menopausia, riesgos y preferencias personales de la mujer y su estado de salud. La indicación debe basarse en el equilibrio de los posibles beneficios y riesgos de las terapias u opciones con hormonas versus terapias no hormonales. (Nivel III).
- Los riesgos de TH en el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y otros estudios difieren en general para TE y TEP, con un perfil de seguridad más favorable para TE. (Nivel II).
- Los profesionales deben usar un tipo apropiado de TH, dosis, formulación, vía de administración y duración de uso, para cumplir los objetivos del tratamiento, con una reevaluación periódica de los cambios en la salud de la mujer, beneficios esperados, riesgos y objetivos del tratamiento a lo largo del tiempo. (Nivel III).

- La evaluación del riesgo de cánceres sensibles al estrógeno, pérdida ósea, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso (TEV) es necesaria cuando se asesora a mujeres menopáusicas. (Nivel III).
- La toma de decisiones sobre la TH debe incorporarse en una discusión más amplia que incluya modificaciones en el estilo de vida, a fin de controlar los síntomas y los riesgos de las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento. (Nivel III).
- La terapia hormonal no debe ser indicada para la prevención de enfermedades crónicas. (Nivel I).

La NAMS (2), además menciona las indicaciones aprobadas por la Federación de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA):

- Síntomas vasomotores: la terapia hormonal ha demostrado ser eficaz en estudios aleatorizados, doble ciego, para aliviar los sofocos y ha sido aprobada como terapia de primera línea para el alivio de los síntomas de la menopausia en candidatas apropiadas. (Nivel I).
- Prevención de la pérdida ósea: la terapia hormonal ha demostrado en estudios aleatorizados, doble ciego prevenir la pérdida ósea, y en el WHI, reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. (Nivel I).
- Hipostrogenismo prematuro: la terapia hormonal está aprobada para mujeres con hipogonadismo, insuficiencia ovárica primaria o menopausia prematura quirúrgica, sin contraindicaciones, con beneficios a la salud para los síntomas de la menopausia, prevención de la pérdida ósea, cognición y estado anímico; y en estudios observacionales en enfermedad cardíaca. (Nivel II).
- Síntomas genitourinarios: la terapia hormonal ha demostrado de forma efectiva restaurar la anatomía del tracto genitourinario, incrementar las células superficiales vaginales, reducir el pH vaginal y tratar los síntomas de atrofia vulvovaginal. (Nivel I).

### 3. Estrógenos y progestágenos

#### Estrógenos.

Formulación:

En relación a los tipos, los estrógenos se dividen en naturales o sintéticos. Los naturales incluyen estradiol (micronizado y valerato de estradiol), estrona, estriol y los estrógenos conjugados. No hay recomendaciones para uso de los estrógenos sintéticos (etinilestradiol) como terapia durante el climaterio (4).

Los estrógenos más comúnmente prescritos son: estrógenos equinos conjugados (EEC) y 17 $\beta$ -estradiol micronizado. El estrógeno equino conjugado, utilizado en el WHI, se aísla de la orina de yeguas preñadas y está compuesto por sulfato de estrona (más débil que el estradiol) y mezclas de más de 10 componentes menores de diferentes formas activas de estrógenos (agonistas de estrógenos débiles). Los estrógenos equinos conjugados y el estradiol se metabolizan rápidamente en estrógenos más débiles como la estrona. Por tanto, puede haber diferencias en los tipos de concentraciones de estrógenos o interacciones con receptores estrogénicos (RE) en diferentes tejidos diana (4).

Los metanálisis de los estudios de estrógenos aprobados por la FDA no reportaron evidencia de una diferencia significativa en la efectividad entre el estradiol y EEC en el tratamiento de síntomas vasomotores (2). Los hallazgos con respecto a los eventos adversos fueron inconsistentes, a pesar de una mayor producción de proteína hepática con EEC (2). Sin embargo, hubo diferencias en los resultados cognitivos entre los tipos de estrógeno y el sistema serotoninérgico cerebral, el estradiol proporcionó efectos ansiolíticos y antidepresivos más sólidos (5).

Dosis:

El objetivo terapéutico debería ser utilizar la dosis efectiva más apropiada, a menudo la más baja de TE sistémica, compatible con los objetivos del tratamiento (2).

Las dosis más bajas utilizadas en TH son: (6)

- Estrógenos equinos conjugados: 0,3 - 0,45 mg
- Estradiol oral: 0,25 -0,5 - 1,0 mg.
- Estradiol transdérmico: 14 µg -37,5 µg.
- Estradiol en gel: 50 -75 µg.

Vías de administración:

Los estrógenos sistémicos se pueden prescribir como medicamentos orales, transdérmicos (parches, *sprays* y geles) o como anillos vaginales (2).

El estrógeno vaginal está disponible en forma de crema, tableta, óvulos, anillo y en algunos países, como pesario (2).

Las vías de administración no orales (transdérmica y vaginal) pueden ofrecer ventajas potenciales pues las rutas no orales evitan el efecto de primer paso hepático, sin embargo, no existen estudios aleatorizados controlados (EAC) para validar esto (2).

Se recomienda la vía parenteral, en especial transdérmica, en casos de: várices, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, litiasis vesicular, antecedentes de enfermedad

tromboembólica, fumadoras, obesidad, enfermedad de Gilbert y migraña (7).

Cuando la indicación de la terapia hormonal es exclusivamente para el alivio de los síntomas vulvares y atrofia genital, se recomienda la vía vaginal (7).

En la tabla 1 se resumen las diferentes dosis y vías de administración de los estrógenos usados en THM

### Progestágenos

Formulación:

Los progestágenos o progestinas son compuestos que exhiben actividad progestacional e incluyen a la progesterona y una serie de compuestos sintéticos (8).

La indicación primaria relacionada con la menopausia para el uso de progestágeno es prevenir el crecimiento endometrial y el mayor riesgo de cáncer de endometrio durante el uso de TE (2, 8).

Las progestinas comúnmente usadas incluyen acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona y progesterona natural. Las mujeres con útero que usen TE sistémica deben recibir progestágeno a menos que estén utilizando EEC combinado con bazedoxifeno (2).

Tabla 1  
Estrógenos: formulaciones, vías de administración y dosis.

	Dosis baja	Dosis estándar
ORALES		
Estrógenos equinos conjugados	0,30-0,45 mg	0,625 mg
17 β estradiol micronizado	0,25-1 mg	2 mg
Valerato de estradiol	1 mg	2 mg
Estrógenos conjugados sintéticos	0,3-0,45 mg	0,625 mg
TRANSDÉRMICOS		
17 β estradiol transdérmico (parches)	25-37,5 µg	50 µg
17 β estradiol transdérmico (gel)	1 pulsación (75 µg)	2 pulsaciones 150 µg 3 pulsaciones 225 µg

CAPITULO 2. PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO

Dosis:

La dosis de progestágeno, la potencia y la duración del uso, son importantes para garantizar la protección endometrial. Cuando el progestágeno adecuado se combina con el estrógeno, el riesgo de neoplasia endometrial no es mayor que en las mujeres no tratadas (2, 8).

Para la protección endometrial todas las progestinas han demostrado ser igualmente efectivas si son utilizadas en las dosis y por el tiempo adecuado, como mínimo por 12 días al mes (2, 8).

Vías de administración:

Los progestágenos están disponibles en forma de medicamentos orales, parches combinados con estrógenos, sistemas intrauterinos, inyectables y vaginales (gel o tabletas) (7).

En las tablas 2 y 3 se resumen las diferentes dosis y vías de administración de los progestágenos y combinaciones de estrógenos y progestágenos usados en THM.

Tabla 2  
Progestágenos: formulaciones, vías de administración y dosis.

FÁRMACO	Vía de administración	Dosis cíclica (12-14 días)	Dosis continua
Progesterona natural micronizada	Oral Vaginal	200 mg	100 mg
DidrogesteronOral	10 mg	5 mg	
Acetato de medroxiprogesterona	Oral	5 mg	2,5 mg
Acetato de medroxiprogesterona	Intramuscular (mensual, trimestral)	50 mg	150 mg
SIU-levonorgestrel	Intrauterino (5 años)	-	20 µg/24h 15 µg/24h

Tabla 3  
Estrógenos más progestágenos: formulaciones, vías de administración y dosis.

FÁRMACO	Vía de administración	Dosis cíclica (12-14 días)
EEC + AMP	Oral C-C	0,625mg/2,5mg
	Oral C-C	0,625mg/5mg
	Oral C-S	0,625mg/5mg
Valerato E2 + NETA	Oral C-C	2 mg + 1 mg
Valerato E2 + ciproterona	Oral C-S	2 mg + 1 mg
17 β E2 + drospironona	Oral C-S	1 / 2 mg
Valerato E2 + GSD	Oral C-S	1 mg/250 µg

#### 4. Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la THM incluyen: sangrado vaginal inexplicado, hepatopatía activa severa, cáncer de mama, cáncer de endometrio sensible a estrógenos, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, demencia, antecedentes personales o alto riesgo hereditario de enfermedad tromboembólica, trombofilias, porfiria cutánea tarda, hipertensión arterial no controlada y migraña con aura (7, 9).

Se recomienda el uso de TH bajo estricta vigilancia médica en: historia familiar de cáncer de mama en primer grado, hipertensión arterial, várices grado III y IV, colecistopatía calculosa; hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dL, epilepsia, hábito tabáquico, pancreatitis crónica, migraña sin aura, meningioma benigno, hemangiomas hepáticos, lupus eritematoso sistémico (7, 9).

#### 5. Tendencias actuales

En mujeres con insuficiencia ovárica primaria o menopausia natural o inducida temprana, o que han tenido menopausia quirúrgica antes de los 45 años y, particularmente, antes de los 40 años, y que son candidatas apropiadas para TH, el inicio temprano de la misma y su uso continuo al menos hasta la edad media de la menopausia (aproximadamente 52 años) es recomendado. Esto se basa en la evidencia observacional de la posible prevención de los riesgos relacionados con la pérdida temprana de la acción estrogénica en enfermedad coronaria, osteoporosis, trastornos afectivos, disfunción sexual, síndrome genitourinario y función cognitiva disminuida (1, 2).

Para mujeres menores de 60 años o que están dentro de los 10 años del inicio de la menopausia y no tienen contraindicaciones, la relación beneficio-riesgo es más favorable para el tratamiento de síntomas vasomotores y para aquellas con riesgo elevado de pérdida ósea o fractura. Para aquellas mujeres que inician la TH más allá de 10 - 20 años del inicio de su menopausia o tienen 60 o más años, la relación beneficio-riesgo parece menos favorable debido a los mayores riesgos absolutos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso y demencia (1, 2).

Dosis menores que las estándar tanto de estrógenos solos como de estrógenos asociados a progestágenos, han demostrado en múltiples publicaciones, ser tan eficaces en el alivio de síntomas vasomotores, atrofia urogenital y preservación de la masa ósea, como las anteriores (1,2).

En las pacientes con útero, como ya fue mencionado, la indicación del uso del progestágeno es la protección endometrial, por el riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos solos, tanto en casos de dosis estándar como de baja dosis. La progesterona micronizada se considera la alternativa más segura (11).

El uso de TE transdérmica en comparación con preparaciones orales puede tener menos riesgo trombótico y tal vez de apoplejía y enfermedad coronaria (11).

Duración de la TH (1, 2, 12)

- El uso continuo de TH sistémica por mujeres sanas que iniciaron la terapia dentro de los 10 años de la menopausia y sin nuevos riesgos de salud, probablemente tenga un perfil de seguridad más favorable que el de las mujeres que inician la TH cuando tienen más de 65 años, aunque los datos disponibles a largo plazo son limitados.
- No es necesario suspender rutinariamente la terapia hormonal en mujeres mayores de 60 o 65 años y se puede considerar su continuación más allá de los 65 años para síntomas vasomotores persistentes, problemas de calidad de vida o prevención de osteoporosis después de una evaluación adecuada y asesoramiento de beneficios y riesgos. Se debe considerar la reevaluación anual, que incluya la revisión de las comorbilidades y cambiar a rutas transdérmicas de baja dosis, potencialmente más segura.
- Estrógenos vaginales u otras terapias no estrogénicas se pueden usar a cualquier edad para la prevención o el tratamiento de síndrome genitourinario de la menopausia.

## 6. Otras terapias

### Tibolona (7)

Es una molécula de acciones variadas según el contexto tisular, reguladora de la actividad estrogénica específica de tejido (STEAR). Se trata de una prodroga que, de acuerdo con la presencia de ciertas enzimas que participan en su metabolismo, puede ser transformada en sustancias estrogénicas, progestágenas y androgénicas.

Se emplea en la posmenopausia, como terapia del síndrome vasomotor, y en los estados de disminución de la libido. Sus efectos biológicos hacen que sea considerada como una terapia hormonal continua combinada. Existe controversia con respecto a sus acciones en mama y endometrio.

En la mayoría de las pacientes después de 3 meses de tratamiento, hay atrofia endometrial; en cuanto a la glándula mamaria la mayoría opina que más bien pudiera ser una terapia protectora.

Es un medicamento de uso amplio en Europa, pero aún no ha sido aprobado por la FDA de Estados Unidos.

Terapia con andrógenos para las mujeres peri y posmenopáusicas

Testosterona sistémica:

Los niveles de andrógenos declinan con la edad, sin cambios significativos asociados con la menopausia natural. Existe fuerte evidencia de que los andrógenos influyen sobre la función sexual femenina y que la terapia con testosterona puede ser útil para mujeres que han experimentado pérdida del deseo sexual y/o la excitación. Antes de considerar la terapia con testosterona, la mujer debe ser evaluada exhaustivamente en relación a otras causas de su disfunción sexual las cuáles deben ser abordadas (1). La terapia con testosterona 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 (1).

La terapia con testosterona ha demostrado que tiene

efectos favorables sobre la salud ósea, los estudios observacionales sugieren que niveles más altos de testosterona se asocian con un menor riesgo de fractura. Los datos de EAC sobre fracturas son insuficientes.

La testosterona no está indicada para la prevención o tratamiento de la osteoporosis (1).

La testosterona ha demostrado ser un vasodilatador en mujeres posmenopáusicas y un EAC pequeño sobre terapia con testosterona en mujeres con insuficiencia cardíaca congestiva demostró efectos cardiovasculares favorables. La terapia con testosterona no debe utilizarse para prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular en la mujer (13, 14).

Los EAC indican un discreto efecto favorable de la testosterona transdérmica sobre el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas. Estos datos justifican la necesidad de mayor investigación en este campo y no apoyan el uso de testosterona para la prevención del deterioro cognitivo (15, 16).

Testosterona intravaginal para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal:

La testosterona intravaginal, administrada sola o con estrógeno vaginal, ha demostrado que mejora la dispareunia, el deseo sexual, la lubricación y la satisfacción en comparación con el placebo. Se han comunicado efectos beneficiosos con la administración tres veces por semana. Estos estudios son prometedores; no obstante, se requieren estudios más grandes antes de poder recomendar la testosterona por vía intravaginal en la práctica clínica (17, 18).

Terapia sistémica con dehidroepiandrosterona (DHEA):

Los EAC no han demostrado beneficios con el tratamiento sistémico con DHEA sobre el placebo en términos de mejoría de la función sexual, el bienestar o la salud metabólica en mujeres postmenopáusicas (19). La DHEA oral ha demostrado tener un beneficio marginal sobre la salud en cuanto a la calidad de vida y depresión en mujeres con insuficiencia suprarrenal, pero no sobre la función sexual (20).

DHEA intravaginal:

La aplicación diaria de DHEA ha demostrado efectos favorables sobre la dispareunia y la atrofia vulvovaginal sintomática (21).

Agonista-antagonistas del receptor de estrógeno (ERAA), previamente llamado moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) (22):

Un tratamiento ideal para la menopausia debe aliviar los síntomas vasomotores, el síndrome genitourinario de la menopausia y aumentar la densidad mineral ósea sin causar sensibilidad mamaria, sangrado vaginal o proliferación endometrial.

Los “estrógenos del diseñador” o ERAA (22) tienen efectos positivos específicos en el hueso, corazón y cerebro con efectos neutros o antagonistas sobre receptores del estrógeno en otros tejidos, como glándula mamaria y endometrio. Aunque no completamente libre de efectos adversos, estos agentes se han desarrollado con el objetivo de minimizar los más comunes relacionados con el estrógeno y la progestina.

Varios ERAA están actualmente aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para varias indicaciones, cada una teniendo un perfil único.

- Tamoxifeno: aprobado para tratar cáncer de mama, así como para prevenir el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas en riesgo, también puede tener efectos beneficiosos sobre los huesos y sobre los factores de riesgo cardiovascular, pero estos usos no están aprobados. La candidata ideal para el tamoxifeno es una mujer con cáncer de mama, que es receptor de estrógeno positivo y que tiene un historial de osteopenia u osteoporosis y sin factores de riesgo para tromboembolismo venoso.
- Raloxifeno: un ERAA de segunda generación, fue aprobado por primera vez para prevenir y tratar la osteoporosis y más tarde para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo, receptor de

estrógeno positivo, en mujeres posmenopáusicas. Candidatas ideales para raloxifeno son mujeres posmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis y un mayor riesgo de cáncer de mama que tienen mínimos o ningún síntoma vasomotor o síndrome genitourinario de la menopausia.

- Ospemifene: aunque este fármaco no tiene la estructura del estrógeno, actúa como un estrógeno agonista específicamente en la mucosa vaginal y un antagonista en otros tejidos. El ospemifeno 60 mg por vía oral, con alimentos, está aprobado por la FDA para tratar el síndrome genitourinario de la menopausia.

Estrógenos conjugados combinados con bazedoxifeno:

Un medicamento que consiste en la combinación de estrógenos equinos conjugado 0,45 mg más bazedoxifeno 20 mg, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados a la menopausia y para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres que tienen útero. Candidatas ideales para estrógenos equinos conjugados más bazedoxifeno son mujeres posmenopáusicas que tienen útero, que presentan síntomas vasomotores moderados a severos y síndrome genitourinario de la menopausia, que no puede tolerar los efectos secundarios de la TH como sangrado, sensibilidad en las mamas, o bien aquellas que prefieran usar un estrógeno, pero sin una progestina. También es ideal para mujeres con mayor riesgo de osteoporosis.

Terapia con hormonas bio idénticas (1, 2).

El término ‘bio idéntico’ significa que tiene la misma estructura molecular que una sustancia producida en el cuerpo. Por tanto, el estradiol y la progesterona, utilizados en los productos fabricados por las compañías farmacéuticas y que han sido sometidos a un riguroso escrutinio por las autoridades reguladoras, son formas bio idénticas de la THM.

Los tratamientos con hormonas bio idénticas (THB) se refirieren a un concepto mal definido, frecuentemente usado como una herramienta de *marketing* para

describir preparaciones de compuestos hormonales que contienen mezclas de varias hormonas, incluyendo estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona y DHEA; generalmente preparados en farmacias, pero que no están sometidos a las rigurosas normas de fabricación, control de calidad y supervisión regulatoria como los productos farmacéuticos registrados.

Las hormonas bio idénticas no son 'naturales'. Se sintetizan en laboratorios a partir de precursores de plantas, de la misma manera que se preparan los productos hormonales. La propaganda y los anuncios publicitarios realizados sobre la seguridad y eficacia de los compuestos de THB no están validados por evidencias médicas.

El cáncer de endometrio ha sido asociado con THB que contiene estrógenos. La progesterona usada en estas preparaciones puede ser insuficiente para inhibir el estímulo endometrial inducido por el estrógeno.

Los compuestos hormonales de la THB no ofrecen ventajas sobre productos similares regulados y carecen de la protección a la paciente otorgada por una estricta regulación y supervisión. Todas las corrientes científicas, organismos clínicos y reguladores de la salud de la mujer han desaconsejado el uso de estos productos.

La prescripción de estos productos está en riesgo a futuras demandas médico legal.

## 7. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia

Tratamiento de los síntomas urinarios

Incontinencia urinaria.

La incontinencia urinaria es uno de los trastornos genitourinarios más limitante para la mujer posmenopáusica. El papel de la estrogenoterapia en esta entidad ha sido controversial.

En este sentido, algunos estudios no aleatorios han

señalado que el tratamiento con estrógenos mejora la incontinencia urinaria de esfuerzo en alrededor de 50 % de las pacientes, debido a un efecto directo sobre la mucosa uretral (23).

En relación a la incontinencia de urgencia, ha sido señalado que esta mejora con el uso de estrógenos. Sin embargo, en el estudio *The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) se demostró un empeoramiento de la incontinencia tanto de esfuerzo como de urgencia (24). También el estudio de las enfermeras reportó un pequeño incremento de la incontinencia en usuarias de hormonas en relación a las no usuarias (25).

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) (26), en relación a la incontinencia urinaria, mostró que el uso de estrógenos solos (EEC) o combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) por vía oral incrementan el riesgo de incontinencia urinaria de esfuerzo, y concluyen que los estrógenos con o sin progestágenos por vía oral no deben ser prescritos para la prevención o tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo, debiendo resaltarse que el grupo etario fue mayor de 60 años en 66 % de las pacientes.

De allí que el impacto del tratamiento estrogénico oral en la incontinencia urinaria en la mujer posmenopáusica permanece confuso y sin resolver.

Un reciente metaanálisis realizado por el grupo Cochrane (27), evaluó los efectos de la terapia con estrógenos sobre el tracto urinario inferior, basado en 33 estudios, que incluyeron 19 313 mujeres con incontinencia de las cuales 9417 recibieron terapia con estrógeno (1262 de ellas en estudios con TE de administración local). La administración sistémica de estrógeno sintético solo o con EEC resultó en empeoramiento de la incontinencia, en comparación con el grupo placebo (RR 1,32; IC de 95 % 1,17–1,48); aunque los resultados están fuertemente influidos por el tamaño del estudio WHI. Cuando se consideró la terapia combinada, hubo un efecto similar de empeoramiento de la incontinencia en comparación con el grupo placebo (RR 1,11; IC de 95 % 1,04–1,18). Algunos indicios sugieren que el uso de terapia con estrógenos locales puede mejorar la incontinencia (RR

0,74; IC de 95 % 0,64–0,86) y en general hubo una menor frecuencia y urgencia miccional.

Vejiga hiperactiva.

Los cambios de estilo de vida y el reentrenamiento vesical han demostrado ser efectivos para los síntomas de hiperactividad vesical (1).

En una revisión de diez estudios aleatorizados placebo - control, se reportó que el estrógeno sistémico no fue superior al placebo cuando se consideran los síntomas de urgencia, frecuencia o nicturia, a pesar de que la administración de estrógeno vaginal fue superior al placebo para los síntomas de urgencia (28). También hay resultados que sugieren que la terapia combinada con una droga antimuscarínica puede ser beneficiosa (29) y las guías actuales de Consultor Internacional de la Incontinencia también señalan que la terapia local con estrógenos puede ser beneficiosa (30).

Una disminución de riesgo de infecciones recurrentes del tracto urinario ha sido reportada en EAC con el uso de estrógeno vaginal pero no con TH sistémica (31).

Tratamiento de la atrofia vulvovaginal

La terapia con estrógenos es la más efectiva para mejorar los síntomas vulvovaginales del SGM (2).

Las preparaciones de estrógenos vaginales en dosis bajas son efectivas y seguras para el manejo de la atrofia vulvovaginal (AVV) e incluyen cremas, tabletas, óvulos y anillos que contienen estradiol, estriol, EEC, disponible en dosis con absorción sistémica mínima (2).

Debido al riesgo potencial de pequeños aumentos en la circulación de estrógenos, la decisión de usar bajas dosis de TE vaginal en mujeres con cáncer de mama debe hacerse junto con su oncólogo (2).

El progestágeno generalmente no está indicado cuando la TE es administrada por vía vaginal, aunque datos de ensayos clínicos sobre seguridad endometrial no superan el año de seguimiento (2).

Las terapias estrogénicas locales disponibles y las dosis recomendadas son (7):

I.- Estrógenos equinos conjugados (EEC) en la formulación de crema vaginal (0,625mg/g) Premarin®

Dosis inicial: 1 - 2 g/día/3 semanas.

Dosis de mantenimiento: 2 a 3 aplicaciones por semana.

Su uso prolongado requiere vigilancia endometrial.

II.- Estriol (Ovestin®, Orthogynest®)

1-. Estriol (crema vaginal 1 mg/g)

Dosis inicial: 1 aplicación/día/2 a 3 semanas

Dosis mantenimiento: 1 aplicación 2 veces por semana

2-. Estriol (óvulos vaginales 0,5 mg)

Dosis inicial: 1 óvulo/día/2 a 3 semanas

Dosis mantenimiento: 1 óvulo 2 veces por semana

3-. Estriol micronizado (óvulos vaginales 3,5 mg)

Dosis inicial: 1 óvulo/2 veces por semana/2 semanas

Dosis mantenimiento: 1 óvulo por semana

III.- Estradiol tableta vaginal 10 µg (Vagifem®):

Dosis inicial 1 tableta diaria /2 semanas

Dosis mantenimiento: 1 tableta 2 veces/semana

Uso de otras terapias: testosterona intravaginal, administrada sola o con estrógeno vaginal ha demostrado que mejora la dispareunia, el deseo sexual, la lubricación y la satisfacción, en comparación con el placebo (17, 18); la DHEA intravaginal ha demostrado efectos favorables sobre la dispareunia y la atrofia vulvovaginal sintomática (20). El ospemifeno está aprobado por

la FDA para tratar el síndrome genitourinario de la menopausia (22).

Los humectantes vaginales rehidratan la mucosa vaginal y tienen efectos que duran de 2 a 3 días, mientras que los lubricantes tienen efectos rápidos a corto plazo y, como tales, pueden usarse para aliviar los síntomas que son principalmente preocupantes en relación con la actividad sexual. Sin embargo, pueden surgir efectos potencialmente negativos por el uso de dichos productos, asociados con pH no fisiológico u osmolalidad inapropiada. Las características específicas del producto deben considerarse cuidadosamente al elegir o prescribir estas alternativas (32).

Las terapias con láser y radiofrecuencia, se han considerado para pacientes con atrofia vaginal, pero se requieren investigaciones adicionales (33). Se ha reportado que mujeres posmenopáusicas con síntomas de atrofia vulvovaginal muestran mejoría estadísticamente significativa en la función y satisfacción sexual después del tratamiento fraccional con láser de CO<sub>2</sub> (34). Otra investigación de la terapia con láser ha demostrado que el láser de CO<sub>2</sub> fraccional microablativo y el tratamiento con láser Er-YAG inducen cambios morfológicos vaginales con beneficio sintomático posterior (35); el estudio de Cruz y col. (36) mostró los beneficios del tratamiento láser en combinación con la terapia estrogénica local.

## 8. Conclusiones

- 1.- La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para síntomas vasomotores y síndrome genitourinario de la menopausia. Además, ha demostrado que previene la pérdida de hueso y fracturas por osteoporosis. (Nivel I).
- 2.- Protección endometrial:
  - Para mujeres con útero que usan estrógenos sistémicos, la protección endometrial requiere de dosis y duración adecuada de un progestágeno o bien del uso de la combinación EEC con bazedoxifeno. (Nivel I).

- La terapia con progestágeno no se recomienda con baja dosis de TE vaginal, pero una evaluación apropiada del endometrio se debe realizar si ocurre sangrado vaginal. (Nivel I).

- 3.- El objetivo terapéutico deber ser utilizar la dosis efectiva más baja de TE sistémica. Se recomienda la vía parenteral, en especial transdérmica, en casos de: várices, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, litiasis vesicular, antecedentes de enfermedad tromboembólica, fumadoras, obesidad, enfermedad de Gilbert y migraña. (Nivel III).
- 4.- Cuando la indicación de la terapia hormonal es exclusivamente para el alivio de los síntomas vulvares y atrofia genital, se recomienda la vía vaginal. (Nivel I).
- 5.- Los riesgos de la TH difieren dependiendo del tipo, dosis, duración de uso, vía de administración, tiempo de inicio, y si amerita un progestágeno. El tratamiento debe ser individualizado usando la mejor evidencia para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, con una reevaluación periódica de los beneficios y riesgos si se continúa la TH.
- 6.- El uso continuo de TH sistémica por mujeres sanas que iniciaron la terapia dentro de los 10 años del comienzo de la menopausia y/ o menores de 60 años de edad y sin nuevos riesgos de salud, probablemente tenga un perfil de seguridad más favorable que el de aquellas mujeres que inician la TH cuando tienen más de 65 años, aunque los datos disponibles a largo plazo son limitados.
- 7.- En mujeres con insuficiencia ovárica primaria o menopausia natural o inducida temprana o bien aquellas que han tenido menopausia quirúrgica antes de los 45 años y, particularmente, antes de los 40 años, y que son candidatas apropiados para TH, se recomienda su inicio temprano y uso continuo al menos hasta la edad media de la menopausia (aproximadamente 52 años).
- 8.- Las contraindicaciones para la THM incluyen:

sangrado vaginal inexplicado, hepatopatía activa grave, cáncer de mama, cáncer de endometrio sensible a estrógenos, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, demencia, antecedentes personales o alto riesgo hereditario de enfermedad tromboembólica, trombofilias, porfiria cutánea tardía, hipertensión arterial no controlada y migraña con aura.

9.- Existen nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la menopausia.

10.- Terapia con hormonas bioidénticas debe evitarse por preocupaciones sobre su seguridad, incluida la posibilidad de sobredosis o infradosificación, falta de eficacia y estudios de seguridad, y la falta de un prospecto adjunto informando sus riesgos. (Nivel I).

## REFERENCIAS

1. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2):109–150.
2. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24 (7): 728-753.
3. Pizzi R. Terapia sistémica de remplazo hormonal: indicaciones. En *Menopausia: una visión clínica*. David Vásquez Awad y Santiago Palacios editores. 1 edición. Bogotá: Editorial Kimpres SAS; 2016. p. 435-446.
4. Osorio MC, Pereira P, Schavartzmán L. Tipos de estrógenos, dosis y vías de administración. En *Menopausia: una visión clínica*. David Vásquez Awad y Santiago Palacios editores. 1 edición. Bogotá: Editorial Kimpres SAS; 2016. p. 447-454.
5. Hiroi R, Weyrich G, Koebele SV, Mennenga S, Talboom J, Hewitt L, et al. Benefits of hormone therapy estrogens depend on estrogen type: 17 $\beta$ -estradiol and conjugated equine estrogens have differential effects on cognitive, anxiety-like, and depressive-like behaviors and increase tryptophan hydroxylase-2 mRNA levels in dorsal raphe nucleus subregions. *Front Neurosci*. 2016; 10: 517.
6. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19 (3): 257-271.
7. Fernández M, Molina R, Muñoz L, Lilue M. Atención de la mujer. En *Consenso Venezolano de Menopausia: actualización 2008*. Angelino de Blanco MC, Bajares de Lilue M, Pizzi R, editoras. Caracas: Editorial Ateproca; 2008. p.11-22.
8. Barón G. Tipos de progestinas, dosis y vías de administración en Menopausia: una visión clínica. David Vásquez Awad y Santiago Palacios editores. 1 edición. Bogotá: Editorial Kimpres SAS; 2016. p. 507-516.
9. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (11): 3975–4011.
10. Langer R. Efficacy, safety, and tolerability of low-dose hormone therapy in managing menopausal symptoms. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22 ( 5): 563-573.
11. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause–2017 update. *Endocr Practice*. 2017; 23 (7): 869-880.
12. Lipold LD, Batur P, Kagan R. Is there a time limit for systemic menopausal hormone therapy? *Cleve Clin J Med*. 2016; 83 (8): 605-612.
13. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:158–61.
14. Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (16): 1310–1316.
15. Davis SR, Davison SL, Gavrilescu M, Searle K, Gogos A, Rossell SL, et al. Effects of testosterone on visuospatial function and verbal fluency in postmenopausal women: results from a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Menopause* 2014; 21 (4): 410–414.
16. Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, Searle K, Maruff P, Gogos A, et al. Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 2011; 70 (3): 307–311.
17. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. 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* 2010; 7 (3): 1284–1290.

18. Fernandes T, Costa-Paiva LH, 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 (5): 1262–1270.
19. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): 1642–1653.
20. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson, Swiglo BA, Erwin PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (10): 3676–3681.
21. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009; 16 (5): 923–931.
22. Hirsh H, Shih E, Thacker H. ERAAs for menopause treatment: Welcome the ‘designer estrogens’. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84 (6): 463-470.
23. Hänggi W, Dörflinger A, Schweiz R. [Urogenital complaints: value of systemic estrogen therapy]. *Praxis (Bern 1994)*. 1997; 86 (3): 1260-1263.
24. Grady DI, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*. 2001; 97 (1): 116-120.
25. Matthews CA, Whitehead WE, Townsend MK, Grodstein F. Risk factors for urinary, fecal, or dual incontinence in the Nurses’ Health Study. *Obstet Gynecol*. 2013; 122 (3): 539-545.
26. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005; 293 (8): 935-948.
27. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: CD001405.
28. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of oestrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2004; 83 (10): 892–897.
29. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Pons ME, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2014; 33 (7): 1086–1091.
30. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Gratzke C, Lee KS, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. 5ta edición. Paris: Health Publications Ltd, 2013: 623–728
31. Duenas-Garcia OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O’Dell K. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. A systematic review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016; 22 (2): 63-69.
32. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016; 19 (2): 151-161
33. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017; 49 (2): 137–159.
34. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015; 18 (2): 219-225.
35. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10-15.
36. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca F, Santiago L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25 (1): 21-28.

# Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal

Dra. Josefina Feijó,<sup>1</sup> Dra. Jessica Fernández,<sup>2</sup> Dra. Rita Pizzi.<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Médico especialista en Cardiología Hospital Domingo Luciani. Profesora del posgrado de Cardiología Hospital Domingo Luciani. Miembro SVC. <sup>2</sup>Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología HUC. Especialista en Endocrinología Ginecológica H.U.C. <sup>3</sup>Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto docente del Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Caracas (HUC). Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica HUC.*

## CONTENIDO:

1. Enfermedad cardiovascular
2. Enfermedad arterial.
3. Hipertensión arterial
4. Enfermedad cerebral vascular
5. Tromboembolismo venoso
6. Conclusiones

## 1. Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo para mujeres y hombres; en Venezuela, igualmente las ECV son la primera causa de muerte, de acuerdo a datos reportados entre 1995 - 2013 en los anuarios de mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). En este periodo, las enfermedades del corazón encabezaron los anuarios de mortalidad tanto para la población general, como para cada sexo, siendo las primeras cinco causas: enfermedades del corazón, con 20,61 % del total de muertes; cáncer 15,42 % diabetes 7,64 %, enfermedades cerebrovasculares 7,45 % y accidentes 6,34 % (1, 2).

Con el aumento de la expectativa de vida, en particular en la mujer, ocurre también un aumento en el número de muertes por ECV relacionado con la edad, siendo más importante en la mujer que en el hombre a edades similares (3).

Dentro de las ECV la principal causa de mortalidad es la cardiopatía isquémica. En el año 2012, en Venezuela, se reportaron 21 decesos diarios en mujeres por infarto agudo de miocardio (IAM), seis por cáncer de mama y cuatro por cáncer de cuello uterino (1).

Los mismos datos informan que al agrupar las muertes por enfermedades del corazón, enfermedad cerebrovascular y diabetes, estas ocurren en la mujer en 38,07 % y en 30,99 % en el hombre (1).

Diversos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) han sido descritos; el estudio INTERHEART (4), demostró que tabaquismo, hipertensión arterial, relación cintura/cadera, patrones dietéticos, actividad física, consumo de alcohol, apolipoproteínas plasmáticas y factores psicosociales son factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. La relación fue similar para mujeres y hombres, en diferentes países del mundo; sin embargo, se encontró un mayor riesgo asociado con la obesidad abdominal, relación ApoB/Apo A-1, hipertensión y diabetes en la mujer. Para América Latina, según INTERHEART LA (5), los FRCV más importantes para sufrir infarto fueron obesidad abdominal, dislipidemia, tabaquismo e hipertensión arterial.

El Estudio Epidemiológico de la Mujer -EEM-Venezuela (6) determinó la prevalencia estimada de los principales FRCV en mujeres adultas en la población urbana de las diferentes regiones de Venezuela, reportándose como los más prevalentes la inactividad física, la obesidad abdominal, el antecedente de muerte prematura familiar y la hipertensión arterial. En la mujer posmenopáusica se reportaron aumentos estadísticamente significativos de los siguientes FRCV: obesidad visceral, dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial.

El efecto de los estrógenos difiere de acuerdo a la edad y la condición vascular. Diversos estudios epidemiológicos y de observación, en la década de los 90, tanto en prevención primaria como secundaria, reportaron una reducción de 40 % a 50 % de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia hormonal (TH), entre ellos el Estudio de Salud de las Enfermeras que reportó una reducción del riesgo relativo de 39 % (RR: 0,61; IC 0,45-0,82) (7).

Contrariamente, los ensayos clínicos aleatorios de intervención como *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study I* (HERS1) (8), *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up* (HERS II) (9), no demostraron este beneficio y sus resultados indicaron que la TH no debe ser utilizada para prevención cardiovascular primaria o secundaria.

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) reportó un incremento del riesgo de ECV en el grupo de usuarias

de terapia combinada estrógenos/progestinas (TEP) (RR 1,29; 1,02-1,63) pero no en el grupo de terapia con estrógenos solos (RR 0,99; 0,80- 1,22) (10).

En análisis posteriores del WHI, de diferentes categorías de edad y tiempo de inicio de la menopausia, se demostró que el inicio precoz del tratamiento (menos de 10 años) estuvo asociado con menor índice de eventos finales como infarto de miocardio (IM), revascularización de arterias coronarias y muerte coronaria (RR 0,89; IC 0,50 -1,50). El número absoluto de mujeres que podrían beneficiarse o ser perjudicadas por la TH en el grupo de 50-59 años fue de 0-1 caso extra/1000 mujeres/año de uso hormonal (RR 1,27; 0,75-2,20); por tanto, se considera que las mujeres sanas en esta etapa temprana de la menopausia no deberían preocuparse por los riesgos atribuidos a la TH, los cuales hoy día parecen ser irrelevantes (11).

Nuevos datos de estudios observacionales y reanálisis sugieren que, para mujeres sanas recientemente menopáusicas, los beneficios de TH (estrógeno solo o con un progestágeno) superan sus riesgos (12).

El Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) (13) evaluó mujeres jóvenes en el inicio de la menopausia que recibieron, durante 10 años una dosis estándar de estradiol y noretisterona comparado con ningún tratamiento, y con un seguimiento de 16 años. Los resultados reportaron reducciones significativas en la mortalidad y en hospitalizaciones por infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva en usuarias de TH.

El Estudio del Instituto Kronos de Prevención Temprana con Estrógeno (KEEPS) no demostró una diferencia entre el tratamiento con estrógenos equinos conjugados (EEC) 0,45 mg, 0,05 mg de estradiol transdérmico y el placebo en términos de resultados medibles como grosor de la íntima-media de la arteria carótida y calcio coronario (14). Estas mujeres sanas y jóvenes prácticamente no tenían aterosclerosis y es posible que no tuvieran suficiente progresión en los cuatro años para detectar diferencias entre los grupos (15).

Los resultados del estudio ELITE (*Early versus Late Intervention Trial With Estradiol*) (16) apoyan la literatura acumulada, que sugiere que la TH tiene efectos beneficiosos, con una reducción significativa de ECV cuando se inicia en el momento de la menopausia o dentro de los primeros 6 años de la misma, sin ningún efecto beneficioso cuando se inicia de manera tardía (> 10 años).

Una revisión Cochrane de 2015 (17) de los datos de estudios aleatorizados, controlados, reportó que la TH iniciada en los primeros de 10 años de la menopausia disminuía el riesgo de ECV (RR, 0,52; 95 % CI, 0,29-0,96). También encontró una reducción en todas las causas mortalidad (RR, 0,70; IC de 95 %, 0,52-0,95), sin aumento riesgo de accidente cerebrovascular, pero un mayor riesgo de TEV (RR, 1,74; IC 95 %, 1,11-2,73), similar a los hallazgos de un metaanálisis anterior de estudios en mujeres que iniciaron la TH dentro de los 10 años del inicio de la menopausia y/o en mujeres menores de 60 años (18).

Para las mujeres que iniciaron la TH después de 10 años desde inicio de la menopausia o mayor de 60 años, un metaanálisis no encontró evidencia de que la TH disminuyera el riesgo de ECV (RR, 1,07; IC 95 %, 0,96- 1,20) o mortalidad por todas las causas (RR, 1,06; IC 95 %, 0,95-1,18) (17).

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) en su publicación, Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia (15), con base en la evidencia científica y con recomendación A ( que incluye por lo menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio controlado aleatorizado o una revisión sistemática de un estudios controlado aleatorizado o soporte de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como nivel de evidencia 1), destaca los siguientes aspectos fundamentales:

- El inicio de terapia estrogénica reduce el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas solo en mujeres menores de 60 años de edad que tuvieron recientemente su menopausia y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. [A]

- Los resultados del uso de tratamiento oral combinado continuo con estrógeno–progestágeno diario, son menos contundentes, pero otros regímenes de terapia combinada parecen ser cardioprotectores, como lo demuestran el estudio danés (DOPS) (13) y el finlandés (ELITE) (16). [A]
- La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en mujeres. El más reciente análisis de Cochrane, otros metaanálisis, y los resultados de 13 años de seguimiento del estudio WHI demuestran una consistente reducción en todas las causas de muerte en mujeres que inician la terapia hormonal de la menopausia (THM) antes de los 60 años y/o dentro de los 10 años de la menopausia. [A]
- No se recomienda iniciar la THM después de los 60 años únicamente como prevención primaria de la enfermedad coronaria. [A]

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), en su consenso de 2017 (12), recomienda:

- La terapia hormonal representa una opción segura y efectiva para el tratamiento de los síntomas de la menopausia cuando se inicia en mujeres posmenopáusicas sanas menores de 60 años o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia.
- En mujeres que inician TH después de 10 años desde el inicio de la menopausia tiene un riesgo potencial mayor de ECV.
- El riesgo personal y familiar de ECV, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso debe ser considerado antes de iniciar TH.
- La terapia hormonal no está aprobada por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para prevención cardiovascular primaria o secundaria.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (19), en 2017 recomiendan:

- El uso de la terapia hormonal en la mujer

posmenopáusicas sintomáticas debe basarse en la consideración de todos los factores de riesgo para ECV, edad y tiempo desde la menopausia.

- El uso de estrógenos transdérmicos podría considerarse de menor riesgo trombótico y tal vez menor riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria.

## 2. Enfermedad arterial

La enfermedad cardiovascular en la mujer constituye la primera causa de muerte a nivel mundial, superando al cáncer de mama en una relación aproximada de 3:1, sin embargo, existe poca conciencia de esta realidad a pesar de las grandes campañas realizadas a nivel mundial. La primera campaña sobre prevención de la ECV en la mujer fue *The Heart Truth*, (La verdad del corazón) creada en el año 2002 en Estados Unidos por el Instituto del Corazón, Pulmón y Sangre. Posteriormente, a partir del año 2004, la Asociación Americana del Corazón (AHA) y la Federación Mundial del Corazón, iniciaron la campaña *Go Red for Women*, que se ha difundido en más de 40 países en el mundo con diferentes lemas, pero con el mismo logo (vestido rojo). La mujer venezolana no escapa a esta situación, cifras oficiales informan que 1 mujer venezolana muere cada 30 minutos por causa cardiovascular, por esta razón La Sociedad Venezolana de Cardiología (SVC) inició la Campaña Pasos en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Mujer en el 2010, cuyo logo son unos zapatos rojos. Todo este esfuerzo nos da una idea de la magnitud del problema. Se debe reconocer que las campañas dedicadas a la prevención del cáncer de mama han superado a estas campañas, de manera tal que, ante la opinión pública, y en muchos médicos, incluso especialistas, consideran al cáncer de mama como la primera causa de muerte en mujeres. La ECV en la mujer es un problema de salud pública a nivel mundial.

Dentro de la ECV, la enfermedad arterial coronaria (EAC) constituye la primera causa de muerte en mujeres, según datos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (20), 1 de cada 3,3 muertes en mujeres se atribuyó a enfermedades cardiovasculares y 1 de cada 8,3 muertes se atribuyó a EAC, mientras que 1 de cada 31,5 muertes fue atribuido al cáncer de mama.

A diferencia de la enfermedad oncológica, los factores de riesgo que determinan la EAC son bien conocidos, lo que supone que un mejor control de esos factores (FRCV) disminuiría la prevalencia de la enfermedad. Publicaciones recientes (20) demuestran que muchos de los FRCV son comunes a ambas enfermedades por lo que el control de ellos también disminuiría la prevalencia del cáncer de mama.

En Estados Unidos ha disminuido el número de muertes por EAC en hombres y mujeres mayores de 65 años, probablemente debido a la mayor conciencia y los avances en el manejo de la enfermedad, sin embargo, se ha reportado un aumento en la mortalidad de mujeres por EAC entre los 35 a 54 años, en contraste con una disminución de la mortalidad por EAC en hombres de la misma edad (21). Afirmar que el riesgo cardiovascular en mujeres es solo después de la menopausia es un paradigma que debemos romper.

Los FRCV no son iguales para hombres y mujeres, de manera que seguir insistiendo en las tablas de estimación de riesgo realizada en poblaciones con mayoría absoluta de hombres no es aconsejable. A la mujer se le debe evaluar diferente al hombre. En mujeres, además de investigar los factores de riesgo tradicionales (edad >60 años en mujeres y >55 años en hombres, HTA, diabetes mellitus (DM), obesidad, sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia e historia familiar) debemos investigar los no tradicionales como depresión, estrés psicosocial y los propios a la mujer como la menopausia y terapia hormonal, DM gestacional, enfermedades autoinmunes, preeclampsia, HTA asociada al embarazo y apnea del sueño (22).

Los FRCV propios a la mujer como la HTA asociada al embarazo y la pre eclampsia, se resuelven dentro de los 3 meses posteriores al parto, se sabe están asociados a disfunción vascular residual y constituyen un importante factor de riesgo cardiovascular. En la preeclampsia, la placenta hipoperfundida libera citoquinas inflamatorias y proteínas antiangiogénicas que ocasionan una disfunción endotelial sistémica, vasoconstricción y perfusión reducida a varios sistemas de órganos (23). El estudio CHAMPS (*Cardiovascular Health After Maternal Placental Syndrome*) que incluyó 1,03 millones de mujeres, demostró que aquellas con antecedentes de preeclampsia y síndrome metabólico tenían un riesgo

12 veces mayor de enfermedad aterosclerótica que las mujeres que no tenían el antecedente (22). La diabetes gestacional por sí sola aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica, así lo demostró el estudio Avon (24), en 3416 mujeres (OR 1,2; IC 95 %). Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo cardiovascular a través del mecanismo trombótico, un estudio Danés (25), que incluyó más de 1,6 millones de mujeres usuarias de etinilestradiol, detectó que presentaron mayor riesgo de infarto al miocardio y esa relación era directamente proporcional a la dosis, sin embargo esta asociación es baja en paciente con escasos FRCV, por lo que es muy importante evaluar el riesgo antes de iniciar la terapia anticonceptiva, por ejemplo, si la paciente fuma el riesgo de infarto aumenta considerablemente.

Está claro que a mayor número de FRCV el riesgo es mayor en ambos sexos, pero en la mujer quedó demostrado en el trabajo *The Cardiovascular Lifetime Risk Polling Project* (26) que incluyó 18 estudios de cohortes, encontraron que, a los 45 años, mujeres con perfiles de riesgo óptimo tienen un riesgo significativamente menor de por vida de eventos cardiovasculares que las que tienen 1 solo factor de riesgo (4,1 % versus 20,2 %), tener  $\geq 2$  factores de riesgo aumentó el riesgo de ECV de por vida a 30,7 %. El tabaquismo es un importante factor de riesgo tanto para ECV como para enfermedad cerebro vascular. Un metaanálisis (27) que comparó datos agrupados de aproximadamente 2,4 millones de fumadores y no fumadores, encontraron que el RR para fumadores comparado con no fumadores para desarrollar ECV fue 25 % mayor en mujeres que en hombres (IC 95 %, 1,12-1,39).

Por otro lado, el riesgo cardiovascular atribuible a la TH ha sido estudiado desde hace muchos años, sin embargo, el estudio *Women's Health Initiative* (10) es el estudio que marcó historia sobre este tema, ya que fue el primero en alertar de los posibles efectos adversos de la TH, sin embargo, este estudio debe ser analizado en su contexto. El estudio WHI es un estudio realizado en 27 347 mujeres posmenopáusicas entre 50-79 años, randomizado, placebo-controlado, donde se compararon los efectos de la TH sobre el riesgo cardiovascular (enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, bypass Ao-Co o intervencionismo coronario percutáneo, muerte cardiovascular, mortalidad por todas las causas), la rama de tratamiento incluyó el uso de estrógenos

equinos conjugados (EEC), solos o asociados con acetato de medroxiprogesterona (AMP), demostrando mayor cantidad de eventos cardiovasculares en el grupo tratado que en el grupo placebo; información que contradecía a los estudios publicados previamente, generalmente estudios observacionales (28), sin embargo el análisis ulterior de los resultados reflejaron que el mayor riesgo cardiovascular estuvo relacionado con la edad y el tiempo transcurrido desde la menopausia; inclusive con riesgos proporcionalmente más bajos para pacientes más jóvenes en quienes se inició la TH cercana a la menopausia, demostrando que los efectos de mortalidad por todas las causas son neutrales o incluso favorables para mujeres menopáusicas más jóvenes.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas tienen un efecto deletéreo en mujeres, la inflamación crónica, disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada las hacen más propensas a la ECV por eso constituyen por sí solas un FRCV que también debe ser considerado a la hora de indicar terapia hormonal (29).

La EAC en la mujer tiene características diferentes que en el hombre, no solo en cuanto a los factores de riesgo, si no a su fisiopatología, presentación clínica, evolución y pronóstico.

Si por décadas la EAC no fue reconocida en la mujer, tampoco lo ha sido la enfermedad arterial periférica (EAP), carotídea (EC) y de la aorta, ya que es clara la asociación entre todas ellas hasta en 50 % de los casos, porque son enfermedades con una etiología común, la aterosclerosis, donde los factores de riesgo también son comunes a todas ellas. Estas patologías son un problema subestimado en la mujer. La relevancia de la EAP en la mujer se puso en evidencia en 2005, cuando la *American Heart Association* publicara, por primera vez, una guía práctica para el manejo de EAP en mujeres, con una actualización en el año 2012 (30), donde se insta a los profesionales de la salud a estar pendientes de los síntomas para hacer los estudios adecuados para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad en mujeres ya que hay una tendencia a realizarle menos estudios o estudios incompletos al sexo femenino. La prevalencia de la EAP no ha sido evaluada de manera aislada por sexo y los datos que se tienen pertenecen a la población en general, donde los hombres siempre son mayoría significativa, sin embargo, hay cierta tendencia

a pensar que hay más tasas de eventos vasculares en mujeres que en hombre cuando el índice tobillo-brazo es  $< 0,90$ .

El papel del ginecólogo es fundamental en la prevención de ECV en las mujeres, identificar los FRCV es indispensable antes de indicar TH, una vez detectados estos factores deben ser referidas al cardiólogo para prevención primaria.

### 3. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es la primera causa atribuible de muerte en el planeta en ambos sexos, con una relación lineal con la edad, superando su prevalencia en mujeres mayores de 65 años, en relación a los hombres. La HTA afecta aproximadamente a 25 % de las mujeres a nivel mundial. En el estudio CARMELA (*Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*), la prevalencia de HTA en mujeres fue de 12,4 % (24,1 % entre 45-54 años y 45 % entre 55-64 años). El Estudio Epidemiológico de la Mujer en Venezuela (EEM-Venezuela) (6) encontró una prevalencia de HTA de 27,37 % pero hay que tomar en cuenta que solo 34,46 % de la población estudiada eran menopaúsicas.

La relación entre la HTA y los estrógenos ha sido bien estudiada, el efecto del estradiol como vasodilatador, anti proliferativo y antioxidante durante la pre menopausia protege a la mujer, pero una vez disminuyen sus niveles, el endotelio queda desprotegido. La HTA primaria o esencial representa al 85 % - 90 % de la etiología de la HTA en mujeres, sin embargo, la HTA inducida por anticonceptivos hormonales y la preeclampsia son un factor de riesgo independiente para la aparición de HTA durante la menopausia (32).

El rol del ginecólogo es fundamental en la detección de HTA en mujeres ya que hasta 50 % de ellas ignoran su presencia, la toma adecuada de la presión arterial en el consultorio, con un mínimo de 2 tomas con un distanciamiento entre ellas de 3 min, ayuda a descartar HTA de bata blanca, altamente prevalente en mujeres, en este caso debe solicitarse monitoreo ambulatorio de presión arterial con equipos diseñados

para ello (MAPA) o con mediciones en casa (AMPA) o bien referir directamente al especialista para su diagnóstico definitivo y control. Motivar hábitos de vida saludable es indispensable para el control adecuado de las cifras de presión arterial.

Las cifras de presión arterial en ambos sexos han sido modificadas según el último informe conjunto entre el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), publicadas recientemente (32). Se sigue considerando una presión arterial normal aquella menor de 120/80 mmHg, medidas sistólicas de 120-129 mmHg y/o medidas diastólicas de 80-89 mmHg ya se consideran HTA estadio 1, esto ha generado gran controversia porque la prevalencia de la enfermedad se elevaría considerablemente con la inmediata necesidad de iniciar un tratamiento más precoz que no necesariamente debe ser farmacológico. Es importante alertar al ginecólogo de esta realidad.

### 4. Enfermedad cerebral vascular

La enfermedad cerebral vascular (ECerV) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en todo el mundo. En 2014, la *American Stroke Association* publicó directrices para la identificación de pacientes con riesgo de ECerV, que en general, incluyen los ya enunciados para la ECV, así como los indicados en la sección previa, propios del sexo femenino. Estos son: edad, raza (afroamericana o hispánica), hipertensión, tabaquismo, diabetes, dislipidemia, sedentarismo, obesidad (sobre todo de tipo central), fibrilación auricular, alcoholismo, drogadicción, apnea del sueño, puntuación de calcio arterial coronario, policitemia y anemia falciforme (33 - 35). De igual modo se ha mostrado relación con una menarquia antes de los 12 años (asociación débil) y el padecer migraña con aura (36 - 38).

La ECerV es un evento altamente vinculado con la edad, siendo infrecuente antes de los 60 años (15, 39) Así, en EE.UU. la tasa de ECerV es de 0,6 - 0,8 casos por 1000 mujeres-año entre los 50-59 años de edad, ascendiendo a 2/1000 mujeres-año entre los 60 y 64 años, 4,2/1000 mujeres-año entre 65 y 74 años, y 11,3/1000 mujeres-año entre 75 y 87 años (40).

Los estudios epidemiológicos demuestran que las mujeres jóvenes están más protegidas de la ECerV que los hombres. Sin embargo, esta diferencia se invierte a medida que la edad avanza, lo que resulta en una mayor incidencia de ECerV después de la menopausia en las mujeres. Además, estas presentan mayor deterioro neurológico secular y un aumento en las tasas de recurrencia, esto como consecuencia probable a una respuesta inflamatoria más robusta y a una acumulación de radicales libres con la edad (34, 41 - 43).

Diversas investigaciones han demostrado el efecto neuroprotector que ejerce el estrógeno, probablemente debido a: su mecanismo vasodilatador, la disminución de la hiperplasia de células de músculo liso, su efecto en el perfil lipídico y factores inflamatorios, con reducción de la formación de la placa ateromatosa (34, 42, 43). La promesa de la neuroprotección del estrógeno ganó ímpetu con informes que denotaban una reducción en el riesgo de deterioro cognitivo y Alzheimer en pacientes con terapia estrogénica (41 - 43).

De igual modo, se demostró en modelos animales jóvenes, un menor volumen de lesión isquémica cerebral, motivado a varios mecanismos fisiopatológicos, entre ellos: atenuación de la actividad NADPH oxidasa, disminución de la apoptosis celular (vía MAPK-AKT), disminución de la toxicidad inducida por glutamato, inhibición de la actividad metaloproteínasa disminuyendo el daño secundario a edema, entre otros. Esto generaba un campo promisorio en la prevención de ECerV con el uso de THM. Sin embargo, como se discutirá a continuación, se ha visto que el estrógeno a nivel neuronal ejerce efectos diferenciales según el grupo etario, probablemente debido a una menor respuesta de su receptor (41 - 43).

Pese a las hipótesis promisorias de la THM en ECerV, los resultados de investigaciones efectuadas tras su implementación fueron duales. En los estudios WHI (*Women's Health Initiative*), y NHS (*Nurses Health Study*), se evidenció, de forma contradictoria a lo estimado, una asociación entre la THM y eventos cerebrales de tipo isquémico (Estudio WHI RR 1,32; IC 1,12-1,56), sin existir una mayor incidencia de accidentes del tipo hemorrágico. Adicionalmente, el NHS demostró que esta asociación era dosis-dependiente (10, 34, 35, 44-47). Sin embargo, en el

DOPS (*Danish Osteoporosis Prevention Study*), no se evidenció un aumento del riesgo (RR 0,89; IC 0,48-1,65) (10, 36, 44 - 48).

Los análisis posteriores al WHI y NHS evidenciaron que no había una mayor incidencia de ECerV en usuarias de THM antes de los 60 años y/o antes de los 10 años de la menopausia (periodo de ventana, que supondría la no formación previa de la placa ateromatosa). De tal modo, el riesgo de ECerV con el uso de THM estaría relacionado al componente estrogénico y su dosis, sugiriendo un mecanismo trombótico primario.

Asimismo, la pauta de aplicación constituiría otro factor influyente. De este modo, en el estudio ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*), se evidenció que con el uso de terapia vía oral el RR era de 4,2 (IC 1,5-11,6), mientras que en el caso de pauta transdérmica, el RR fue de 0,9 (IC 0,4-2,1) (45, 49). Lo mismo fue demostrado por Lokkegaard y col. (50), en un estudio aleatorizado doble ciego, que involucraba 980 003 mujeres: donde evidenciaron un incremento de ECerV con el uso de terapia oral, pero no para las vías transdérmica ni vaginal.

Por otro lado, se trató de demostrar un probable efecto estrogénico neuroprotector en pacientes que habían padecido algún evento cerebral isquémico, bajo la hipótesis de obtener un menor déficit neurológico secular. Bajo este planteamiento surgieron dos líneas de estudio: HERS (*Heart and Estrogen-progestin Replacement Study*) y WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*). Contradictoriamente, en ambos hubo una mayor incidencia de recurrencia y, de manera preocupante e inesperada, las usuarias de estrógenos presentaron déficits neurológicos y funcionales más graves (8, 9, 34, 35, 46 - 48, 51).

Con respecto a la interrupción de la THM, el trabajo de Venetkoski y col. (52), con 432 775 mujeres, encontró que, tras la deprivación estrogénica se producía un incremento de muerte por evento isquémico cerebral, que permanecía hasta un año (RR 2,62; IC 2,07-3,28 en mujeres con cinco o menos años de exposición a THM; y RR 3,22; IC 2,29-4,40, en pacientes con más de cinco años de uso de THM). Este fenómeno se observaba solo en pacientes que interrumpían la THM antes de los 60 años. A mayor edad, el riesgo estuvo prácticamente

ausente. Esto sugiere que la sensibilidad vascular a la deprivación estrogénica depende de la edad. De igual modo, los investigadores plantean que la deprivación estrogénica súbita pudiera traer este efecto adverso, al generar vasoconstricción o arritmias. Una de las limitaciones del estudio fue la no exclusión de pacientes que sufrieron un evento cardiovascular previo a la interrupción de la THM (que enfrentan una recurrencia potencialmente fatal durante el primer año).

Se han planteado otras asociaciones de ECerV en la menopausia. De este modo, en el caso de la terapia estrogénica local, no se ha visto un efecto protrombótico, y por tanto no tendría asociación con ECerV (50, 53).

Los TSEC (*Tissue selective estrogen complex* o complejo estrogénico tejido-selectivo) presentan un perfil de riesgo similar que la THM, en términos de ECerV (46).

En el caso de la tibolona, el estudio LIFT (*Long-term Intervention on Fractures with Tibolone*) sugirió un incremento de 2,5 veces del riesgo de ECerV. Esto solo se plantea cuando la terapia es empleada en mujeres mayores de 60 años (15, 33, 38).

En cuanto al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en sobrevivientes de ECerV, se ha informado episodios hemorrágicos secundarios. Mientras que con el uso de gabapentina, no se ha demostrado ninguna asociación (38).

Bajo todo este cúmulo de información, la *American Stroke Association* (en 2014), las guías NICE *National Institute for Health and Care Excellence* (en 2015), la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS, en su consenso de 2016), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (en 2017), la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (en su consenso del 2017) y la Asociación Americana del Corazón (en 2017), concluyeron que: el riesgo asociado entre THM y ECerV es pequeño en mujeres menores de 60 años y/o con menos de 10 años de menopausia, por lo que no se puede contraindicar esta terapéutica en la población general con síntomas vasomotores y de bajo riesgo cardiometabólico. La decisión de continuar la terapia

debe ser reevaluada anualmente. En pacientes de alto riesgo se debe tener preferencia por la vía parenteral. La terapia estrogénica local, usada en casos de atrofia urogenital, no constituye un FRCV (12, 15, 19, 38, 39).

En este mismo orden de ideas, la Asociación Americana del Corazón, planteó en 2017 unas pautas para pacientes con ECerV establecida (38):

- La THM no es recomendada para el manejo de síntomas vasomotores en pacientes con antecedentes de ECerV [Grado de recomendación 1, nivel de evidencia A].
- La gabapentina pudiera ser recomendada [Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C].
- No se puede proporcionar aún ninguna recomendación sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ni para el uso de fitoestrógenos. [Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C].

Finalmente, cabe señalar que existe evidencia convincente de la protección primaria y secundaria de la aspirina a bajas dosis en ECerV (WHIOS *Women's Health Initiative Observational Study*, WHS *Women's Health Study*, NHS *Nurses' Health Study* y ATT *Antithrombotic Trialists Collaboration*). Asimismo, en pacientes con perfil lipídico alterado, considerar el uso de estatinas, dado que la dislipidemia está en estrecha relación con la severidad de la ECerV. Es así como el ensayo SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), demostró que el empleo de atorvastatina redujo significativamente la incidencia de ECerV recurrente y evento fatal (15, 40, 54, 55).

## 5. Tromboembolismo venoso

El tromboembolismo venoso (TEV) incluye los eventos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. El riesgo absoluto de TEV es edad dependiente y se considera que es pequeño. En mujeres de 40 años, está alrededor 54 casos por 100 000 pacientes-año, aumentando a 62-122 por 100 000 pacientes-año a los

50 años, y es de aproximadamente 300-400 por 100 000 pacientes-año en edades entre 70-80 años (56, 57).

Los factores de riesgo para TEV incluyen: historia previa personal o familiar, trombofilias, edad superior a 60 años, cirugía mayor, obesidad, cáncer, inmovilidad, embarazo, respuesta inflamatoria sistémica y tabaquismo. No se ha visto ninguna asociación con el sexo (58, 59).

Asimismo, la THM está asociada con un pequeño, pero significativo, incremento de tromboembolismo venoso (de 2 a 4 veces, comparado con placebo), sobretodo en el primer año de uso. Sin embargo, el riesgo estimado adicional es de 1-2 casos por 1000 mujeres/año (15, 44, 56). Este efecto es secundario a su paso hepático, con un incremento de los niveles de fibrinógeno y factor VIII, y una reducción de los inhibidores de la coagulación (antitrombina, proteínas C y S, y del inhibidor del factor tisular). De igual modo, este efecto será más pronunciado a mayor dosis de la terapia (15, 44, 56).

Sin embargo, la terapia transdérmica (en cualquiera de sus presentaciones), tiene poco o ningún efecto en la elevación de sustancias protrombóticas a nivel hepático, y más bien ejerce un efecto benéfico sobre marcadores proinflamatorios como proteína C reactiva, péptido activador de protrombina y la actividad de la antitrombina; además de ejercer un efecto supresor sobre el activador tisular del plasminógeno y el inhibidor de la actividad del plasminógeno. En el caso de terapia estrogénica local, tampoco se ha observado incremento de los casos de TEV (33, 57).

La asociación de TEV y THM fue evidenciada tanto en el HERS (RR 2,1; IC 1,28-3,40) como en la WHI (RR 1,32; IC 0,99-1,75). Sin embargo, ambos estudios plantean el riesgo en pacientes con pauta oral (8-10).

Por tanto, el estudio clásico para evaluar la relación de TEV y THM es ESTHER (*Estrogen and THromboEmbolism study Risk*), una investigación multicéntrica realizada entre 1999 y 2005, que enroló a 271 casos y 610 controles, de mujeres entre 45 a 70 años, cuyos resultados reportaron un incremento del riesgo de tromboembolismo con terapia oral (RR 4,2; IC 1,5-11,6). Sin embargo, esta observación no se obtuvo bajo pauta transdérmica (RR 0,9; IC 0,4-2,1) (44, 49,

57). El mismo grupo de Canonico y col. (60), en un metaanálisis de estudios observacionales corroboró esta conclusión (RR 2,5; IC 1,9-3,4 para terapia oral; mientras que para pauta transdérmica RR 1,2; IC 0,9-1,7).

Con respecto a pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos venosos, que continúan usando THM por vía oral, se ha evidenciado riesgo de recurrencia (RR 6,4; IC 1,5-27,3). En contraste, el uso de terapia transdérmica no conlleva a persistencia del riesgo, con respecto a aquellas que suspenden el tratamiento (RR 1,0; IC 0,4-2,4) (61).

A este respecto, el estudio francés MEVE (*Menopause, Estrogen and Venous Event*), con 1023 mujeres con antecedentes de TEV, seguidas por 80 meses después de suspender la terapia anticoagulante, demostró que la terapia transdérmica no se asoció con un aumento de la recurrencia (RR 1; IC 0,4-2,4). Este estudio planteó igual situación ante mutaciones trombogénicas y obesidad. Estos resultados fueron corroborados en el estudio E3N (*French Prospective cohort study*) (33, 62).

Sin embargo, los autores de esta revisión consideran que estos resultados deben ser asumidos con cautela. Por tanto, la terapia estrogénica oral claramente está contraindicada en pacientes de alto riesgo para TEV y en ellas, este grupo de consenso cree que, la vía transdérmica podría ser utilizada después de una extensa evaluación del riesgo-beneficio y solo cuando otros tratamientos no resulten satisfactorios.

Así, antes de efectuar la prescripción de la terapia, se debe realizar un cuidadoso interrogatorio y examen físico, que busque factores de riesgo para TEV, haciendo énfasis en historia trombótica personal o familiar. El despistaje de mutaciones trombogénicas no está indicado de forma regular y solo debe ser considerado en pacientes con antecedentes marcados, tanto personales o familiares, y deberá ser planteado por un médico hematólogo (33).

El tipo de progestina asociado en la THM es otro factor a considerar. Hay evidencia adecuada que la progesterona natural no se asocia con un aumento en el riesgo, mientras que existe un incremento con el uso de progestinas tipo acetato de medroxiprogesterona y derivados norpregnanos, y el esquema combinado

continuo (15, 57). El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel libera muy bajas concentraciones de esta progestina a la circulación, y no ha demostrado un incremento de TEV, por lo que parece ser una opción segura, incluso en mujeres de riesgo (56).

En cuanto a pacientes en tratamiento con TSEC, se requiere una mayor clarificación sobre su riesgo para eventos tromboembólicos. Se ha visto un incremento del riesgo con el uso de bazedoxifeno (BZE) solo, pero no bajo la pauta de EEC/BZE. En general, se ha observado que presentan efectos mínimos sobre el perfil de coagulación, que consisten en una pequeña disminución del valor inicial del fibrinógeno y un pequeño aumento en la actividad del plasminógeno (44).

Por otro lado, ninguna mujer con riesgo de tromboembolismo es candidata para el uso de ERAA (*estrogen receptor agonist-antagonists*), previamente conocidos como SERMs (moduladores selectivos del receptor de estrógeno), dado que conllevan a un incremento en el riesgo de episodios (63).

La tibolona no aumenta el riesgo de TEV, sin embargo, no hay datos en mujeres con antecedente personal o de alto riesgo. En el caso de los fitoestrógenos, su efecto es desconocido (33, 64).

Es importante considerar que, en toda paciente que vaya a tener una inmovilización prolongada, debe suspenderse la THM cuatro a seis semanas antes de la cirugía electiva. El tratamiento solo debe reiniciarse cuando la mujer esté completamente activa (45).

Bajo toda esta evidencia, la posición de la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS, en 2011), el comité de opinión del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, de 2013, número 556), las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (en 2015), la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS, en su consenso de 2016), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (en 2017) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (en su consenso del 2017), concluyeron que (12, 15, 19, 33, 39, 57) :

1. Se debe hacer un interrogatorio exhaustivo sobre la historia personal o familiar de TEV antes de prescribir la terapia.
2. La terapia estrogénica oral está contraindicada en mujeres con historia de TEV. [Categoría A].
3. La vía transdérmica debe ser la de primera elección en pacientes de riesgo que presenten síntomas vasomotores. [Categoría B].
4. El despistaje poblacional de trombofilias no está indicado previo al uso de THM. [Categoría C].
5. El despistaje selectivo puede ser indicado con base en la historia personal y familiar. [Categoría D].
6. El riesgo de eventos TEV se incrementa con la terapia oral, pero el riesgo absoluto es bajo en menores de 60 años.
7. El acetato de medroxiprogesterona, norepregnanos y la terapia continua tienen mayor riesgo. [Categoría C].

## 6. Conclusiones

1. La ECV es la principal causa de morbimortalidad en la mujer menopáusica. Corresponde al médico ginecólogo, como responsable de la atención primaria de la mujer, realizar un diagnóstico precoz y referencia oportuna.
2. Promover medidas de prevención primaria: evitar el tabaquismo, ejercicio (al menos 30 minutos, cinco veces a la semana), dieta saludable, mantener un peso adecuado, control de presión arterial, glicemia y del perfil lipídico (denominadas “La vida son simple 7”, de la *American Heart Association*).
3. El uso de THM en mujeres sintomáticas debe tomar en consideración todos los FRCV, edad

de la paciente y tiempo de menopausia. La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) desarrolló una aplicación para celulares inteligentes, que ayuda en la toma de decisiones basada en el riesgo de enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años: MenoPro, disponible en: [www.menopause.org/forprofessionals/-i-menopro-i-mobile-app](http://www.menopause.org/forprofessionals/-i-menopro-i-mobile-app).

4. La THM en mujeres menores de 60 años y con menos de 10 años de posmenopausia tiene efectos beneficiosos en diversos FRCV. Sin embargo, la THM no debe ser utilizada como prevención primaria de ECV, como tampoco sobre la enfermedad ya establecida.
5. El aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres mayores de 60 años y con más de 10 años de menopausia, junto con el mayor riesgo para ECeV y tromboembolismo venoso, debe considerarse como una contraindicación absoluta del uso de THM en este subgrupo etario.
6. El continuar la THM más allá de los 60 años debe ser una decisión basada en la estimación del perfil riesgo-beneficio de cada paciente. La edad no es el principal factor a considerar en este aspecto.
7. El uso de preparaciones transdérmicas, comparadas con estrógenos orales, puede ser considerado con menor riesgo trombótico, de ECeV y enfermedad coronaria.
8. En pacientes con riesgo significativo para el uso de THM, el uso de agentes no hormonales puede ofrecer un alivio significativo de los síntomas.

## REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud [Internet]. Caracas: Anuarios de mortalidad 2013. [Revisado febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-mortalidad-2013/>
2. Granero R, Infante E. Cuatro décadas en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Venezuela, 1965 a 2007. *Avances Cardiol.* 2011; 31 (2): 102-107.
3. World Health Organization (WHO) [Internet]. Ginebra: Estadísticas Sanitarias Mundiales. 2014. Datos del Observatorio Mundial de Salud. [Revisado febrero de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2014/es/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/es/)
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet.* 2004; 364 (9438): 937-952.
5. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115 (9): 1067-1074.
6. Sánchez M, Feijó J, Pizzi R, Guanipa W, Marquez I, Sánchez F, et al. Estudio Epidemiológico en la Mujer-Venezuela (EEM-Venezuela). *Avances Cardiol.* 2016; 36 (1): 9-17.
7. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med.* 1991; 325 (11): 756-762
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA.* 1998; 280 (7): 605-613.
9. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart estrogen/progestin replacement study follow up (HEARS II). *JAMA.* 2002; 288 (1): 49-57.
10. Rossouw JE1, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. 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 (3): 321-333.
11. Rosano G, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climateric.* 2007; 10 (Suppl 1):19-24.
12. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause;* 24 (7): 728-753.
13. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone

- replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*. 2012; 345: e6409.
14. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff M J, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (4): 249–60.
  15. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–150
  16. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, et al. Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: The Early vs Late Intervention Trial with Estradiol. *Circulation*. 2018; 130 (Suppl 2): A13283
  17. 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.
  18. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009;122 (11): 1016-1022.
  19. Cobin RH, Goodman NF; 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): 869-880.
  20. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (10): 146–603.
  21. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129 (3): 399-410.
  22. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (11): 1243–1262
  23. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005; 366 (9499): 1797–1803.
  24. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2012; 125 (11): 1367–1380.
  25. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366 (24): 2257–2266.
  26. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366 (4): 321–329.
  27. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378 (9799): 1297–1305.
  28. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy? *Clin Cardiol*. 2018; 41 (2): 247–252.
  29. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145 (5): 408–415.
  30. Hirsch A, Allison A, Gomes A, Corriere M, Duval S, Ershow A, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125 (11): 1449-1472.
  31. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens*. 2010; 28 (4): 826-833.
  32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13-e115.
  33. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*. 2011; 68 (1): 94-97.
  34. Shekhar S, Travis OK, He X, Roman RJ, Fan F. Menopause and ischemic stroke: a brief review. *MOJ Toxicol*. 2017; 3 (4): 00059.
  35. Santoro N, Pal L. Postmenopausal Endocrinology. *Endocrinol metab clin North Am*. 2015; 4 (3): 485-704.
  36. Collins P, Webb CM, de Villiers T, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women:

- an update. *Climateric*. 2016; 19 (4): 329-336.
37. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke risk factor unique to women. *Stroke*. 2018; 49 (3): 1-6.
  38. Caso V, Falorni A, Bushnell C, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, et al. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke. A Consensus Document. *Stroke*. 2017; 48 (2): 501-506.
  39. National Institute for health and care excellence. London: NICE guideline [NG23]. Menopause: diagnosis and management. 2015 [Revisado febrero 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/ifp/chapter/benefits-and-risks-of-hrt>.
  40. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climateric*. 2007; 10 (Suppl 2): 27-31.
  41. Chaulan A, Moser H, McCullough L. Sex differences in ischaemic stroke: potential cellular mechanisms. *Clinical Science (Lond)*. 2017; 131 (7): 533-552.
  42. Leon RL, Huber JD, Rosen CI. Potential Age-Dependent Effects of Estrogen on Neural Injury. *Am J Pathol*. 2011; 178(6): 2450-2460.
  43. Brann D, Raz L, Wang R, Vadlamudi R, Zhang Q. Oestrogen signaling and neuroprotection in cerebral ischemia. *J Neuroendocrinol*. 2012; 24(1): 34-47.
  44. Stampfer M, Colditz G, Willett W, Manson J, Rosner B, Speizer F, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Eng J Med*. 1991; 325 (11): 756-762.
  45. Lipold LD, Batur P, Kagan R. Is there a time limit for systemic menopausal hormone therapy? *Cleve Clin J Med*. 2016; 83(8): 605-612.
  46. Davis S, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra G, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15004.
  47. Bolton J. Menopausal Hormone Therapy, Age and Chronic Diseases: Perspectives on Statistical Trends. *Chem Res Toxicol*. 2016; 29 (10): 1583-1590.
  48. Langer R. Efficacy, Safety, and Tolerability of Low-Dose Hormone Therapy in Managing Menopausal Symptoms. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22(5): 563-573.
  49. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115 (7): 840-845.
  50. Lokkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies: A National Cohort Study. *Stroke*. 2017; 48 (8): 2266-2269.
  51. Viscoli C, Brass L, Kernan W, Sarrel P, Suissa S, Horwitz R. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345 (17): 1243-1249.
  52. Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*. 2018; 25 (4): 375-379.
  53. Mikkola T, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korkonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Hum Reprod*. 2016; 31 (4): 804-809.
  54. Verheugt F, Bolte AC. The role of aspirin in women's health. *Int J Womens Health*. 2011; 3: 151-166.
  55. Zhang J, Wang H, Yang S, Wang X. Comparison of lipid profiles and inflammation in pre and postmenopausal women with cerebral infarction and the role of atorvastatin in such populations. *Lipids Health Dis*. 2018; 17 (1): 20.
  56. Sandset PM. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res*. 2013. 131 (Suppl 1): 4-7.
  57. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion number 556: Postmenopausal estrogen therapy: Route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol*. 2013. 121 (4): 887-890.
  58. McLendon K, Attia M. Deep venous thrombosis (DVT), Risk factors. *StatPearls [Internet]*. 2017 [Revisado febrero 2018]. [Alrededor de 2 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470215/>
  59. Chong LY1, Fenu E, Stansby G, Hodgkinson S; Guideline Development Group. Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012; 344: e3979.
  60. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016; 47 (7): 1734-1741.
  61. Kyrle PA, Rosendall FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010; 376 (9757): 2032-2239.
  62. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climateric*. 2010; 13 (5): 429-432.
  63. Hirsch HD, Shih E, Thacker H. ERAAs for menopause treatment: Welcome the "designer estrogens". *Cleve Clin J Med*. 2017; 84 (6): 463-470.
  64. Jane FM, David SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climateric*. 2014; 17 (5): 564-579.

# Alteraciones metabólicas asociadas a la menopausia

Dra. Liliana Fung,<sup>1</sup> Dra. Lilia Uzcátegui.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario de Caracas. Caracas-Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

## CONTENIDO:

1. Cambios metabólicos y menopausia
2. Obesidad
3. Menopausia y diabetes
4. Terapia hormonal en la menopausia (THM) y lípidos
5. THM y otras endocrinopatías
6. Conclusiones

## 1. Cambios metabólicos y menopausia

### 1.1 Composición corporal

En relación a la composición corporal, en las mujeres es difícil separar los efectos celulares del proceso de envejecimiento normal (envejecimiento cronológico) de los de la menopausia (envejecimiento ovárico).

Estudios transversales y longitudinales (1-3) han demostrado que la transición premenopáusica a la posmenopáusica se asocia con un aumento en la circunferencia de la cintura, así como de la relación cintura-cadera, lo que sugiere que la menopausia aumenta la adiposidad abdominal independientemente del envejecimiento cronológico y la grasa corporal total. El porcentaje de masa grasa, la masa grasa troncal y la grasa visceral también aumentan en las mujeres no obesas a lo largo de la transición menopáusica (4). La redistribución de la grasa al abdomen resulta en una transición del patrón ginecoide a uno androide (5).

Además de los cambios en la distribución de grasa y masa grasa, la menopausia también se asocia con una disminución de la masa magra (6). El tejido muscular esquelético es un contribuyente importante de la sensibilidad a la insulina (7). Tanto el aumento de la grasa visceral como la disminución de la masa magra contribuyen a deteriorar la sensibilidad a la insulina. Por tanto, estos cambios en la composición corporal se asocian con resistencia a la insulina (RI) y son factores de riesgo que predisponen a las mujeres posmenopáusicas a desarrollar síndrome metabólico (SM) y diabetes

mellitus (DM) tipo 2, independientemente de la deficiencia estrogénica.

### 1.2 Efectos en el metabolismo de la glucosa e insulina

El efecto exacto de la menopausia sobre la homeostasis de la glucosa, independientemente del envejecimiento cronológico, ha sido revisado exhaustivamente y sigue siendo controversial (3, 8, 9). Algunos estudios han sugerido que las alteraciones de la glucosa que se observan alrededor de la menopausia se relacionan más con la edad cronológica que con el envejecimiento ovárico en sí. Sin embargo, otros autores han reportado que la deficiencia estrogénica tiene un rol fundamental, planteando que los estrógenos actúan directamente sobre receptores estrogénicos en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo para mejorar la sensibilidad a la insulina. También se ha sugerido que el impacto de la menopausia puede estar relacionado con cambios en el metabolismo de la insulina, posiblemente, cambios en la depuración de insulina en el hígado.

Por otra parte, los estudios sobre el efecto de la menopausia en la secreción de insulina son escasos. Walton y col. (10) sugieren que la menopausia altera la secreción pancreática de insulina. En mujeres posmenopáusicas, la disminución de la acción del E2 (estradiol) a través del RE (receptor estrogénico)  $\alpha$  y RE $\beta$  afecta la sobrevida y secreción de células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, respectivamente. Sin embargo, en la menopausia, la disminución de la acción del E2 principalmente a través de RE $\alpha$  parece importante en la predisposición de las células  $\beta$  a las lesiones metabólicas que se ven agravadas por el envejecimiento y la menopausia (11-13).

Dada la importancia de la función de las células  $\beta$  pancreáticas en la regulación del metabolismo de la glucosa, incluso en el contexto de RI, es necesario seguir trabajando para aclarar el impacto de la menopausia en la función de los islotes. Los cambios en el aclaramiento y el metabolismo de la insulina hacen que esta evaluación sea particularmente difícil de interpretar (14).

### 1.3 Efectos en los lípidos

El mecanismo detrás de los cambios en el metabolismo de los lípidos durante la menopausia no está claro.

Durante la transición perimenopáusica, hay alteraciones en el metabolismo de los lípidos hacia un perfil más aterogénico con aumento del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos (TG) y disminución del colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad). Es bien conocido que la menopausia se acompaña de modificación en el riesgo cardiovascular. Durante la etapa reproductiva, la enfermedad coronaria tiene una incidencia menor en el sexo femenino, pero esta diferencia entre el hombre y la mujer disminuye y prácticamente desaparece en la etapa senil. La disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular se encuentra explicada en parte por los efectos hormonales de los estrógenos, sobre los lípidos (15). El estradiol estimula el catabolismo de las LDL, por aumento de la síntesis del receptor de las apolipoproteína B y E. Las HDL, particularmente HDL2 (anti-aterogénica), se incrementan por aumento de la síntesis hepática de la apolipoproteína A-I y por disminución de la actividad de la lipasa hepática. Los cambios menopáusicos en el metabolismo del HDL son más complejos que lo que muestra el HDL total, tienen partículas de HDL más grandes, encontrando bajos niveles de HDL2 y altos niveles de HDL3 (15-17).

Estudios transversales y longitudinales han demostrado aumento de 6 % - 25 % del colesterol total (CT), 11 % - 20 % del colesterol LDL (LDL-C), 9 % - 11 % de TG y 25 % - 50 % de lipoproteína(a) después de la menopausia, sin cambios importantes en el colesterol HDL (HDL-C), aunque algunos reportan disminución de 9 % en pacientes después de ooforectomía bilateral. Se describen cambios cualitativos de las fracciones lipoproteicas, como el enriquecimiento de las lipoproteínas con ácido oleico y TG, cambios que modifican el tamaño, grado de flotación, fluidez y movilidad de las partículas, haciéndolas aterogénicas (16, 17). La falta de estrógenos, se ha asociado con modificación de las LDL-C, haciéndolas más pequeñas, densas y susceptibles a la oxidación. Sin embargo, solo 14 % de las mujeres posmenopáusicas viran a un patrón  $\beta$  lipoproteico, cambiando la composición del LDL-C hasta en un 30 % - 49 % en mujeres posmenopáusicas, lo que se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (17,18). El aumento de los TG en la menopausia, se correlaciona con el aumento de la grasa abdominal y RI; siendo la hipertrigliceridemia (un factor no considerado en el *Score* de Framingham)

un factor de riesgo cardiovascular independiente en la mujer (15-19).

La declinación del estradiol que sigue a la menopausia, hace vulnerable a la vasculatura, para factores de riesgo de ECV, tales como las dislipidemias (17, 18, 20-22). En el estudio de salud de la mujer (*The Healthy Women Study*), el CT and LDL-C aumentaron mientras el HDL y HDL2 colesterol disminuyeron entre mujeres con un año de cese menstrual, comparadas con mujeres premenopáusicas, apareadas por edad. Interesantemente los estudios: Aterosclerosis de los Angeles y el SWAN *Heart Women*, demostraron que el efecto anti-ateroesclerótico de la HDL disminuyó en mujeres en edades alrededor de la menopausia (15,19, 21-23) y fue sugestivo de la posible relación de los cambios en el perfil de la subclase de las lipoproteínas observada durante la transición de la menopausia (16, 20, 23). Este cambio tiene un claro impacto negativo en el sistema cardiovascular.

## 2. Obesidad

La prevalencia de la obesidad ha aumentado a tasas alarmantes, convirtiéndose en un grave problema de salud pública mundial.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) (24), han creado un modelo de atención crónica, un marco de diagnóstico avanzado, pautas de atención y algoritmos de la práctica clínica para la asistencia racional de la obesidad. Este esfuerzo coordinado no se basa únicamente en el índice de masa corporal (IMC) como en los modelos anteriores, sino que también enfatiza un enfoque centrado en las complicaciones, que determina principalmente las decisiones terapéuticas y los resultados deseados. La enfermedad crónica basada en la adiposidad (ABCD) es un nuevo término diagnóstico propuesto por AAEC/ACE para la obesidad que identifica explícitamente una enfermedad crónica, alude a una base fisiopatológica precisa, y evita los estigmas y la confusión relacionados con el uso diferencial y los múltiples significados del término obesidad. Este nuevo modelo de diagnóstico representa un paso muy importante para la unificación en la evaluación y tratamiento de la misma.

La prevalencia de la obesidad es mayor en la posmenopausia comparada con la premenopausia, y debe ser vista como una de las perturbaciones más importantes asociadas con la menopausia, ya que no solo es un problema médico sino también social y económico. La prevalencia de obesidad en los Estados Unidos entre las mujeres de 40 - 65 años se calcula en 65 %, y entre mujeres mayores de 65 años en casi 74 % (25).

La obesidad en la mujer menopáusica se ha relacionado con un incremento en el riesgo de SM, DM tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y ECV, así como también aumento del riesgo de cáncer de mama, colon y endometrio. Por otra parte, el exceso de peso es un factor de riesgo importante para trastornos de ansiedad, baja autoestima, depresión y disfunción sexual (26, 27). Se ha evidenciado que la obesidad también es un factor de riesgo independiente para síntomas menopáusicos más severos (28, 29, 30).

Los mecanismos del aumento de peso corporal durante la menopausia (usualmente obesidad abdominal) todavía no están completamente evidenciados. Algunos investigadores argumentan que la deficiencia estrogénica puede ser un importante factor desencadenante de la obesidad (31). Sin embargo, un aumento absoluto del peso en la mitad de la vida no es atribuible a la menopausia (32).

Los principales factores sugeridos incluyen: 1. Factores genéticos y epigenéticos 2. Factores relacionados con el envejecimiento cronológico 3. Factores hormonales: hipoestrogenemia, hiperandrogenemia, disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) 4. Factores exógenos: inadecuados hábitos alimentarios, sedentarismo, fármacos, alteraciones del sueño, así como múltiples enfermedades (33).

Hay mucha evidencia de que la terapia hormonal de la menopausia (THM) reduce la obesidad, disminuye la masa grasa abdominal con beneficios en el metabolismo de la glucosa y lípidos, conllevando a reducción del riesgo cardiovascular (34, 35). Actualmente, se están realizando dos estudios piloto para evaluar el efecto de un complejo de estrógeno selectivo según el tejido (Estrógenos conjugados/Bazedoxifeno) en la función metabólica con respecto a la homeostasis de la glucosa y

la sensibilidad a la insulina en mujeres posmenopáusicas obesas (36, 37).

Las recomendaciones de las sociedades científicas con respecto al estilo de vida en la menopausia enfatizan la importancia de combinar la dieta con el ejercicio. Debe también considerarse el uso de farmacoterapia o cirugía bariátrica en pacientes con indicación.

### 3. Menopausia y diabetes mellitus

#### 3.1 Menopausia y riesgo de DM tipo 2

Las enfermedades crónicas del envejecimiento a menudo se presentan durante la mediana edad, a veces simultáneamente con la menopausia. La DM tipo 2, una enfermedad cada vez más prevalente, y la menopausia, una experiencia universal para las mujeres que viven lo suficiente, se relacionan en esta intersección fisiológica desafiando nuestra comprensión de cada condición y la influencia potencial de uno sobre el otro (38).

Una explicación propuesta para el aumento del riesgo de DM tipo 2 en mujeres de mediana edad es que representa la combinación de androgenicidad, adiposidad, RI, trastornos del sueño y depresión, factores que contribuyen independientemente a la DM (8). La evidencia argumenta a favor de que la deficiencia de E2 en la menopausia se asocia con aumento del riesgo de DM tipo 2. El estilo de vida (actividad física, alimentación), hipertensión arterial, dislipidemia, entre otros, son factores que también influyen en el riesgo.

Un estudio prospectivo reciente de 124 379 mujeres posmenopáusicas de 50-79 años de edad del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) (39), concluyó que la exposición acumulativa de estrógenos (la diferencia entre la edad de la menarquia y el final del periodo menstrual) influye en el riesgo de DM tipo 2. El EPIC-InterAct (40), concluyó que la menopausia temprana se asocia con 32% más riesgo de DM tipo 2 en comparación con la menopausia que ocurre entre los 50 y 54 años. Otros autores han encontrado resultados similares (41). En adición, estudios en mujeres con menopausia postquirúrgica, también reportan un incremento del riesgo de DM tipo 2 (42,43).

Por tanto, la duración de la vida reproductiva ha surgido como una posible variable unificadora en la relación propuesta entre la menopausia precoz y el riesgo de diabetes. La menopausia prematura (edad <40 años) (41, 43) o temprana (edad <45 años) (39, 44, 45) se ha asociado con un mayor riesgo de DM tipo 2, mientras que la menopausia natural a la edad prevista de 50 años no parece conferir un mayor riesgo de diabetes en la mayoría, pero no en todas las poblaciones estudiadas. Por tanto, una mayor vigilancia (despistaje y detección de DM), está justificada en mujeres con menopausia natural o quirúrgica prematura o temprana.

#### 3.2 Menopausia en mujeres con DM

Algunos estudios de cohorte sugieren que las mujeres con DM tipo 1 experimentan la menopausia a una edad más temprana (46 - 48). Sin embargo, otros estudios no han encontrado este hallazgo (49 - 51). En cuanto a la DM tipo 2, sus efectos sobre la edad de la menopausia son controversiales, se desconoce si estas diferencias reflejan las características de la población o la metodología del estudio.

#### 3.3 Efectos de la THM en la homeostasis de la glucosa

##### A. Mujeres sin diabetes mellitus

Grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han sugerido que la THM reduce la incidencia de DM tipo 2 (52 - 56). Sorprendentemente, los mecanismos y las implicaciones clínicas de estos hallazgos aún son motivo de controversias. Es importante señalar que los estudios disponibles no se han diseñado para abordar el efecto de la THM en la prevención de la diabetes como un objetivo principal, por lo tanto, los datos existentes no son óptimos para evaluar adecuadamente el efecto de la THM en la prevención de la DM tipo 2. Por otra parte, las discrepancias en los estudios también surgen de las diferencias en los métodos utilizados para evaluar el mecanismo de las acciones antidiabéticas de la THM.

##### Mecanismos anti-diabéticos de la THM

La mayoría de los estudios sugieren que la THM disminuye la deposición de grasa abdominal (1), sin embargo, en otros ensayos la prevención de diabetes en mujeres con THM fue independiente de la reducción del

IMC y la circunferencia abdominal (55). La THM puede reducir la incidencia de diabetes al evitar el aumento en los valores de glucosa e insulina en ayunas, a través de la disminución de la producción hepática de glucosa (PHG).

Debe enfatizarse que la administración oral o transdérmica de estrógenos conjugados (EC) o E2 no imita la secreción ovárica cíclica de E2. Por lo tanto, el efecto antidiabético de la THM puede involucrar mecanismos que son similares o diferentes a los del E2 endógeno y no necesariamente reflejan los defectos observados durante la menopausia. Se necesitan nuevos estudios para evaluar los mecanismos de acción de la THM dependientes e independientes de insulina. Este beneficio anti-diabético se revierte cuando se suspende la TH.

#### Guías para el uso de THM y la prevención de DM

Debido al complejo equilibrio de riesgos y beneficios de la THM, y que su efecto en la prevención de la diabetes no se examinó como resultado primario en los ECA, la THM en la actualidad no es apropiada ni está aprobada por la FDA (*Food and Drugs Administration*).

Se debe insistir en el despistaje y diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en mujeres con factores de riesgo. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (58) para la prevención de DM tipo 2 incluyen modificación del estilo de vida, evaluación de otros factores de riesgo cardiovascular, educación y seguimiento estricto. El tratamiento con metformina para la prevención de DM tipo 2 se debe considerar en pacientes con prediabetes, especialmente con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, < 60 años, mujeres con DM gestacional previa y/o aumento de HbA1c a pesar de la intervención en el estilo de vida.

#### **B. Mujeres con diabetes mellitus**

La evidencia es consistente con un efecto beneficioso de la THM sobre el control glucémico en mujeres diabéticas. Un metaanálisis de ECA realizados entre 1966 y 2004 concluyó que, en las mujeres con diabetes, la TH oral es más eficaz que la transdérmica en reducir la RI y la glucosa en ayunas (56). Un segundo

metaanálisis de estudios publicados entre 1997 y 2011 llegó a conclusiones similares: la THM combinada se asoció con niveles más bajos de glucosa en ayunas y HbA1c (59).

Comparación de terapia estrogénica (TE) oral vs transdérmica y efectos del progestágeno en el metabolismo de la glucosa e insulina:

Se dispone de datos limitados para evaluar los efectos de las diferentes preparaciones de estrógenos y progestágenos y las vías de administración en mujeres con DM. Sin embargo, tanto la TE oral como la transdérmica pueden reducir la glucosa plasmática y mejorar la sensibilidad a la insulina.

La TE transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, lo cual permite una administración más fisiológica de la hormona en la circulación, sin los efectos secundarios de la TE oral en la síntesis hepática de triglicéridos, factores de coagulación y marcadores inflamatorios (60).

Por su metabolismo hepático, la TE oral promueve una mayor reducción en la proporción de colesterol LDL. Además, tiene un mayor efecto reductor de la RI que la TE transdérmica. La reducción más significativa de la glucosa plasmática por la TE oral probablemente se deba a una mejor supresión de la PHG (5, 56).

Hay poca literatura sobre el impacto de la THM en el control glucémico de pacientes con DM tipo 1. Incluso la literatura es conflictiva porque algunos estudios incluyen pacientes con DM tipo 1 y diabéticas tipo 2. Por otra parte, ningún estudio ha abordado las complicaciones micro o macrovasculares de la DM (61).

En muchos de los ECA los beneficios de los estrógenos fueron atenuados con la adición del progestágeno (56, 62). El acetato de medroxiprogesterona (AMP) y el levonorgestrel se asocian con atenuación del efecto beneficioso del estrógeno sobre la homeostasis de la glucosa, mientras que la progesterona micronizada, acetato de noretisterona y la didrogesterona tienen más probabilidades de ser neutrales (63 - 65). Con la mayoría de los progestágenos, la reversión del efecto

beneficioso del E2 o EC depende de la dosis.

#### Guías para el uso de THM en mujeres con DM

El asesoramiento de las mujeres con diabetes en relación con el uso de TH para los síntomas de la menopausia es un desafío debido a la escasez de pruebas que apoyan su seguridad. Recomendaciones para estrategias preventivas de salud cardiovascular, prevención de osteoporosis, despistaje y detección de cáncer, son de gran importancia en las mujeres con DM.

La decisión sobre la prescripción de THM es independiente del tipo de DM, sin embargo, una revisión de Cochrane en el 2013 (66), concluyó que hay falta de evidencia sobre la cual hacer una recomendación en pacientes con DM tipo 1.

En mujeres con DM, el uso de THM debe ser individualizado, teniendo en cuenta la edad, factores metabólicos y riesgo cardiovascular (la DM tipo 2 es considerada un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer) (61). Si se selecciona THM, se prefiere TE transdérmica debido a menor riesgo cardiovascular. En cuanto al progestágeno, se recomienda el uso de progesterona micronizada u otras progestinas metabólicamente neutras.

#### **C. Perspectivas para el uso de THM**

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (67) ha establecido un algoritmo para el abordaje de la menopausia que integra el puntaje de predicción de riesgo de ECV aterosclerótica del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (68).

Dada la evidencia disponible, la perspectiva con respecto a THM y DM tipo 2 es la siguiente (14):

- Mujeres sin diabetes:

A.-En mujeres jóvenes (50 a 59 años y dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia), con histerectomía, la TE puede ser beneficiosa para la prevención de enfermedad coronaria y también puede reducir la incidencia de DM tipo 2.

B.-En mujeres jóvenes sin histerectomía, la THM estrógenos + progestágeno tiene efectos coronarios neutros o beneficiosos (1, 54). Se puede usar TE vía oral o transdérmica si el riesgo a 10 años de ECV aterosclerótica es bajo (5 %), pero se prefiere TE transdérmica si el riesgo es moderado (5 % a 10 %), o en obesas, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETV) (57).

- Mujeres con diabetes: en mujeres jóvenes con DM tipo 2, la THM mejora el control glucémico, y la TE oral proporciona mayor beneficio en la sensibilidad a la insulina que el E2 transdérmico en dosis equivalentes (56).

A.-En mujeres diabéticas con peso normal, se debe usar TE oral solo si el riesgo de ECV aterosclerótica a 10 años es bajo (57).

B.-En mujeres con diabetes y un riesgo moderado de ECV aterosclerótica, y/o en mujeres diabéticas obesas, se prefiere el E2 transdérmico, junto con un progestágeno que sea neutral en el perfil de coagulación y sensibilidad a la insulina.

Finalmente, en mujeres mayores ( $\geq 60$  años o más de 10 años después del inicio de la menopausia), la THM solo debe iniciarse de forma individual y después de una cuidadosa consideración de otros factores de riesgo.

#### **4. Terapia hormonal en la menopausia (THM) y lípidos**

El nivel de CT en mujeres posmenopáusicas tiene un pico entre los 55 a 65 años de edad, cerca de una década más tarde, que en el hombre (23). En general, la THM reduce los niveles de LDL-C y lipoproteína(a) con incremento del HDL-C y TG. El incremento en esta última fracción es más pronunciado con la monoterapia con estrógenos y puede estar asociado con el enriquecimiento de las partículas de LDL-C con TG y con cambios adversos en su forma y mayor aterogenicidad (15). La terapia con progestinas tiende a atenuar la elevación de los TG, pero también aminora el incremento en HDL-C inducido por la suplementación con estrógenos. Por otro lado, los

polimorfismos del RE están íntimamente unidos a la magnitud de la respuesta del HDL-C a la THM. Si bien los efectos sobre las lipoproteínas podrían atenuarse con formulaciones de dosis baja, los cambios en el perfil lipídico con la THM no se traducen en ningún efecto benéfico, en los desenlaces cardiovasculares, como ha sido demostrado en los estudios controlados con placebo tanto en prevención primaria como secundaria (23).

Los estrógenos tienen mejores efectos sobre los vasos de mujeres jóvenes (50 - 59 años) que sobre los vasos de mujeres mayores, entendiéndose la importancia del inicio temprano de la TH. Los efectos beneficiosos vasculares de los estrógenos, solo se manifiestan cuando el endotelio vascular está indemne, la respuesta difiere dependiendo de la edad, tiempo desde la menopausia y estado de la arteria; pero cuando ya existe daño endotelial, los estrógenos pueden favorecer la inestabilidad de las placas, ateroscleróticas y mostrar efectos protrombóticos (15, 21, 69 - 73). El efecto de los estrógenos y progestinas sobre el metabolismo de lípidos y lipoproteínas dependen del tipo, dosis, vía de administración, tiempo de exposición y otras patologías. El aumento del riesgo de ECV ocurre principalmente en mujeres que comenzaron el tratamiento hormonal muchos años después del cese menstrual. No se registraron incrementos del riesgo, entre mujeres de 50 - 59 años o con menos de 10 años de menopausia, sino un efecto cardioprotector (RR: 0,56; (IC 95 %: 0,30 - 1,03); es la llamada ventana terapéutica de la TH.

Todos los principales ensayos de THM que usan EEC, incluido HERS, PEPI y WHI confirmaron que THM producía reducción del LDL-C, aumento del HDL-C, y un aumento de los TG en relación con el placebo (23, 71, 74). Así mismo, en el estudio HERS (EEC 0,625 mg /AMP 2,5 mg), al comparar el grupo de hormonas con placebo, el promedio de LDL-C disminuyó en 11 %, el promedio de HDL-C aumentó en 6 % y los niveles medios de TG aumentaron en 7 % (74). El estudio PEPI (EEC 0,625 mg ± AMP 2,5 mg o progesterona micronizada 200 mg) mostró que todos los tratamientos hormonales, mejoraron los lípidos en comparación con placebo (71). En el WHI (EEC 0,625 mg/AMP 2,5 mg), un subgrupo del estudio (8,6 % de los participantes) mostraron una reducción en LDL en 12,7 %, un aumento de HDL-C en 7,3 % y un aumento de TG en 6,9 % con THM, en relación con el placebo (23). En un subestudio

metabólico de 1 año del estudio HOPE de mujeres, con todos los regímenes hormonales (0,625 mg EEC; 0,625 mg EEC/2,5 mg AMP; 0,45 mg EEC; 0,45 mg de EEC/2,5 mg AMP; 0,45 mg EC/1,5 mg de AMP; 0,3 mg EEC; 0,3 mg EEC/1,5 mg AMP), el HDL-C aumentó en 5 % a 18 % en diferentes grupos de THM, y disminuyó el LDL-C 1,8 % - 10,9 % (16, 54).

Finalmente, en un metaanálisis de 107 ECA, con THM, el aumento general de HDL-C fue de 5,1 %, mientras que LDL-C disminuyó en 11 % comparado con placebo o sin tratamiento (75). En un análisis de subgrupos, estos efectos fueron más pronunciados con los agentes orales en comparación con E2 transdérmico y dependían de la dosis. En general, los agentes orales aumentaron los niveles de TG 6,0 %, mientras que E2 transdérmico no tuvo ningún efecto sobre TG.

#### 4.1 Abordaje de las dislipidemias en la menopausia

Varios estudios han evaluado el impacto de la terapia hipolipemiente en prevención primaria y secundaria de ECV, pero pocos han incluido mujeres, usualmente en número reducido y los resultados no han sido reportados separadamente por sexo (19). El metaanálisis más reciente del CTT (*The Cholesterol Treatment Trialists*) indica que el beneficio, en general, es similar entre hombres y mujeres (76). En prevención primaria (23, 74, 76, 77), la evidencia del efecto protector de la terapia hipolipemiente en pacientes con riesgo alto, sin ECV previa ha sido demostrada en hombres, pero tal evidencia es menos contundente en la mujer. Un metaanálisis, que incluyó un grupo importante de mujeres en el estudio JUPITER, reportó 12 % de reducción de riesgo relativo (RRR) de mortalidad total con uso de estatinas. En prevención secundaria, hay más datos disponibles que avalan el uso de la terapia hipolipemiente en mujeres (15, 73, 75, 76). El metaanálisis del CTT (76) indica el beneficio en hombres y mujeres, por tanto, en prevención secundaria, está formalmente indicado (de no haber contraindicación) la terapia con estatinas, con las mismas recomendaciones y metas terapéuticas que para los hombres (76 - 79). Datos adicionales del estudio TNT demuestran el beneficio de dosis altas de estatinas comparada con dosis baja, en RRR de eventos cardiovasculares (CV) mayores en hombres y mujeres con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable (77). El rol de otras drogas reductoras de lípidos que no

sean estatinas en prevención primaria y secundaria de EAC en mujeres, permanece indeterminado, en particular, ácido nicotínico, ezetimiba y fibratos, solos o en combinación con estatinas (15, 76 - 79). No existe ninguna diferencia en términos generales con las recomendaciones del tratamiento de las dislipidemias en las mujeres en relación con los hombres, pero existen ciertas particularidades a tomar en cuenta: I) Tratamiento con estatinas para prevención primaria de EAC en mujeres con alto riesgo. II) Las estatinas están indicadas en prevención secundaria en mujeres con las mismas indicaciones y metas a las establecidas en hombres.

La Asociación Canadiense, recomienda en mujeres  $\geq 50$  años de edad o en mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo adicionales (EAC, hábito tabáquico, diabetes e hipertensión arterial), se les realice un perfil lipídico completo cada 1 a 3 años. La evaluación del riesgo cardiovascular usando el *Score* de Framingham, en mujeres de 50 a 75 años, con historia familiar de EAC prematura (para mujeres  $< 65$  años), el parámetro de la edad debería ser modificado, debido a que incrementa el riesgo de un evento en 1,7 veces (79).

Siendo las dislipidemias, un factor de riesgo CV, se sugiere que las mujeres posmenopáusicas sean tratadas de acuerdo a las normas actuales, reconociendo las limitaciones existentes en la inclusión de las mismas en muchos de los grandes estudios clínicos, tanto en prevención primaria, como secundaria; así como implementar medidas no farmacológicas y farmacológicas que permitan tratamientos más eficientes.

## 5. THM y otras endocrinopatías

### 5.1 Hiperprolactinemia, menopausia y THM

La prolactina (PRL) es principalmente sintetizada y secretada por las células lactotropas de la hipófisis. La secreción de PRL se regula por la acción inhibidora de dopamina (DA), aunque otros neurotransmisores y los esteroides sexuales pueden modificar la liberación de la misma.

El estrógeno y la dopamina son los principales reguladores opuestos de las funciones del lactotopo. La dopamina, a través del receptor D2 (D2R) en los lactotopos, inhibe la proliferación celular y la secreción de prolactina, los estrógenos estimulan la secreción de PRL por un efecto directo en la transcripción de su gen, de forma dependiente de dosis y tiempo, e inducen la proliferación de los lactotopos y un aumento de los receptores de hormona estimuladora de tirotrópina (TRH), así como la disminución de la actividad dopaminérgica (80).

Los niveles de PRL y su ritmo circadiano disminuyen durante la perimenopausia (80). Los datos disponibles sobre el efecto de la menopausia en los niveles de PRL son contradictorios, sin embargo, muchos de los estudios han mostrado que cuando las pacientes con hiperprolactinemia pasan a la menopausia, tienen un cambio significativo de normalización de los niveles de PRL (81, 82). En posmenopáusicas que reciben sustitución con estrógenos, se puede notar una elevación en los niveles de PRL hasta alcanzar cifras parecidas a las observadas en mujeres jóvenes (80, 83).

La hiperprolactinemia causada por adenomas hipofisarios productores de PRL (prolactinomas) se observa principalmente en mujeres entre 20 y 40 años de edad, y no en mujeres menopáusicas. En el estudio de Shimon y col. (83), se observó que las mujeres menopáusicas con adenomas hipofisarios, presentaban tumores con dimensiones más grandes y más invasivos, en oposición a los microadenomas diagnosticados en pacientes más jóvenes. En otras series que incluyeron pacientes con macroprolactinomas, durante la menopausia, uno de cada tres tumores que habían disminuido desaparecían espontáneamente. Estos resultados probablemente se deben al efecto de la menopausia (82). En un estudio retrospectivo se evaluó el papel del estrógeno en mujeres con antecedentes de hiperprolactinemia y se encontró que, en un grupo de pacientes no tratados, los niveles de PRL disminuyeron espontáneamente durante la menopausia (83).

Las pacientes menopáusicas con hiperprolactinemia, suelen cursar con obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico o incluso RI (aun en delgadas) (84). Es importante recordar los efectos de la hiperprolactinemia

sobre la mineralización ósea y la proliferación de osteoblastos (85). Las fracturas, son más comunes en mujeres menopáusicas con alta concentración de PRL secundaria a la presencia de adenomas hipofisarios (86, 87). Se ha encontrado que el nivel elevado de PRL en mujeres menopáusicas está relacionado a la disminución del metabolismo óseo y la osteoartritis (87), por la acción directa de la PRL sobre los osteocitos, en la movilización del calcio independiente de la vitamina D y de la paratohormona (PTH), (82, 85, 87); de ahí la importancia de conocer la existencia de esta afección en este periodo de la vida para iniciar el tratamiento específico. La terapia con fármacos tipo agonistas dopaminérgicos, en el tratamiento de la hiperprolactinemia en la menopausia, ha demostrado mejorar la densidad mineral ósea (DMO) (87). El tratamiento de mujeres después de la menopausia es similar al tratamiento de las mujeres jóvenes: los agonistas de la DA son los medicamentos de primera línea en la terapia de hiperprolactinemia. La respuesta a estos medicamentos varía; aproximadamente 95 % de los pacientes tratados con dosis estándar alcanzan los niveles normales de PRL, con disminución del tamaño del tumor o su desaparición (83, 88).

La menopausia parece tener un efecto beneficioso en la historia natural de la hiperprolactinemia, debido a la disminución de los niveles de estrógenos que acompañan al cese de la menstruación, no obstante, el uso THM puede generar incremento de la prolactina y debe considerarse en pacientes con historia de hiperprolactinemia desde la etapa reproductiva. En pacientes con microprolactinomas, no hay contraindicación para el uso de THM, sin embargo, en pacientes con macroprolactinomas debe considerarse el riesgo/beneficio.

## 5.2. Enfermedad tiroidea y menopausia

La incidencia de la mayoría de las enfermedades de la tiroides: hipotiroidismo, bocio nodular y cáncer es más alta entre las mujeres posmenopáusicas y de edad avanzada (89). Sin embargo, los relativamente pocos estudios que evalúan la relación entre menopausia y función tiroidea no han permitido clarificar, si la menopausia tiene un efecto en la tiroides independientemente del proceso de la edad. Con la edad los cambios con respecto a la función y fisiología de la

tiroides incluyen: reducción en la captación de yodo por la tiroides, disminución de la síntesis de tiroxina libre (T4L) y de triyodotironina libre (T3L) y del catabolismo de T4L, mientras hay un incremento de triyodotironina reversa (T3r); permaneciendo normal el nivel de la hormona estimulante del tiroides (TSH), con tendencia ocasional a estar en límites superiores (90).

El estatus tiroideo no está influenciado significativamente por el climaterio, sin embargo, la menopausia puede modificar la expresión clínica de algunas enfermedades tiroideas, en particular las de origen autoinmune. Aunque la función tiroidea no está directamente involucrada en la patogénesis de las complicaciones de la menopausia, la aterosclerosis coronaria y la osteoporosis pueden ser agravadas en presencia de hipertiroidismo o hipotiroidismo (91 - 93).

Ambas, la menopausia y la enfermedad tiroidea pueden manifestarse de manera similar. Así, por ejemplo, las oleadas de calor, sudoración, taquicardias, insomnio, irritabilidad, o los cambios de humor, ocurren en el caso de hipertiroidismo, mientras que la ganancia de peso, constipación, atrofia de la piel, cabello frágil, pueden ser síntomas del hipotiroidismo (91-93). Con la edad, se incrementa la prevalencia de hipofunción subclínica tiroidea, particularmente en mujeres posmenopáusicas, teniendo una incidencia de enfermedad tiroidea de alrededor de 2,4 % y de enfermedad tiroidea subclínica de, aproximadamente, 23,2 %. Entre el grupo con enfermedad tiroidea subclínica, 73,8 % fueron hipotiroideas y 26,2 % hipertiroides.

### Deficiencia de hormona tiroidea (Hipotiroidismo):

En el cuidado de las mujeres peri y posmenopáusicas, es importante reconocer las manifestaciones clínicas cambiantes de la enfermedad tiroidea con la edad. El hipotiroidismo está también asociado con una serie de alteraciones endocrinas (hiperprolactinemia, hipercolesterolemia, RI, entre otras) y cardiovasculares. En el hipotiroidismo clínico está indicada la terapia con L-tiroxina, en el hipotiroidismo subclínico su uso es controversial. En mujeres que son tratadas con L-tiroxina, se requiere una cuidadosa titulación de dosis y monitoreo con el fin de prevenir las consecuencias adversas por exceso o déficit de la misma (91, 93, 94).

Debido a su efecto hepático de primer paso, la terapia con estrógenos orales produce aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que conlleva a elevación de las concentraciones totales de T3 y T4 y disminución de sus fracciones libres, lo cual debe ser considerado en mujeres que toman TE. Sin embargo, la coexistencia de enfermedad tiroidea no debe afectar la decisión de iniciar TH y el tratamiento debe ser conducido acorde a los estándares aceptados.

### **Exceso de hormona tiroidea (Hipertiroidismo):**

Conlleva a alteración del metabolismo óseo con incremento del riesgo de osteoporosis y de ECV en posmenopáusicas. Los síntomas de exceso de hormona tiroidea incluyen nerviosismo, dificultad para dormir, pérdida de peso, palpitaciones, intolerancia al calor, aumento del tránsito intestinal, entre otros (95). En pacientes con sospecha clínica se debe evaluar función tiroidea e indicar tratamiento adecuado para evitar las complicaciones asociadas. La THM es importante para controlar la pérdida de masa ósea en pacientes con hipertiroidismo (95).

Finalmente, es importante enfatizar que se requiere precaución al diagnosticar y tratar disfunción tiroidea en mujeres que reciben estrógenos orales o moduladores selectivos del receptor de estrógenos.

### **5.3 Síndrome de ovario poliquístico y menopausia**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), aun cuando es frecuente durante la etapa reproductiva, tiene una prevalencia desconocida durante el climaterio y la menopausia. Las consecuencias del SOP se extienden hasta la posmenopausia, puesto que las mujeres con este problema, tienen un riesgo aumentado de desarrollar ECV y SM. Los estudios disponibles sugieren que el hiperandrogenismo característico de las mujeres con SOP persiste después de la menopausia, mejorando la producción de andrógenos, evaluados por concentraciones de testosterona (T) (96). Los andrógenos suprarrenales en el SOP permanecen altos hasta la menopausia, en la posmenopausia existe menor información en mujeres con SOP (97), no obstante, se describe, mayor índice de andrógenos libres (IAL), pero menor FSH y SHBG que los controles. Schmidt y col.

(97), observaron que la edad de la menopausia, el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-cadera, LH, prolactina, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), testosterona total (TT), estradiol y estrona fueron similares en SOP y controles. Curiosamente, las mujeres con SOP presentaban hirsutismo con mayor frecuencia, pero tenía menos síntomas climatéricos que los controles (96 - 98).

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y factores inflamatorios persisten en la etapa de transición de la menopausia. La RI y la disfunción de células  $\beta$  preceden a la intolerancia a la glucosa (ITG) y a la DM tipo 2. Las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de padecer SM, pre-DM y diabetes tipo 2, en particular las obesas y si tienen familiares en primer grado con DM tipo 2 (99, 100). Incluso, en pacientes con SOP y sin obesidad, se ha observado un riesgo incrementado de 10,3 % para padecer pre-DM y de 1,5 % para diabetes (97, 99). Lo observado en la RI podría explicar los efectos adversos para la salud, como la DM y la HTA. La prevalencia de ITG y/o de DM-2 en mujeres con SOP se estima alrededor de 40 % (100).

Las mujeres con SOP, también muestran, mayor nivel de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, andrógenos e IAL (índice de andrógenos libres) que los controles (97, 100). La disfunción endotelial es el paso fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. Los datos al respecto en SOP evidencian propensión a la ECV en estas mujeres con evidencia de disfunción endotelial, incluso desde edades tempranas, con hallazgos de elevación de la proteína C reactiva (PCR) y RI (84). En una serie controlada con 23 pacientes obesas y 20 no obesas, la endotelina-1 se consiguió elevada con respecto a los controles (101) y, en otra evaluación prospectiva de 50 pacientes, se consiguió disminución de adiponectina, menor dilatación arterial mediada por flujo y aumento del grosor de la íntima arterial (102), asociando el SOP con enfermedad arterial subclínica temprana (102, 103).

La obesidad, se observa en 50 % - 60 % de las mujeres con SOP (98, 99, 101), en particular de origen visceral, con RI/DM tipo 2, y andrógenos elevados a través de la menopausia. Las mujeres con SOP, presentan un

perfil metabólico desfavorable con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, a lo largo de la vida.

En la menopausia, es probable que una mujer con SOP tenga múltiples factores de riesgo cardiovascular durante varias décadas y, por tanto, está en riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas, en especial aquellas que cursan con diabetes establecida y/o dislipidemia, con mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, ese perfil de riesgo cardiometabólico en mujeres con SOP en la pre y peri menopausia, no implica un aumento evidente de eventos cardiovasculares durante el periodo posmenopáusico (102, 103).

El SM y SOP parecen estar interrelacionados, siendo la obesidad un factor recíproco en la fisiopatología de ambas entidades (99, 100, 102); las mujeres con SOP parecen ser comúnmente afectadas por SM. La presencia de SOP altera el curso natural de la menopausia, afectando negativamente la calidad de la vida. Las pacientes con SOP están en el grupo de riesgo de trastornos psicológicos y del comportamiento y reducción de la calidad de vida, incluido un mayor riesgo de trastornos mentales (ansiedad, depresión), alteraciones de la alimentación y disfunción sexual (88).

El uso de TH en pacientes menopáusicas con SOP debe ser individualizada tomando en cuenta edad y factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos.

## 6. Conclusiones

- Los cambios hormonales que acompañan a la menopausia se asocian con aumento de la grasa abdominal, así como alteraciones en el metabolismo de la glucosa y lípidos.
- La obesidad en la mujer menopáusica se ha relacionado con un incremento en el riesgo de SM, DM tipo 2, dislipidemia y enfermedad CV, así como también aumento del riesgo de cáncer de mama, colon y endometrio.
- A medida que la DM tipo 2 se hace más prevalente, el cruce en la intersección de DM

con la menopausia se convierte cada vez más relevante para todos los profesionales de la salud.

- La evidencia sugiere que la menopausia natural o quirúrgica prematura o temprana incrementa el riesgo de DM tipo 2. Por tanto, una mayor vigilancia (despistaje y detección de DM), está justificada en estas pacientes.
- A pesar de que múltiples estudios han reportado menor riesgo de DM tipo 2 con la THM, actualmente NO se recomienda su uso para la prevención de DM tipo 2. Se debe insistir en las recomendaciones básicas para la prevención de DM tipo 2.
- En mujeres con DM previamente diagnosticada, el uso de la THM (en quienes cumplen con las indicaciones actuales para la misma) debe ser individualizada teniendo en cuenta la edad, factores metabólicos y riesgo cardiovascular. Si se selecciona THM en pacientes con DM, se prefiere TE transdérmica debido a menor riesgo CV. En cuanto al progestágeno, se recomienda el uso de progesterona micronizada u otras progestinas metabólicamente neutras.
- Es necesaria investigación adicional específica en mujeres con DM lo que permitirá el desarrollo de nuevas estrategias en el futuro.
- Siendo las dislipidemias, un factor de riesgo CV, se sugiere que las mujeres posmenopáusicas deben ser tratadas de acuerdo a las recomendaciones actuales.
- El uso THM puede generar aumento de la PRL y debe considerarse en pacientes con hiperprolactinemia.
- Se requiere precaución al diagnosticar y tratar disfunción tiroidea en mujeres que reciben estrógenos orales.
- En menopáusicas, con SOP el uso de TH debe ser individualizado tomando en cuenta la edad y factores de riesgo cardiometabólicos.

## REFERENCIAS

1. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (7 Suppl 1): s1-s66.
2. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (6): 2404-2411.
3. Szmulowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5 (10): 553-558.
4. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause.* 2012; 19 (7): 760 - 767.
5. Poehlman E, Toth MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995; 123 (9): 673-678.
6. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Metabolism.* 1995; 44 (3):369-373.
7. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14 (3):173-194.
8. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Womens Health (Lond).* 2012; 8 (2): 155-167.
9. Karvonen-Gutierrez CA, Park SK, Kim C. Diabetes and menopause. *Curr Diab Rep.* 2016; 16 (4): 20.
10. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23 (8): 466-473.
11. Liu S, Le May C, Wong WP, Ward RD, Clegg DJ, Marcelli M, et al. Importance of extranuclear estrogen receptor-alpha and membrane G protein-coupled estrogen receptor in pancreatic islet survival. *Diabetes.* 2009; 58 (10): 2292-2302.
12. Kilic G, Alvarez-Mercado AI, Zarrouki B, Opland D, Liew CW, Alonso LC, et al. The islet estrogen receptor- $\alpha$  is induced by hyperglycemia and protects against oxidative stress-induced insulin-deficient diabetes. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e87941.
13. Xu B, Allard C, Mauvais-Jarvis F. Estrogen complexes improve the unfolded protein response and prevent ER-stress induced beta cell failure in Akita mice. *Diabetes.* 2015; 64: A35.
14. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2017; 38 (3): 173-188.
15. Brito J, Márquez I, Feijoo J. Dislipidemias en la mujer. *Avances Cardiol.* 2014; 34 (Supl 2): S122-S127.
16. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (9): 1628-1635.
17. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999; 340 (23): 1801-1811.
18. Carr MC, Kim KH, Zambon A, Mitchell ES, Woods NF, Casazza CP, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Invest Med.* 2000; 48 (4): 245-250.
19. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (25): 2366-2373.
20. Posadas CR, Brito ZO. Alteraciones metabólicas en el climaterio. En: Carranza-Lira editores: Atención Integral del Climaterio. Mexico: Ed. Masson Doyma México, 2002:101-115.
21. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med.* 2007; 356: (25): 2591-2602.
22. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: The Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2009; 169 (11): 1352-1361.
23. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause.* 2011; 18 (4): 376-384.
24. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-Based Chronic Disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. *Endocr Pract.* 2017; 23 (3): 372-378.
25. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303 (3): 235-421.
26. Jones G L, Sutton A. Quality of life in obese postmenopausal women. *Menopause Int.* 2008; 14 (1): 26-32.
27. Nappi RE, Verde JB, Polatti F, Genazzani AR, Zara C. Self-reported sexual symptoms in women attending

- menopause clinics. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 53 (3): 181-187.
28. Fernández-Alonso AM, Cuadros JL, Chedraui P, Mendoza M, Cuadros AM, Pérez-López FR. Obesity is related to increased menopausal symptoms among Spanish women. *Menopause Int.* 2010; 16 (3): 105-110.
  29. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Menopausal symptoms and associated risk factors among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 275 (3): 161-168.
  30. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2009; 170 (6): 766-774.
  31. Clegg DJ. Minireview: the year in review of estrogen regulation of metabolism. *Mol Endocrinol.* 2012; 26 (12): 1957-1960.
  32. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19 (2): 109-150.
  33. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, Leszczyńska D, Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny.* 2017; 16 (2): 61–65.
  34. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000; 133 (12): 933-941.
  35. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012; 345: e6409-e6420.
  36. Mauvais-Jarvis F. Bazedoxifene/Conjugated Estrogens (BZA/CE) Improvement of Metabolism (BIM) [Consultado enero 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02237079>
  37. Ravussin E. Raising Insulin Sensitivity in Post Menopause (RISE). [Consultado enero 2018] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274571>
  38. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric.* 2017; 20 (1): 11-21.
  39. LeBlanc ES, Kappahn K, Hedlin H, Desai M, Parikh NI, Liu S, et al. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Menopause* 2017; 24 (1): 64-72.
  40. Brand JS, Van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, et al. InterAct Consortium. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 2013; 36 (4): 1012-1019.
  41. Shen L, Song L, Li H, Liu B, Zheng X, Zhang L, et al. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: The Dongfeng-Tongji cohort study. *Diabetes Metab.* 2017; 43 (4): 345-350.
  42. Malacara JM, Huerta R, Rivera B, Esparza S, Fajardo ME. Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical and emotional symptoms and hormone profile. *Maturitas* 1997; 28 (1): 35-45.
  43. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2014; 37 (3): 725-733.
  44. Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric.* 2013; 16 (6): 663-672.
  45. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, et al. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17). *Diabetes Care* 2013; 36 (12): 4007-4014.
  46. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, et al. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes.* 2001; 50 (8): 1857-1862.
  47. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP, Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26 (4): 1016-1021.
  48. Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, Ehrlich J, et al. Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (6): 2142-2148.
  49. Yarde F, van der Schouw YT, de Valk HW, Franx A, Eijkemans MJ, Spiering W, et al, on behalf of the OVADIA study group. Age at menopause in women with type 1 diabetes mellitus: the OVADIA study. *Hum Reprod.* 2015; 30 (2): 441-446.
  50. Kim C1, Cleary PA, Cowie CC, Braffett BH, Dunn RL, Larkin ME, et al, for the DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic treatment and microvascular

- complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *Diabetes Care*. 2014; 37 (3): 701-708.
51. Sjöberg L, Pitkäniemi J, Harjutsalo V, Haapala L, Tiitinen A, Tuomilehto J, et al. Menopause in women with type 1 diabetes. *Menopause*. 2011; 18 (2): 158-163.
  52. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*. *Diabetes Care*. 1998; 21 (10): 1589-1595.
  53. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138 (1): 1-9.
  54. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1353-1368.
  55. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004; 47 (7): 1175-1187.
  56. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8 (5): 538-554.
  57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (11): 3975-4011.
  58. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl 1): S51-S54.
  59. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014; 30 (7): 350-361.
  60. Elkik F, Gompel A, Mercier-Bodard C, Kuttenn F, Guyenne PN, Corvol P, et al. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 143 (8): 888-892.
  61. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Practice*. 2017; 23 (7): 869-880.
  62. Lindheim SR, Duffy DM, Kojima T, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1994; 62 (6): 1176-1180.
  63. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, Bender R, Weyer C, Hirschberger S, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause*. 1999; 6 (1): 36-42.
  64. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism*. 2000; 49 (6): 742-747.
  65. Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 betaoestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104 (3): 298-304.
  66. Mackay L, Kilbride L, Adamson KA, Chisholm J. Hormone replacement therapy for women with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008613.
  67. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015; 22 (3): 247-253.
  68. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25, Suppl 2): S49-S73.
  69. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27 (8): 994-1005.
  70. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endoc Metab*. 1991; 73 (5): 925-930.

71. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/ progestin interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995; 273 (3): 199-208.
72. Morato Hernández L, Malacara Hernández JM. Reemplazo hormonal en la menopausia Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006 14 (3):149-155.
73. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause; *Prz Menopauzalny* 2015; 14 (1): 59-64.
74. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280 (7): 605-613.
75. Sayegh R, Awwad J. Five Decades of Hormone Therapy Research: The Long, The Short and The Inconclusive. In: Pal L, Sayegh R, eds. *Essentials of Menopause Management*. Switzerland: Springer Publishing; 2017.
76. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376 (9753): 1670-1681.
77. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. *Circulation*. 2007; 115 (11): 1481-1501.
78. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29 (2): 151-167.
79. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32 (14): 1769-1818.
80. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37 (1): 67-99.
81. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16 (1): 1-7.
82. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54 (3): 295-300.
83. Shimon I, Bronstein MD, Shapiro J, Tsvetov G, Benbassat C, Barkan A. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine* 2014; 47 (3): 889-894.
84. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest*. 2013; 26 (4): 341-346.
85. Shibli-Rahhal A, Schelechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009; 12 (2): 96-104.
86. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Doga M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011; 14 (4): 299-306.
87. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med*. 1986; 315 (9): 542-546.
88. Lacovazzo D, De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in post-menopausal women: pros. *Endocrine* 2015; 48 (1): 76-78.
89. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16 (2): 33-37.
90. Del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric*. 2014; 17 (3): 225-234.
91. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2011; 17 (6): 949-954.
92. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int*. 2007; 13 (1): 8-13.
93. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2003; 17 (1): 79-85.
94. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; 363 (9411): 793-803.
95. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011; 17 (3): 456-520.
96. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, Deligeorgiou E, Grigoriou O, Chrousos GP, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (3): 623-631.
97. Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen

- K, Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 2178-2185.
98. Laughlin G, Barret-Connors E, Kritz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, ooforectomy and endogenous sex hormones levels in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (2): 645-651.
99. Markopoulos MC, Valsamakis G, Kouskouni E, Boutsiadis A, Papassotiriou I, Creatsas G, et al. Study of carbohydrate metabolism indices and adipocytokine profile and their relationship with androgens in polycystic ovary syndrome after menopause. *Eur J Endocrinol.* 2012; 168 (1): 83-90.
100. Margolin E, Zhomitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women-marker of the metabolic syndrome. *Maturitas.* 2005; 50 (4): 331-336.
101. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: Relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (11): 5592-5596.
102. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: Role of obesity and adipose hormones. *Am J Med.* 2006; 119 (4): 356.e1-6.
103. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (6): 2562-2568.

# Patología mamaria

Dr. Gerardo Hernández,<sup>1</sup> Dra. Jemcy Jahon,<sup>2</sup> Dr. Ricardo Paredes.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cirujano Oncólogo Mastólogo. Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere. <sup>2</sup>Médico Radiólogo Imagenólogo Mastólogo. Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere. Unidad DAMAS (Diagnóstico Avanzado para la Mujer Activa en Salud).

## CONTENIDO:

1. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en Venezuela
2. Factores de riesgo a considerar en la evaluación mastológica
3. Evaluación imagenológica de la mama.
4. Terapia hormonal

### 1. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en Venezuela

El cáncer en general es un problema de salud pública a nivel mundial. El cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de incidencia a nivel mundial y primera causa de muerte en muchos países. En Venezuela, representa la primera causa de incidencia y mortalidad por cáncer desde el año 2009, por lo que constituye un problema de salud pública y al revestir tal carácter requiere la identificación de los factores de riesgo, a fin de ampliar el campo de acción sobre los diferentes niveles de prevención, primaria, secundaria y terciaria.

La incidencia para el año 2015 fue de 6293 nuevos casos, con mayor número de casos entre los 45-54 años (1798). El 23,7 % de estos nuevos casos son en mujeres menores de 44 años. Cada día se diagnostican 17 casos nuevos. La tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad en los últimos 50 años muestra un aumento lento. El promedio de edad en el que se diagnostica la enfermedad es de 53 años. Las mayores tasas de incidencia de la enfermedad se encuentran en los estados de Vargas, Distrito Capital, Carabobo, Miranda, Aragua, Nueva Esparta, Lara y Zulia, que son las regiones de mayor desarrollo comercial o industrial.

La mortalidad para el año 2013 fue de 2063 mujeres, con mayor número de casos entre los 55-64 años (546). El 14,8 % de las muertes se encuentra en menores de 44 años (1).

## 2. Factores de riesgo a considerar en la evaluación mastológica

Para el cáncer de mama se reconocen dentro de los factores de riesgo:

1. Edad mayor de 40 años.
2. Antecedentes familiares o personales de cáncer de mama.
  - Familiares de primer grado: madre-hermana-hija: un familiar RR 3,1 / 2 familiares RR 6,8.
  - Antecedentes paternos: cáncer de próstata.
  - Familiares de segundo grado: tía-abuela-prima paternos RR 1,6 / maternos RR 1,4 / dos o más RR 2,2
  - Edad de los familiares: si el o los familiares afectados son menores de 50 años el riesgo conferido es mayor.
  - Bilateralidad: el riesgo es mayor.
  - Carcinoma de ovario, colon y próstata: relacionado con cáncer mamario familiar asociado a BRCA1 y BRCA2.

### 3. Evaluación hormonal personal

- Edad de la menarquia: menarquia antes de los 11 años aumenta el riesgo: RR < 2.
- Edad de la menopausia: menopausia después de los 55 años aumenta el riesgo: RR < 2.
- Nuliparidad: RR < 2.
- Edad del primer embarazo a término: primer embarazo a término después de los 30 años el RR es mayor y similar a lo observado en las nulíparas. Se ha demostrado que el embarazo temprano les da a las células epiteliales mamarias una firma genómica que las hace más refractarias a la transformación maligna (células madre tipo 2). Estas células contienen

genes específicos que controlan la respuesta inmune, apoptosis, reparación del ADN. Sus proteínas codificadas pueden servir como biomarcadores de protección para el cáncer de mama.

- Lactancia: no se ha confirmado su efecto protector.

### 4. Factores hormonales

Los estrógenos endógenos pueden tener una influencia negativa en aquellas mujeres con susceptibilidad genética.

El riesgo de cáncer de mama se incrementa con el uso de terapia combinada, estrógenos (E) + progestágenos (P), por más de 5 años. El riesgo disminuye a los 2 años de suspendida y se iguala a la de la nunca usuaria en un lapso de 5 años. El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) (2) demostró un aumento del cáncer de mama en la rama de E + P con RR de 1,26. En términos absolutos se presentaron 8 cánceres invasivos adicionales por 10 000 mujeres x año con el uso de la TH por más de 5 años; no hubo diferencia entre el uso continuo o secuencial de los progestágenos. En revisiones más recientes, los estudios han evidenciado un aparente aumento del cáncer de mama con TH combinada en pacientes con TH previa. En pacientes no tratadas previamente, no se evidenció un aumento significativo del riesgo luego de 11 años de seguimiento (2, 3).

En la rama del WHI con estrógenos solos (3) no se demostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama después de 7,1 años de uso promedio, con 8 casos menos de cáncer de mama invasivo x 10 000 mujeres x año de uso (RR 0,77). Muy contrario a mostrar un aumento del riesgo, demostró una disminución, la cual no fue significativa. Esta reducción se mantuvo evidente con un seguimiento medio de 13 años, sobre todo en mujeres sin uso previo de TH. La progesterona natural micronizada en asociación con estrógenos orales o percutáneos no representa riesgo o se asocia a un riesgo bajo de cáncer de mama, como

lo demostró el estudio E3N (4).

Para el momento actual los datos no son suficientes para evaluar el efecto de los diferentes tipos y vías de administración de estrógenos y progestágenos y el efecto de la terapia androgénica en relación con cáncer de mama.

La tibolona confiere un aumento en el riesgo relativo a desarrollar cáncer mamario reportado en el Estudio del Millón de Mujeres: RR 1,45 (5). Sin embargo, diversos estudios observacionales y casos control no han demostrado un incremento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de tibolona. Están en curso estudios aleatorizados cuyos resultados se publicarán en próximos años.

#### 5. Enfermedades mamarias de tipo proliferativas.

- Lesiones no proliferativas: las lesiones como los quistes simples, ectasia ductal, fibroadenomas, mastitis, fibrosis, metaplasia apocrina, no confieren riesgo para cáncer mamario. La presencia de quistes complejos, en ciertos casos, hace necesaria la realización de estudios histológicos.
- Lesiones proliferativas sin atipias: papiloma intraductal, adenosis esclerosante, cicatriz radial (RR 1,5-2,0).
- Lesiones proliferativas con atipias: hiperplasia ductal y lobulillar: RR 4,5- 5,5. Las lesiones de células columnares (LCC) constituyen un espectro de alteraciones histológicas que afectan a las unidades ductolobulillares terminales (UDLTs), que se conocen desde hace décadas. Pueden presentar grados variables de proliferación y atipia, aunque no suficiente para el diagnóstico de hiperplasia ductal atípica (HDA) o carcinoma ductal in situ (CDIS). Se ha propuesto el término de “atipia de epitelio plano” (AEP) para el cambio de células columnares con atipias y la engloba dentro del concepto de neoplasia ductal intraepitelial (6).

- Carcinoma ductal y lobulillar in situ no comedo: RR > 4.

- Antecedente de carcinoma de mama previo.

6. Densidad mamaria: epidemiológicamente, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es significativamente mayor en aquellas mujeres con elevada densidad mamaria (7).

7. Dietas ricas en grasas saturadas.

8. Obesidad: el riesgo de cáncer mamario aumenta 3,1 % por cada elevación de 1 kg/m<sup>2</sup> del índice de masa corporal (8).

9. Sedentarismo: se ha demostrado una disminución de riesgo en las mujeres que realizan ejercicio físico continuo (5).

### 3. Evaluación imagenológica

A. La mamografía (Mx): según la OMS, cada año más de un millón de mujeres (1 380 000) son diagnosticadas de cáncer de mama y un 1/3 de ellas mueren por esta causa (458 000 mujeres) y la mamografía (Mx) sigue siendo el estándar de oro de los métodos diagnósticos, permitiendo el diagnóstico de lesiones cada vez más precoces y el logro de una disminución de la mortalidad entre 30 % y 50 % (9).

Está basada en la diferencia de los valores de atenuación a los Rayos X de las diferentes estructuras que conforman la glándula mamaria, que estimulan una película radiológica en el caso de la mamografía analógica (MA) o de un receptor en el caso de la mamografía digital (MD). Algunos estudios publicados, demuestran que la sensibilidad de la mamografía en mamas extremadamente densas es de 30 % comparada con 80 % en mamas con poco tejido denso, sabiendo que el promedio de sensibilidad general de la mamografía es de aproximadamente 70 %. Una de las razones para la limitada sensibilidad de la mama densa es el ruido estructural, creado por la superposición del tejido mamario normal, lo cual hace que al radiólogo le resulte más difícil apreciar una imagen sugestiva de cáncer,

ya que esta puede quedar oculta por el tejido mamario normal (9). Las guías de la Asociación Norteamericana de Cáncer (ACS) y del Colegio Americano de Radiología (ACR) recomiendan la pesquisa mamográfica a partir de los 40 años (9, 10). La mayoría de las sociedades recomiendan que la periodicidad de la pesquisa sea cada 2 años en mujeres entre los 50 – 65 años (9, 10). Tanto la ACS, ACR como la Asociación Americana de Geriátrica, recomiendan mantener la pesquisa mamográfica mientras que el estado de salud de la mujer sea adecuado, con adecuada expectativa de salud y mientras sea candidata a tratamiento (9 - 11). Sin embargo; no existen trabajos que hablen de pesquisa en mujeres mayores de 75 años (11). La Sociedad Venezolana de Mastología, en su Reunión N° 11, después de horas de discusión acerca del inicio de la pesquisa oportunista con mamografía, no logró un consenso acerca de la edad de inicio, pues según el criterio de la mitad de los especialistas presentes la pesquisa oportunista debe comenzar a partir de los treinta y cinco (35) años, con controles anuales, todo ello con base en características poblacionales del país y en la experiencia de los participantes. La otra mitad fue partidaria de que debía iniciarse a los cuarenta (40) años. Por lo que queda a criterio médico empezar entre los treinta y cinco (35) o a partir de los cuarenta (40) años, en ambos casos con controles anuales. Pero, en lo que sí estuvieron de acuerdo todos los participantes fue que, a partir de los cuarenta (40) años, los controles deben ser anuales, planteando realizar la pesquisa en mujeres de más de 75 años cada dos años, si es su deseo y por supuesto si tiene comorbilidades leves (12).

En la actualidad se encuentra varios tipos de estudios mamográficos: analógicos, digitales 2D (MD) y digitales 3D o tomosíntesis mamaria digital (DBT), existiendo ventajas evidentes entre la MA y la MD: entre 20 % y 80 % menor exposición a las radiaciones, logra mejor definición, permite, mediante programas de computación, ampliar y modificar una imagen, variar colores, tonos, intensidades y contrastes, todo lo cual condiciona a una menor tasa de rellamados, con una mayor detección de cáncer (13). Aunque la DBT tiene un costo inicial más alto que un examen de MD, en realidad puede ayudar a controlar los costos de detección del cáncer, de acuerdo con los hallazgos preliminares (PD705) presentados por investigadores de la *Perelman School of Medicine*, en la Universidad de Pensilvania, durante el Simposio 2017 del *San Antonio*

*Breast Cancer*. La DBT es más rentable en términos de sistema de salud o detección a nivel de población cuando se comparan la DBT y la MD de acuerdo con cuatro aspectos: verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos (FN) en el puntaje de *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS) (14).

En cuanto a las mujeres en quienes se iniciará la terapia hormonal (TH), es de vital importancia que se realice una mamografía de alta calidad antes del inicio de cualquier régimen. La TH condiciona un aumento de la densidad mamaria hasta en 30 % de las usuarias. Este aumento determina una disminución en la sensibilidad mamográfica y es mayor en los regímenes combinados (E + P), lo que sugiere un acortamiento en el intervalo entre los controles mamográficos. Estudios han demostrado que la tibolona produce un incremento menor de la densidad mamográfica (15). Luego de la mamografía de base, se sugiere realizar el primer control mamográfico a partir de los 6 meses del inicio de la TH para establecer el nuevo patrón imagenológico. Posterior a esto, el seguimiento debe ser anual y, de aparecer algún signo o síntoma de enfermedad mamaria, se debe evaluar imagenológicamente, sin importar el tiempo transcurrido desde la última evaluación. Los cambios mamográficos atribuibles a la TH son dinámicos desde su inicio, se mantienen durante su empleo y se revierten al suspenderla. Ante cualquier cambio imagenológico, con o sin manifestación clínica, se debe suspender la TH, caracterizar la imagen y realizar biopsia de ser necesario; si esta es negativa, se puede reiniciar la TH. Si la biopsia no está indicada, es idóneo suspender la TH por un período de 6 meses y reevaluar imagenológicamente.

Las imágenes de sospecha (BIRADS 4—5) son contraindicación absoluta de TH hasta descartarse malignidad.

B. El ultrasonido (Us) (16) no puede ser usado como método de pesquisa, sin embargo, es un extraordinario método complementario de la mamografía en la evaluación mamaria, en especial en aquellas mujeres con mamas densas y negativas desde el punto de vista mamográfico, encontrándose dentro de sus principales indicaciones:

- Pacientes con mamas mamográficamente densas con o sin alteración palpable.
- Para diferenciación entre lesiones quísticas y sólidas, en las alteraciones palpables y/o mamográficas.
- Evaluación de pacientes con secreción serosa o sanguinolenta espontánea y unilateral.
- Valoración de multicentricidad o extensión tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer, para su estadificación.
- Como método de seguimiento en pacientes en tratamiento quimioadyuvante.
- Reevaluación de pacientes con hallazgos sospechosos de cáncer en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) cuando no es posible su verificación histológica (*second look ultrasound*).
- Como método guía para procedimientos intervencionistas tanto diagnósticos (biopsias) como de localizaciones prequirúrgicas.

C. La resonancia magnética nuclear (RMN): la RMN no puede sustituir a la mamografía en la pesquisa mamaria. La RMN debe considerarse:

- En pacientes con mutación probada en BRCA1, BRCA2, TP53 o PTEN, o no probada, con historia familiar o riesgo personal mayor a 20 % o 25 % de acuerdo con los modelos de riesgo: la resonancia magnética se puede utilizar junto con la mamografía, para la pesquisa de pacientes de alto riesgo de 30 a 69 años (16 - 19).
- No existen estudios que demuestren que la mamografía de pesquisa reduce la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, siendo la sensibilidad de la RMN más del doble que la de la mamografía sola, oscila entre 71 % a 100 % (9, 16 – 19).
- En pacientes con alto riesgo personal y familiar y mamas densas.

- Las pacientes portadoras de implantes mamarios, pueden ser evaluadas con mamografía, mediante la realización de una adecuada técnica que permita estudiar la totalidad del tejido mamario, y es recomendable complementar con ultrasonido. También se debe considerar el uso de la RMN en este grupo de pacientes ante cualquier duda diagnóstica.

#### 4. Terapia hormonal

La terapia hormonal (TH) sigue siendo el tratamiento más efectivo para el control de los síntomas vasomotores y genitourinarios. Igualmente disminuye la pérdida de masa ósea y el riesgo a fractura.

Los riesgos de la TH van a depender del tipo, dosis, duración de su administración, momento de su inicio, uso y tipo de progestágeno combinado con el estrógeno. El tratamiento debe ser individualizado para identificar la más apropiada TH, dosis, tipo, vía de administración y duración, con el fin de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos.

Se deben realizar reevaluaciones periódicas para decidir la continuación o retiro de la misma (20):

##### 1. Lesiones benignas

La TH puede asociarse con aumento de la congestión, sensibilidad y nodularidad mamaria. Las lesiones como quistes y fibroadenomas pudieran aumentar de tamaño, pero su existencia no contraindica su uso. Ante la presencia de lesiones proliferativas sin atipias, el empleo de TH debe ser individualizado.

##### 2. Lesiones proliferativas con atipias y/o cáncer: contraindica el uso de TH.

##### 3. Pacientes con síntomas climatéricos y cáncer de mama

Existe suficiente evidencia que demuestra que el uso de TH en pacientes que hayan sido tratadas por cáncer de mama está contraindicado. La

mayoría de los trabajos aleatorizados demuestran un incremento en el desarrollo de recidivas en las pacientes sometidas a TH y tratadas por cáncer de mama. El estudio HABITS (21) demostró un aumento del riesgo (RR: 3,3) para desarrollar recidivas de cáncer de mama por lo cual fue suspendido en diciembre de 2003. En el estudio STOCKHOLM (22), el riesgo de cáncer de mama no fue asociado con la TH, con un RR: 0,82. Sin embargo este último fue suspendido por problemas de reclutamiento y heterogeneidad de la muestra. En el estudio LIBERATE (23), realizado en paciente con antecedentes de cáncer de mama a quienes se les administró tibolona, se encontró un aumento en las recidivas, por lo cual fue suspendido en marzo de 2007.

Sin embargo, estrógenos tipo estriol, a baja dosis, intravaginal, pueden ser una opción de tratamiento efectivo para la atrofia urogenital importante, con mínima absorción sistémica. Su uso debe ser considerado cuando persisten síntomas luego de tratamientos no hormonales y en estricto seguimiento oncológico (24).

#### 4. ¿Cómo influye la TH en aquellas mujeres que desarrollan cáncer de mama durante su uso?

La mayoría de los trabajos, con excepción del WHI (rama E + P) (2), demostraron que las pacientes que desarrollan cáncer mamario durante el uso de la TH tienen mayor incidencia de tumores detectados mamográficamente (subclínicos), de menor tamaño (T1), de bajo grado nuclear, receptores hormonales positivos, ganglios negativos (N0), con una mejor sobrevida en comparación con las no usuarias de TH.

#### 5. Pacientes portadoras del gen BRCA1 y 2

Estudios observacionales limitados no evidencian aumento del riesgo para cáncer de mama en mujeres con TH e historia familiar de mutación del gen, al igual que su uso en mujeres sometidas a ooforectomía (25).

## REFERENCIAS

1. Sociedad Anticancerosa de Venezuela [En línea]. Caracas: Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela; 2016. [Revisado: 22 de febrero 2018] Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2016>.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; the 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 (3): 321-333.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1701-1712
4. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107 (1): 103-111
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362 (9382): 419-427.
6. Aulmann S, Braun L, Mietzsch F, Longerich T, Penzel R, Schirmacher P, et al. Transitions between flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36 (8): 1247-1252.
7. Hruska CB, Scott CG, Connors AL, Whaley DH, Rhodes DJ, Carter RE, et al. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging as a breast cancer risk factor: A case-control study. *Breast Cancer Res*. 2016; 18 (1): 42.
8. Gravena AAF, Romeiro Lopes TC, Demitto MO, Borghesan DHP, Dell' Agnolo CM, Brischiliari SCR et al. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19 (9): 2429-2436
9. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. 2013; 10 (1): 11-14.
10. American Cancer Society [En línea]. Georgia: American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer; 2013. [Acceso octubre 14, 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer>.

11. Breast cancer Screening in older women. American Geriatric Society Clinical Practice Committee. *J Am Geriatric Soc.* 2000; 48 (7): 842-844.
12. Peña J, Pérez J, Jahon J, Muñoz J, Undreiner E, Bianchi G, et al. Consenso de detección temprana de cáncer de mama. *Pesquisa oportunista. Pesquisa en cáncer de mama. Rev Venez Oncol.* 2017; 29 (2): 141-159
13. Hardesty L. Issues to consider before implementing digital breast tomosynthesis into a breast imaging practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 204 (3): 681-684.
14. Simon N. 3-D mammograms — are they worth the cost? [En línea]. Washington DC: AARP. Health. Conditions & treatments. [Acceso noviembre 5, 2017]. Disponible en: [aarp.org/health/conditions-treatments/info-04-2013/3d-mammograms-risks-benefits.html](http://aarp.org/health/conditions-treatments/info-04-2013/3d-mammograms-risks-benefits.html)
15. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186 (4): 717-722.
16. Jahon J. Imagenología mamaria en cáncer de mama. En: Hernández Muñoz G, Bernardello E, Piotti J, Barros A, editores. 2ª edición. Caracas: Editorial Mc Graw Hill; 2007. p 269-281
17. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57 (2): 75-89.
18. National Comprehensive Cancer Network [En línea]. Plymouth Meeting: Breast Cancer Screening and Diagnosis; junio 2017. [Acceso febrero 3, 2018]. Disponible en: [http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Breast\\_Cancer\\_Screening\\_and\\_Diagnosis.pdf](http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Breast_Cancer_Screening_and_Diagnosis.pdf)
19. Morris EA. American College of Radiology. [En línea]. Virginia: ACR Practice Guideline for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast (2013). [Acceso febrero 3, 2018]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/mr-contrast-breast.pdf>
20. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause;* 2017; 24 (7): 728-753.
21. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363 (9407): 453-455.
22. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):65-73.
23. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breastcancer patients with vasomotor symptoms: a doubleblind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10 (2): 135-146.
24. Farrell R. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Gynecologic Practice, 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 (3): 618-619.
25. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (5): 33-40.

# Oncología general

Dr. Ricardo Blanch,<sup>1</sup> Dra. Mireya González Blanco,<sup>2</sup> Dr. Jorge Sánchez Lander.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Cirugía General y Ginecología. Profesor asociado de la Catedra de Ginecología Hospital Universitario de Caracas. <sup>2</sup>Especialista en Obstetricia y Ginecología. Directora del Programa de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela/Maternidad Concepción Palacios. <sup>3</sup> Especialista en Cirugía General y Oncológica. Profesor del posgrado de Ginecología Oncológica, Hospital Oncológico Luis Razetti.

## CONTENIDO:

1. **Introducción**
2. **Cáncer de endometrio**
3. **Sarcoma del estroma endometrial (SEE) y leiomioma (LMS) uterino**
4. **Cáncer de ovario**
5. **Cáncer cervical**
6. **Cáncer vulvar y vaginal**
7. **Cáncer de colon**
8. **Cáncer de pulmón**
9. **Cánceres del tracto digestivo superior**
10. **Tumores del sistema nervioso central**
11. **Melanoma**
12. **Patologías benignas**

## 1. Introducción

A pesar de no ser la principal causa de muerte, el cáncer ocupa entre el segundo y tercer lugar como causa de mortalidad a nivel mundial. Alrededor de 20 % a 25 % de las mujeres mueren por cáncer mientras que 35 % a 40 % fallecen por enfermedad cardiovascular (1). El cáncer produjo ocho millones de muertes a nivel mundial en el año 2010, representando 15,1 % de todas las muertes. Una de cada 3 mujeres será diagnosticada con cáncer durante su vida (2), lo cual hace que exista una gran cantidad de mujeres sobrevivientes de cáncer.

Después de la menopausia, ocurren importantes cambios en el riesgo de cáncer y, por otro lado, el tratamiento del cáncer puede tener implicaciones en el inicio de la menopausia. En general, el cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento; 77 % de todos los cánceres ocurren en mujeres mayores de 55 años (2). El riesgo para desarrollar cáncer después de la menopausia se relaciona con la edad, más que con los cambios hormonales y metabólicos, los cuales, sin embargo, podrían también afectar el riesgo de padecer la enfermedad (3, 4).

Los programas de pesquisa pueden requerir modificaciones en mujeres posmenopáusicas. El tratamiento del cáncer puede inducir una menopausia prematura, quirúrgica o no (quimioterapia citotóxica o radioterapia) (5). Con mucha frecuencia, los síntomas de la menopausia son el resultado del tratamiento y constituyen un aspecto relevante en el manejo de las sobrevivientes; asimismo, resulta muy importante el manejo hormonal de mujeres con diagnóstico

de patologías oncológicas. No solo se trata de las consecuencias de la terapia oncológica sobre los cambios fisiológicos hormonales, también se debe considerar la influencia de la terapia hormonal sobre el riesgo de sufrir de algunos de estos tumores, y de interferir con los efectos del tratamiento mismo. En años recientes se ha observado que el tratamiento oncológico se ha vuelto cada vez más exitoso, porque se logra prolongar la expectativa de vida de las pacientes y también se pueden manejar adecuadamente los efectos colaterales de las terapias oncológicas que pueden aparecer durante o después del tratamiento, de ahí que se requieren consideraciones especiales para la consejería, apoyo y tratamiento de los síntomas menopáusicos en sobrevivientes de cáncer.

Informar a las pacientes sobre la aparición de síntomas tales como los calorones propios de la menopausia, ya sea natural o inducida por la terapia oncológica, así como la forma de prevenirlos tiene una importancia fundamental en el trabajo de los profesionales que atienden a este grupo particular de mujeres. La reducción de la frecuencia e intensidad de los calorones se puede lograr con simples cambios en el estilo de vida, evitando las situaciones que desencadenan el síntoma. Medidas tales como la reducción de cafeína, especias picantes, habitaciones calurosas o baños calientes, así como manejo adecuado del estrés pueden reducir la aparición de los calorones. Por otro lado, la recomendación de mantener baja la temperatura corporal (ropas frescas, bebidas frías, uso de ventiladores, si es necesario), dejar de fumar, mantener el peso corporal adecuado (máximo 27 Kg/m<sup>2</sup>), practicar ejercicios regularmente y aplicar técnicas de relajación, pueden ser medidas de gran ayuda en este sentido (6).

El riesgo de desarrollar cáncer invasivo se incrementa en forma exponencial durante la menopausia, de 1 en 17 entre 50 a 59 años, a 1 en 10 entre 60 a 69 años y a 1 en 4 en mujeres de 70 o más años (2). A nivel mundial, los órganos más comúnmente afectados son mamas, pulmón y bronquios, colon y recto, cuerpo uterino y tiroides. Entre las neoplasias con mayor tasa de mortalidad se encuentran pulmón, mama, colon y recto, páncreas y ovario (7). En Venezuela, según datos del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para el año 2014, las localizaciones más frecuentes fueron mama, cuello, colon y recto, pulmón

y cuerpo uterino. Las tres primeras causas de muerte por cáncer para el año 2013 fueron mama, cuello uterino, pulmón y bronquios (8).

En este capítulo se tratarán las lesiones neoplásicas más frecuentes en la mujer durante la menopausia, las consecuencias de la enfermedad sobre la condición hormonal de la mujer y los efectos de la terapia hormonal sobre el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer. Se abordará, por tanto, el cáncer de endometrio, ovario, cuello uterino y vulva como lesiones ginecológicas. También se abordará el cáncer de colon y recto, pulmón, tracto digestivo superior (hepatocelular, gástrico y vesícula biliar), sistema nervioso central y melanoma. Finalmente, una revisión de la patología ginecológica benigna: leiomiomatosis uterina y endometriosis.

## 2. Cáncer de endometrio

Es la enfermedad neoplásica maligna ginecológica con mayor incidencia en el mundo occidental y en la mayoría de los casos, alrededor de un 75 %, se diagnostican en etapas tempranas, principalmente motivado a la ocurrencia de sangrado genital postmenopáusico. En Venezuela, para el año 2014, se reportaron 997 casos nuevos, de los cuales 83 % fueron diagnosticados en mujeres mayores de 45 años (9).

### Riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia hormonal (TH)

El cáncer de endometrio sigue siendo uno de los modelos patogénicos mejor estudiados. La comprobada relación etiológica del uso de estrógenos sin oposición progestacional, sigue siendo ampliamente aceptada y se considera uno de los factores de riesgo más importantes. Por el contrario, la terapia con estrógenos, sumada a progestágenos, bien sea en esquemas cíclicos o continuos, en mujeres menopáusicas ha demostrado un perfil de seguridad satisfactorio en la disminución del riesgo para cáncer de endometrio, especialmente relacionado con la reversión farmacológica de los eventuales cambios hiperplásicos inducidos por la estrogenoterapia.

En el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) no se encontró aumento en la incidencia de cáncer

endometrial en mujeres con TH combinada (10). No obstante, la conclusión del estudio del Millón de Mujeres, en el subgrupo de pacientes sin sobrepeso, registró un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio con el uso de tibolona, estrógenos solos y/o TH cíclica (11). Paralelamente, se registró que la TH continua no aportó ningún beneficio en relación a la disminución de riesgo. En el subgrupo de pacientes obesas o con sobrepeso (IMC>25), el uso de TH cíclica o continua redujo de forma estadísticamente significativa la incidencia de cáncer endometrial. Por su parte, el uso de tibolona y de estrogenoterapia sola, elevó discretamente el riesgo en todas las mujeres.

En el estudio THEBES, se logró demostrar que el uso de tibolona no se relacionó con un aumento en la incidencia de hiperplasia endometrial y/o cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas (12).

En el estudio HERS II, el riesgo de cáncer endometrial fue 75 % más bajo en las mujeres del grupo con terapia hormonal combinada en comparación con el grupo placebo, sin embargo, la comparación no alcanzó una significación estadísticamente válida (13). Por otra parte, el diagnóstico temprano se ha considerado un valor agregado relacionado con el control sucesivo de las pacientes con TH, pero para el momento actual, no se ha encontrado, en la literatura disponible, series que soporten este hecho en forma convincente. Se ha aceptado que, para el momento del diagnóstico, la mayoría de las pacientes, a quienes se les diagnostica un cáncer endometrial durante la TH, presentan tumores hormono dependientes y en estadios más precoces, los cuales se relacionan con un mejor pronóstico.

En cuanto al uso de tamoxifeno, el incremento en la incidencia de patología endometrial preinvasiva y cáncer invasor, es también un hecho reconocido desde hace algún tiempo (14). El uso de tamoxifeno, como quimioprofilaxis y terapia endocrina adyuvante del cáncer de mama, se ha relacionado con un aumento en la incidencia de esta patología (15,16). Para el estudio NSABP P-1, el incremento en la incidencia de cáncer endometrial en pacientes de alto riesgo para cáncer de mama que recibieron tamoxifeno, fue mayor que en las que recibieron placebo, con un aumento del riesgo de 2,5 (95 %; IC: 1,35 - 4,97).

El estudio sueco (*Swedish Study*), en el que se utilizaron 40 mg diarios de tamoxifeno como terapia adyuvante, una dosis mayor que la usual, reportó un aumento de la incidencia de cáncer endometrial con un RR de 6,4 (P<0,01) (17).

### **Uso de TH en pacientes sobrevivientes de cáncer endometrial**

Los datos estadísticos en este subgrupo son limitados. En algunas series se ha reportado, en pacientes tratadas por cáncer endometrial tipo endometriode, bien diferenciado (G1), en estadios I y II, que la TH que incluya estrogenoterapia asociada a progestágeno, presenta un perfil de seguridad medianamente aceptable al evaluar el índice de recaídas (18). El consenso de la *North American Menopause Society* (NAMS), de 2017, limita el uso de TH a estadios tempranos, tratados quirúrgicamente, en pacientes jóvenes sintomáticas, con riesgo de desarrollar enfermedades asociadas al hipostrogenismo, donde las opciones no hormonales no han funcionado (19). El panel de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) considera que la TH es una opción razonable en pacientes con bajo riesgo de recurrencia, sin embargo, recomienda, que antes de iniciar la terapia debe ser discutida e individualizada en detalle la indicación conjuntamente con la paciente (20). En caso de indicar la TH, debe esperarse un periodo entre 6 y 12 meses para dar inicio a la terapia, recomendando incluir estas pacientes en un estudio clínico. El uso de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) podría considerarse una opción razonable a la TH, sin embargo, es necesario esperar el resultado de estudios que comparen los beneficios y riesgos entre el uso de estrógenos y SERM. Para este mismo panel, el uso de alternativas no hormonales constituye una opción altamente segura y eficiente.

### **3. Sarcoma del estroma endometrial (SEE) y leiomiomas (LMS) uterino**

La relación etiológica entre uso de TH y sarcomas uterinos (SEE y LMS) ha sido reconocida, principalmente con el uso de estrogenoterapia sin oposición con progestágenos. El estroma endometrial

es un tejido blanco exquisitamente sensible al efecto de los estrógenos. Es claramente reconocido el efecto estimulante que el tamoxifeno, como agonista estrogénico débil, tiene a nivel endometrial.

El uso de TH con estrógenos solos en mujeres con antecedentes de sarcoma del estroma endometrial, es considerado una contraindicación absoluta en vista de que se ha asociado con un incremento en las recurrencias y progresión a distancia (20 - 22). En pacientes tratadas con sarcoma del estroma endometrial de bajo grado o leiomiomas uterino con receptores de estrógenos y/o progesterona positivos, la ooforectomía es considerada parte esencial del tratamiento. Bajo esta misma óptica el tratamiento adyuvante de esta patología incluye la supresión del efecto estrogénico mediante el uso de progestágenos potentes como el acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona e inclusive el uso de inhibidores de aromatasa.

#### 4. Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica maligna más letal. A nivel global, constituye la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer. En Venezuela, para el periodo 2013-2014, se registraron 817 casos nuevos y 495 defunciones por esta causa (9). Más de 70 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas y los esfuerzos por diseñar una metodología de pesquisa eficaz y eficiente en la población general, como el estudio UKCTOCS, no han dado los resultados esperados (23).

#### Riesgo de cáncer de ovario con el uso de TH

En un estudio realizado en Estados Unidos, evaluando más de 40 000 mujeres, publicado en el año 2002, se concluyó que el uso de terapia estrogénica sola, por más de 10 años, elevaba el riesgo de manera significativa en comparación con las mujeres no usuarias de TH (24). Para el Estudio del Millón de Mujeres, se registró un incremento del riesgo de 20 % de desarrollar cáncer de ovario en las pacientes usuarias de TH (11). No obstante, la *International Menopause Society* (IMS) afirma que dicho hallazgo carece de significación clínica en vista de que el riesgo absoluto de cáncer de ovario en usuarias de TH es de un caso extra por cada 2500 mujeres después

de 5 años de tratamiento y una mortalidad adicional de un caso por cada 3300 mujeres (25). Recientemente, en el metaanálisis realizado por el *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*, se concluye que por cada 1000 mujeres que utilicen TH por 5 años, se producirá un caso de cáncer de ovario y por cada 1500 mujeres una muerte por esta causa (26). De igual forma, en estudios observacionales, el uso de tibolona no se ha relacionado con un incremento en el cáncer de ovario.

Para la *North American Menopause Society* (NAMS), no hay suficiente evidencia para afirmar que los estrógenos inicien o promuevan el cáncer epitelial de ovario (19).

#### TH después de cáncer de ovario

La TH no afecta la supervivencia de las pacientes tratadas por cáncer de ovario, por el contrario, en un estudio realizado por Eeles y col., (27) evidenciaron un mejor pronóstico en pacientes sobrevivientes de cáncer epitelial de ovario que utilizaron esta terapia. La TH puede ser considerada en pacientes con cáncer de ovario que presenten síntomas climatéricos.

Aunque con datos limitados, la NAMS recomienda restringir el uso de TH en pacientes sobrevivientes de cáncer de ovario con histologías que potencialmente expresen receptores estrogénicos, tales como, carcinomas serosos de bajo grado, tumores endometrioides / células claras con enfermedad residual (19). En este mismo grupo se incluyen los tumores del estroma y de los cordones sexuales, específicamente, tumores de la granulosa y los tumores de las células de Sertoli-Leydig.

#### 5. Cáncer cervical

##### Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer cervical ocupa el séptimo lugar en incidencia y mortalidad entre todas las neoplasias, cuando se consideran ambos sexos, y el cuarto lugar cuando se considera solo el sexo femenino, con más de 527 000 nuevos casos diagnosticados en 2012. Las tasas de incidencias son más elevadas en los países en

desarrollo (África del Este) y más bajas en los países desarrollados (Oeste de Asia, Australia, Nueva Zelanda y Norte América (25, 28). Ello es debido a la influencia de los programas de cribado de base poblacional que han sido desarrollados con éxito en los países desarrollados, produciendo una reducción importante en la incidencia de la enfermedad y, en consecuencia, en la mortalidad por la misma (25, 29).

En Venezuela, según datos del Programa de Oncología del MPPS, para el año 2013, el cáncer de cuello uterino produjo 1623 muertes y ocupó el segundo lugar en incidencia y mortalidad. Para 2014, la incidencia fue de 3899 casos (8).

El pico de edad para el desarrollo del cáncer cervical es entre los 30 y 35 años, con un segundo pico de incidencia en edades avanzadas (30). Los resultados del despistaje de cáncer de cuello y sus etapas preinvasivas, han producido una reducción más significativa en el diagnóstico en mujeres mayores de 45 años (1). Se ha reportado disminución de la incidencia de neoplasia intraepitelial (NIC) en poblaciones de edad avanzada de países desarrollados, donde los programas de pesquisa tienen mayor cobertura. En Venezuela, la mayor incidencia ocurre entre los 35 y 54 años de edad, 2118 casos en 2014, con 914 casos adicionales entre 55 y 74 años (8). En 2014, se planteó que la verdadera incidencia de cáncer cervical en pacientes de edad avanzada está subestimada por no hacer la corrección estadística después de considerar las pacientes sometidas a histerectomía. Así, la incidencia no declina después de la menopausia, sino que continúa incrementándose hasta los 69 años, lo cual es particularmente importante en la población afroamericana (31).

Recientemente, estudios realizados en países en desarrollo han mostrado que las mujeres de mayor edad tienen mayor riesgo de lesiones intraepiteliales y cáncer cervical (32). Otros estudios han mostrado un incremento de la frecuencia y prevalencia de ADN de virus de papiloma humano (VPH) y NIC 3 en mujeres mayores de 55 años (33). También se ha establecido que en países menos desarrollados hay una mayor prevalencia de VPH de alto riesgo en este grupo de edad.

### **Prevención primaria en la mujer posmenopáusica**

A causa de su edad, la mujer posmenopáusica no es elegible para vacunación contra el VPH (34), aunque existen estudios realizados en mujeres que fueron vacunadas a los 55 años, con seguimiento por 6 años, para demostrar eficacia y cubrimiento de la vacuna por este periodo, demostrando que la respuesta inmune inducida por la vacuna se mantuvo (35).

Una vez más, la educación juega un papel muy importante como estrategia de prevención primaria en este grupo etario. Los factores de riesgo son similares a pacientes de otros grupos de edad, pero en estas mujeres, el factor de riesgo más importante es no haberse realizado nunca una citología (36). Hasta 70 % de los cánceres invasivos son diagnosticados en mujeres que no han acudido a la pesquisa en los últimos 4 años (1)

### **Prevención secundaria, cribado durante la posmenopausia**

La probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino aumenta con la edad y en el momento del diagnóstico, el cáncer cervical en las mujeres mayores, tiende a ser más avanzado. Debido a que muchos casos de cáncer cervical son diagnosticados en mujeres mayores de 50 años, las pruebas de pesquisa siguen siendo importantes después de la menopausia (29, 37). En el año 2012, se publicaron los principales lineamientos por parte de las sociedades de patología cervical para la pesquisa del cáncer de cuello uterino (38). La Sociedad Americana del Cáncer (ACS), la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) y la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP) recomiendan para el cribado de mujeres entre 30 y 65 años, el uso de citología y determinación de ADN de VPH cada 5 años (preferido) o citología cada 3 años (aceptable). Entre los 50 y los 65 años, las mujeres son todavía altamente susceptibles a la enfermedad y deben estar incluidas en los programas de detección, aunque se ha descrito una baja frecuencia de cribado en este grupo de edad, en muchos casos debido a que gran número de mujeres creen que no es necesario continuar con la pesquisa después de la menopausia (29). En mujeres con un adecuado control y pesquisa previa, sin historia de NIC 2 o más en los 20 años anteriores, se debe finalizar la pesquisa a los 65 años (38). Las mujeres

que no cumplan con estos criterios deben continuar con algún método de despistaje, por al menos 20 años desde el diagnóstico (38). Estas directrices se basan en la opinión de consenso de expertos (38, 39).

Se ha recomendado la inspección visual con ácido acético (VIA) o con lugol como estrategia alternativa de despistaje en los países menos desarrollados, o en aquellos de bajos ingresos. Sin embargo, en vista de los cambios en la ubicación de la unión escamo columnar como consecuencia de la falla en la estimulación hormonal en la posmenopausia, la efectividad de estos métodos se ve comprometida, con una caída significativa de la sensibilidad de 56 % en la premenopausia a 41 % en la posmenopausia (34). Otros estudios no han reportado esta reducción (40, 41). Estudios recientes han mostrado la mayor sensibilidad de la determinación de ADN de VPH como estrategia de cribado primario en comparación con la citología en la posmenopausia (42, 43). El uso de la prueba combinada, ADN de VPH más VIA parece elevar la sensibilidad (100 %), con una pequeña reducción de la especificidad (79,5 %). La sensibilidad de la citología, sin embargo, parece verse menos afectada por los cambios cervicales propios de la menopausia (34).

La tipificación viral en una muestra colectada sin espéculo puede ser una opción aceptable como alternativa para la pesquisa cervical en mujeres mayores; ofrecer este método podría mejorar la cobertura de los programas en mujeres de este grupo de edad, quienes encuentran el uso del espéculo menos aceptable para la pesquisa (44).

### **Diagnóstico en la posmenopausia**

Las células cervicales pasan por muchos cambios no cancerosos que pueden ser causados por las fluctuaciones hormonales que ocurren durante la menopausia. Aunque muchos cambios en las células cervicales son comunes y no son cancerígenos, aparecen como células anormales en la citología. La maduración del epitelio escamoso del cuello uterino depende de la presencia de estrógenos. En su ausencia, no se producen maduración ni glucogénesis totales. En consecuencia, después de la menopausia, las células no maduran más allá de la capa parabasal y no se

acumulan en capas múltiples de células planas. El epitelio se vuelve delgado y atrófico (37, 39).

A la inspección visual, el epitelio aparece pálido, con manchas petequiales subepiteliales, por ser muy propenso a los traumatismos. El desarrollo de pequeñas hemorragias puntiformes después del coito o tras la toma de citología es normal debido a la delgadez del epitelio y a la fragilidad capilar. El límite escamo-columnar no suele ser visible en su totalidad, zona de transformación tipo 2 o 3 (45). En estos casos, cuando hay citología alterada o sospecha de lesión en cérvix, se hace necesario el estudio del endocérvix. El tratamiento con estrógenos por vía oral o local durante dos semanas mejora la capacidad diagnóstica de la técnica colposcópica en las pacientes que presentan atrofia y zona de transformación no visible a la colposcopia.

En una paciente menopáusica que presente ectopia, es prácticamente seguro que habrá influjo hormonal que conviene estudiar adecuadamente (37).

### **Consecuencias hormonales del tratamiento del cáncer cervical**

Las pacientes con carcinoma de cuello uterino precoz (estadios IA1, IA2, IB1 y IIA1) se favorecen con el tratamiento quirúrgico (46), la afectación de la calidad de vida es un fenómeno a corto plazo y poco intenso (47). La ooforectomía no suele ser necesaria en el manejo quirúrgico del carcinoma escamocelular de cuello uterino. Pero el adenocarcinoma (ADC) cervical tiene un mayor riesgo de metástasis en los ovarios, por lo que las pacientes premenopáusicas con ADC de cuello uterino pueden requerir ooforectomía bilateral. Dado que esto puede producir una menopausia quirúrgica sintomática, es muy importante considerar la seguridad del uso de la terapia hormonal, sin embargo, suele haber poca adherencia al tratamiento, en parte debido al temor de un segundo cáncer (48). El cáncer cervical no se considera sensible a estrógenos por lo cual la terapia puede ofrecerse cuando esté indicada (49). En casos en los cuales se requiera la radioterapia como adyuvante después de la histerectomía, existe la posibilidad de realizar la trasposición de los ovarios ubicándolos fuera del campo de radiación, lo que reduciría la necesidad de terapia hormonal. Si está indicada, una vez realizada

la histerectomía, se recomienda terapia con solo estrógenos (49).

En pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado (estadios IB2 a IVA) (46, 47), el tratamiento de elección incluye radioterapia y quimioterapia. En estas pacientes, el deterioro de la calidad de vida a corto y largo plazo es más severo (47). En estos casos, la radioterapia usada como modalidad primaria, tiene como consecuencia la destrucción de la función endocrina de los ovarios y cambios en la mucosa vaginal que pueden llevar a la obliteración de la vagina, esto último, induce dispareunia y afecta la función sexual, además de dificultar la evaluación del endometrio (47). De ser necesario el uso de terapia hormonal, debe usarse siempre combinada (49).

Es importante recalcar la seguridad de la terapia hormonal en general y entre pacientes tratadas por cáncer cervical. Solo la mitad de las mujeres reciben consejería y/o prescripción de terapia hormonal después del diagnóstico de menopausia iatrogénica (50). Adicionalmente, se requiere de la aplicación de medidas no hormonales para reducir los síntomas en aquellas pacientes que eligen no iniciar la terapia hormonal (48).

### **Terapia hormonal y riesgo de cáncer cervical**

El cuello uterino es un órgano altamente sensible a los estrógenos, sin embargo, el papel que juegan los estrógenos en el riesgo para el desarrollo de la enfermedad no se ha establecido claramente (1).

La investigación de la correlación entre terapia hormonal en la menopausia y cáncer cervical se ha visto obstaculizada por dos aspectos fundamentales: la terapia hormonal es usada en forma predominante en los países desarrollados donde el riesgo para cáncer cervical se ha visto reducido como resultado de la pesquisa y, además, hay una tendencia entre las usuarias de terapia hormonal a asistir, con mayor frecuencia, a la consulta ginecológica para su cribado (1, 51).

En la evaluación de los hallazgos citológicos del grupo de pacientes que recibió terapia combinada en el estudio WHI (*The Women's Health Initiative*, WHI), seguidas por 6 años, se observó un incremento de las anomalías citológicas (OR 1,4; 95 % IC 1,2 – 1,6),

pero no se detectó ninguna diferencia en las tasas de incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, lo cual podría ser comparable con las NIC de alto grado y cáncer (52). Similares hallazgos se obtuvieron en el estudio HERS (*The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), una elevada incidencia no significativa de anomalías citológicas (OR 1,4; 95 % IC 0,9 – 2,0), sin incremento del cáncer cervical (53).

Recientemente, en una revisión del WHI publicada en 2017, se concluyó que, entre mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona por una media de 5,6 años, o con estrógenos equinos conjugados solos por una media de 7,2 años, no se observó un incremento de la mortalidad por todas las causas, por enfermedad cardiovascular o por cáncer durante un periodo acumulativo de 18 años (54).

La asociación entre terapia hormonal en la menopausia y ADC de cuello uterino no está bien definida. En el año 2012, un estudio registró un incremento del riesgo de tener ADC de cuello uterino entre mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia por más de 5 años (TIE (tasa de incidencia estandarizada) 1,83; 95 % IC 1,24 – 2,59), en ese mismo estudio se demostró una reducción del riesgo de cáncer escamoso (TIE 0,34; 95 % IC 0,16 – 0,65) (55).

## **6. Cáncer vulvar y vaginal**

Aunque el cáncer de vulva representa solo el 1 % de todos los cánceres en la mujer, es la neoplasia anogenital más común en mujeres por encima de los 70 años. Su incidencia anual se incrementa con la edad, en 2014 hubo un incremento desde 2,5 por 100 000 entre 40 a 44 años, hasta 17 por 100 000 entre 80 a 84 años (56). El promedio de edad del diagnóstico es 65 años (7). El cáncer vaginal es aún más raro, con una frecuencia de 1: 100 000 (7)

Se ha demostrado que el riesgo de cáncer vulvar se asocia con la neoplasia intraepitelial cervical, y tiene similares aspectos etiopatogénicos con los cánceres asociados a infección por VPH de alto riesgo oncogénico, tales como cervical, anal y vaginal. Sin embargo, existe

una reducción en la proporción de cáncer vulvar relacionada con el VPH asociada con la edad (56), con solo 15 % a 17 % de los casos en mujeres de 67 años asociados a VPH (57). Es así que se describen dos patrones etiológicos: una ruta dependiente del VPH de alto riesgo asociada a neoplasia intraepitelial vulvar usual y una vía independiente asociada a neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada, liquen escleroso y alteraciones genéticas tales como mutaciones del TP53 (58). Las VIN relacionadas con el VPH (denominadas VIN del tipo usual) son más comunes en mujeres menores de 50 años de edad, mientras que las VIN no relacionadas con el VPH (denominadas VIN tipo diferenciado) son más comunes en mujeres de mayor edad (59). Es más probable que el cáncer vulvar en mujeres mayores provenga de una dermatosis vulvar (60); el incremento del riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas es aproximadamente 5 % en mujeres con liquen escleroso, por lo que estas mujeres deberían ser evaluadas para detectar carcinoma en etapas precoces (61) y está clara la importancia del examen vulvar para identificar la presencia de cambios mucocutáneos asociados con lesiones preneoplásicas, los cuales requieren de una biopsia para la confirmación o descarte del diagnóstico (62).

Entre los factores de riesgo para cáncer de vulva en la mujer por encima de los 50 años, se ha descrito el antecedente de NIC 3 (el riesgo es más del doble que las que no tienen el antecedente), la obesidad (más de 70 % de riesgo que aquellas con índice de masa corporal (IMC) normal), la menopausia quirúrgica antes de los 50 años (52 % de incremento del riesgo respecto a aquellas mayores de 50 años). El riesgo no parece estar significativamente relacionado con el tabaquismo, uso de alcohol, situación marital, paridad, histerectomía, haber asistido a pesquisa de lesiones cervicales, diabetes, esterilización quirúrgica, edad de la menarquia o uso de estrógenos exógenos en forma de contraceptivos hormonales o terapia para la menopausia. La edad temprana de la menopausia también se ha asociado al riesgo de cáncer vulvar, sea natural o quirúrgica, aunque esta relación no es estadísticamente significativa (56).

Dado que el cáncer vaginal y vulvar no se consideran lesiones hormono dependientes, la terapia de reemplazo

con estrógenos no está contraindicada. En algunos casos de melanoma vulvar, se ha descrito una mejor supervivencia asociada con el uso de hormonas (OR 0,17; 95 % IC 0,05 – 0,62) (7, 63)

## 7. Cáncer de colon

El inicio de la menopausia es a menudo un momento en que las preocupaciones de las mujeres pueden actuar como un poderoso disparador para alentar modificaciones saludables en el estilo de vida que mantendrán o mejorarán su salud general.

Es importante ayudar a las mujeres a comprender sus riesgos potenciales, alentarlas a encontrar estrategias preventivas proactivas modificando algunas de sus actitudes y utilizar los recursos de salud (cuando estén disponibles) para ser evaluadas. El cáncer es una causa importante de muerte, pero no la principal causa de mortalidad. Las enfermedades cardiovasculares / circulatorias representan 35 % - 40 % de las causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados y 20 % - 25% de las mujeres morirán de cáncer en el mundo (1).

El cáncer de mama, pulmón y colorrectal son frecuentes en la mayoría de las regiones del mundo (1).

El cáncer colorrectal se observa principalmente en los países occidentales desarrollados y representan el 10,1 % de todos los cánceres en mujeres de todo el mundo. Las tasas de incidencia más altas se observan en Australia, Nueva Zelanda, Canadá, Estados Unidos y partes de Europa, los países con menor riesgo incluyen China, India y partes de África y América del Sur; las diferencias en estas incidencias pueden deberse a una clasificación errónea o datos no informados de los países en desarrollo (64).

En la mujer, la incidencia varía en diferentes regiones del mundo, con un rango ajustado a la edad de 3 a 33 por cada 100 000 mujeres, con una edad promedio de diagnóstico a los 70 años (65).

En Venezuela, para 2013, se reportaron 1930 fallecidos y una tasa cruda de 6,22 cánceres de colon -recto para

ambos géneros, un incremento de 11 %, comparada con años anteriores (66).

El sobrepeso y la obesidad, la baja actividad física y la diabetes tipo 2 están relacionados con la resistencia a la insulina y un mayor riesgo de cánceres de colon en todo tipo de poblaciones. La ingesta de alcohol y carne roja procesada se ha asociado con un mayor riesgo en Estados Unidos (EE. UU.), pero en Europa, solo la carne procesada permanece significativamente asociada con el riesgo. La dieta occidental típica podría favorecer el desarrollo de una flora bacteriana capaz de degradar las sales biliares a compuestos potencialmente cancerígenos. Se informa una disminución en los riesgos de cáncer de colon, pero no de recto con el consumo de café (1).

La prueba de sangre oculta en heces es la prueba de detección más utilizada para el cáncer colorrectal y la única prueba de detección actualmente recomendada por la Unión Europea. El concepto implica la detección de sangre en las heces, no es invasivo, es barato, fácil de realizar y puede llevarse a cabo en el hogar. Dado que los cánceres colorrectales solo sangran intermitentemente, deben repetirse cada año o cada dos años (67).

La sigmoidoscopia flexible permite el diagnóstico de lesiones de colon, así como biopsias de tejidos y eliminación de pólipos, pero solo en la parte distal del colon. El cribado con sigmoidoscopia redujo la mortalidad por cáncer colorrectal en 22 % a 31 % y la incidencia en 18 % a 23 %, en ensayos aleatorizados donde el cumplimiento fue alto (67).

La colonoscopia es la mejor herramienta de diagnóstico, pero no se ha evaluado en ensayos aleatorizados hasta ahora. Algunos estudios de cohortes informaron una disminución en la incidencia en 67 % a 77 % y de la mortalidad en 31 % a 65 % (67).

La colonoscopia virtual es una técnica nueva que todavía no ha encontrado su lugar ni su indicación, pero que puede ser prometedora porque es menos invasiva. Sin embargo, está asociada con la radiación (para la versión de tomografía computarizada) y es costosa (1).

Cada técnica tiene algunas ventajas o límites según la disponibilidad en el país o regiones respectivas. Las políticas de salud deben adaptarse a los riesgos relativos y absolutos y a los costos potenciales.

### **Terapia hormonal de la menopausia (THM) y cáncer de colon**

El Estudio de Salud de las Enfermeras (68) reportó que el RR de cáncer colorrectal en las usuarias actuales de hormonas era de 0,65 (IC al 95 %: 0,50 – 0,83). En un meta-análisis (69) de 18 estudios epidemiológicos de THM y cáncer colorrectal, el mismo grupo informó una reducción de 20 % (RR 0,80; IC al 95 %: 0,74 – 0,86) en el riesgo de cáncer de colon y un descenso del 19 % (RR 0,81; IC del 95 %: 0,72 – 0,92) en el riesgo de cáncer de recto para las mujeres posmenopáusicas que habían tomado alguna vez la terapia hormonal en comparación con las mujeres que nunca usaron hormonas. Los dos ensayos clínicos del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) (10) proporcionaron datos sobre el cáncer de colon y THM, en el grupo de terapia con estrógenos más progestágenos (E + P), en mujeres con útero, demostró un beneficio, con RR = 0,63 (IC del 95 %: 0,43 – 0,92) para las usuarias de hormonas, pero por otra parte no hubo un efecto significativo del tratamiento solo con estrógenos sobre la incidencia de cáncer colorrectal en mujeres con histerectomía previa (RR 1,08; IC del 95 %: 0,75 – 1,55). La reducción del riesgo en el tratamiento con E + P fue predominantemente para la enfermedad local, y cuando se había producido la propagación había más compromiso de los ganglios y una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico en las mujeres tratadas con THM. Datos adicionales de los estudios WHI han sido publicados en los últimos años, ya sea combinando los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales, o combinando los ensayos clínicos con años adicionales de seguimiento posterior a la interrupción de la terapia. El resumen de los resultados es que la THM produce un efecto insignificante o no tiene efecto clínico importante (70). Un estudio observacional realizado en Francia (71), con estradiol y progestágenos distintos al acetato de medroxiprogesterona, se asoció con un mayor riesgo de adenoma (HR 1,22; IC de 95 %: 1,05 – 1,41), y con una disminución en el riesgo de cáncer (HR 0,72; IC de 95 %: 0,56 – 0,94).

La tibolona, en un estudio aleatorizado controlado con placebo, registró resultados alentadores en relación con el riesgo de cáncer de colon, con un riesgo relativo de 0,31 (IC de 95 %: 0,10 – 0,96) (72).

Los mecanismos de protección sobre el cáncer de colon no son del todo conocidos; se han relacionado con modulación de factores genéticos, expresión de los receptores de vitamina D y disminución de ácidos biliares, entre otros (36).

En conclusión, en general parece que hay un efecto beneficioso de la THM sobre el riesgo de cáncer de colon, pero los datos son inconsistentes con respecto al tratamiento solo con estrógenos. La THM no debe ser utilizada únicamente para la prevención del cáncer colorrectal.

## 8. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón ocupa el segundo lugar en la lista de neoplasias femeninas, pero ha superado al cáncer de mama como la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en los países más desarrollados (1). La edad avanzada y el tabaquismo son los principales factores de riesgo. Datos epidemiológicos recientes se caracterizan por una mayor incidencia de cáncer de pulmón en mujeres y no fumadores (1).

Algunos estudios han reportado una disminución en el riesgo en mujeres con menarquia temprana y menopausia tardía (73)

Un metaanálisis de 18 diferentes tipos de estudios (estudios aleatorizados controlados, de casos y controles, cohortes, registro de cáncer) mostró un beneficio general para usuarias alguna vez de THM (riesgo relativo [RR] 0,80; IC de 95 %: 0,72 – 0,89) (74). Sin embargo, la reducción del riesgo se observó en usuarias de estrógeno solo, mientras que no hubo un efecto significativo asociado con el uso combinado de E + P (74).

Ninguno de los dos ensayos clínicos del estudio WHI (70) (estrógenos solos o E + P) demostró un aumento significativo en la incidencia de cáncer de pulmón

entre las usuarias de hormonas, en comparación con el placebo. En el ensayo clínico WHI E + P, el riesgo de muerte por cáncer de pulmón fue mayor. Sin embargo, no hubo ningún efecto sobre la mortalidad en las mujeres que iniciaron la terapia de 50–59 años.

La combinación de datos de los estudios clínicos y de observación del estudio WHI ha permitido la identificación de subgrupos en los que se demostró un efecto protector de la THM para todos los cánceres de pulmón (uso previo de E + P durante menos de 5 años), y para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (uso previo de cualquier THM durante 5 – 10 años) (25).

El tabaquismo es un factor de riesgo importante también en este contexto: en el análisis combinado del estudio clínico más el observacional WHI, se encontró que los fumadores actuales tienen mayor riesgo asociado a 10 o más años de uso de E + P (25).

## 9. Cánceres del tracto digestivo superior

### 9.1. Cáncer hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad maligna poco común y hay pocos estudios analizando asociaciones con la THM. El análisis de los resultados de estudios casos-controles de Italia (75) comunicó un OR de 0,2 (IC de 95 %: 0,1 – 0,8) para mujeres que fueron alguna vez usuarias en comparación con nunca usuarias. Sin embargo, un estudio reciente con datos agrupados de 11 cohortes de los EE. UU. (76) que evaluaban 800 000 mujeres, no encontró efecto de la THM de manera global o cuando se analiza por edad de la menopausia natural, uso actual o pasado, el tipo de hormona y la duración de exposición.

No existe una asociación clara entre el uso de THM y carcinoma hepatocelular (25).

### 9.2. Cáncer gástrico y de la vesícula biliar

En un estudio prospectivo observacional de Shanghai, China, con solo 2,1 % de personas-año siendo mujeres posmenopáusicas expuestas a THM, se comunicó que la incidencia de cáncer gástrico en este subgrupo fue

similar a la de las no-usuarias (77).

Un estudio de casos y controles del Reino Unido (78) demostró que el uso de THM (OR 0,56; IC de 95 %: 0,33 – 0,96), así como el uso previo (OR 0,25; IC de 95 %: 0,09 – 0,70), se asocian a menor riesgo de cáncer gástrico; un meta-análisis de siete estudios observacionales (79), (cohortes y de casos y controles), señalaron la misma asociación, al comparar usuarias por alguna vez de THM con las que nunca la utilizaron, se demostró una reducción significativa en el riesgo de cáncer gástrico (RR 0,77; IC de 95 %: 0,64 – 0,92).

La tasa de enfermedad de la vesícula biliar puede ser incluso un 50 % mayor en mujeres usuarias de THM oral. Hay pocos estudios que informen sobre una asociación con el cáncer de vesícula biliar (25).

No existe suficiente evidencia en relación a THM y cáncer gástrico y de la vesícula biliar.

## 10. Tumores del Sistema Nervioso Central

Se cree que las hormonas sexuales femeninas afectan el riesgo de las mujeres a desarrollar tumores del sistema nervioso central (SNC). Algunos autores han reportado un mayor riesgo en las usuarias de la terapia hormonal menopáusica, pero la evidencia es limitada (80).

En el estudio de Benson y col. (81) se evaluaron mujeres de 50 - 79 años con tumores del SNC diagnosticados entre 1987 y 2011. Para todos los tumores del SNC, (n 53 500), glioma (n 5689), meningioma (n 51 197), neuroma acústico (n 5439) y tumores hipofisarios (n 5273), los RR para mujeres que usaron THM versus no usuarias fueron, respectivamente, 1,1 (IC de 95 %: 0,51,10 – 1,32, p <0,0001), 1,14 (0,93-1,40, p 50,2), 1,30 (1,11 – 1,51, p 50,001), 1,37 (1,06 -1,75, p 50,01) y 1,35 (0,99 – 1,85, p 50,06). No hubo diferencia significativa en el riesgo por subtipo de tumor. Se realizó un metaanálisis, combinando este estudio con los resultados de otros estudios publicados con información de exposición recolectada prospectivamente. Se reportó mayor riesgo para todos los tumores del SNC, glioma y meningioma en usuarios de estrógenos solos [1,35 (1,22–1,49), 1,23 (1,06 – 1,42) y 1,31 (1,20 – 1,43), respectivamente]

pero no de THM combinada estrógeno-progestina [1,09 (0,99 – 1,19), 0,92 (0,78 – 1,08) y 1,05 (0,95 – 1,16), respectivamente] (81)

La evidencia disponible sugiere un aumento del riesgo de todos los tumores del SNC (y de glioma y meningioma por separado) en usuarias de TH con estrógeno solo, aunque el exceso de riesgo absoluto es bajo (2 por cada 10 000 usuarios durante 5 años).

El uso de TH está contraindicado en pacientes con diagnóstico de meningioma.

## 11. Melanoma

La asociación entre el uso de la terapia hormonal de la menopausia y la aparición de melanoma maligno de la piel es controversial. Un estudio de cohorte (82) de 684 696 mujeres noruegas, con edades entre 45 y 79 años, seguidas desde 2004 hasta 2008, estimó el efecto del uso de THM, diferentes tipos, vías de administración y dosis de estrógeno y progestina, sobre el riesgo de melanoma maligno. El uso actual de THM se asoció con un mayor riesgo (RR = 1,19 IC de 95 %: 1,03 - 1,37). La terapia estrogénica sola se asoció con un mayor riesgo (RR 1,45; IC de 95 %: 1,21 - 1,73), tanto para la vía oral (RR 1,45; IC de 95 %: 1,09 - 1,93) como no oral (RR 1,44; IC de 95 %: 1,14 - 1,84), mientras que la terapia combinada de estrógeno y progestina no incrementó el riesgo (RR 0,91; IC de 95 %: 0,70-1,19).

No se recomienda el uso de TH en pacientes con diagnóstico de melanoma.

## 12. Patologías benignas

### 12.1. Leiomiomatosis uterina

Los miomas o leiomiomas son frecuentes en mujeres mayores de 40 años, se encuentran en aproximadamente un 30 % a 40 % y aumentan con la edad. Su presentación clínica es variable y depende de su tamaño y ubicación (83). La causa por la que se producen los miomas uterinos

es desconocida, pero se sabe que su crecimiento es estimulado por los niveles de estrógenos circulantes. Se ha demostrado la presencia de una mayor concentración de receptores para estrógenos y progesterona a nivel del núcleo celular en los leiomiomas cuando se comparan con el miometrio circundante y clínicamente se ha observado incremento en el tamaño de los miomas en mujeres que toman estrógenos, así como regresión en mujeres posmenopáusicas (84), de ahí que se espera que en la menopausia los miomas frenen su rata de crecimiento e incluso disminuyan sus dimensiones y la mayoría de pacientes tendrán pocos síntomas que se puedan explicar solo por los miomas (83).

Aunque los leiomiomas son poco frecuentes se deben reconocer signos en los miomas que puedan alertar sobre cambios que sugieran malignidad. Crecimiento de los miomas, crecimiento global del útero o cambios en el patrón vascular de los miomas (pasar de ser circulación periférica a central, desorganizada y con vasos de diferente calibre) son los principales elementos que deben interesar cuando se evalúan pacientes, la mayoría asintomáticas, que tienen miomas (83).

La principal preocupación al indicar terapia hormonal en pacientes posmenopáusicas con diagnóstico previo de leiomiomas uterinos, radica en la posibilidad de aumento de volumen y número de los mismos tras el inicio de la terapia (36). No se aconseja el uso de terapia hormonal cuando hay miomas sintomáticos, complicados, en crecimiento, múltiples, submucosos, miomas tratados con agonistas GnRh o imposibilidad de seguimiento (85). En estos casos, una opción puede ser realizar la miomectomía o la histerectomía antes de iniciar la terapia hormonal (86). Algunos autores han sugerido que el factor crítico es la dosis de progestágeno, ya que dosis bajas no incrementan el riesgo de crecimiento de los miomas (87). Otros autores han señalado que el uso de tibolona no aumenta el volumen ni el número de miomas, sin embargo, esto no parece ser un hallazgo constante (88).

## 12.2. Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad que afecta a un estimado de 6 % a 10 % de las mujeres en edad reproductiva (89). Se define como la presencia de tejido endometrial de ubicación extrauterina y es una

condición crónica debilitante, asociada a dolor pélvico, dispareunia, disuria, dismenorrea e infertilidad. Sin embargo, debido a la falta de recursos diagnósticos no invasivos fiables y a la naturaleza inespecífica de los síntomas, existe un retraso en el diagnóstico, ampliamente reconocido, de 8 a 10 años (90).

La fisiopatología de la endometriosis es compleja y no completamente conocida. La dependencia de estrógenos, la resistencia a la progesterona, la presencia de inflamación y la predisposición genética representan algunas de las características fisiopatológicas de esta enfermedad (91).

La característica central de la endometriosis es el crecimiento dependiente de estrógenos. Las lesiones endometriósicas sobre expresan el receptor beta de estrógenos (ER $\beta$ ) (más de 100 veces en comparación con el tejido endometrial) y expresan altos niveles de proteína reguladora esteroideogénica (StAR) y de aromataasa P450; por otro lado, se asocian a reducción de los niveles de 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (92). Este perfil de expresión resulta en niveles localmente elevados de la forma biológicamente activa del estrógeno (estradiol) (93). Estos estudios moleculares son compatibles con las observaciones clínicas de regresión de la enfermedad, alivio de los síntomas y supuesta cura para la endometriosis cuando las mujeres logran un estado hipo-estrogénico, bien sea natural o inducido, médico o quirúrgico (92).

Entender el medio hormonal alterado en endometriosis ha permitido prescribir medicamentos para suprimir la función ovárica. Sin embargo, en casos muy sintomáticos, el tratamiento médico o la resección laparoscópica de las lesiones endometriósicas, pueden resultar insuficientes y está indicada la inducción de la menopausia mediante análogos de GnRH, o la ooforectomía (94, 95). La menopausia inducida quirúrgica o médicamente está asociada con una rápida y dramática caída en los niveles de estrógeno. Esta disminución puede aliviar los síntomas de endometriosis, pero al mismo tiempo puede desencadenar síntomas de la menopausia.

Existe controversia en relación a la terapia más apropiada en estos casos, sin embargo, los beneficios de su uso sobrepasan los riesgos (36). Pocos estudios han investigado el uso de la terapia hormonal en mujeres

posmenopáusicas con antecedentes de endometriosis. Dos preocupaciones específicas están presentes en este grupo de mujeres. En primer lugar, existe la posibilidad de reactivar el crecimiento de los focos endometriósicos y causar recurrencia sintomática (36). Se calcula que 2 % de las pacientes menopáusicas puede tener endometriosis latente y se ha descrito 2 % de endometriosis recurrente y 6 % de pacientes con persistencia de síntomas cuando se utilizan estrógenos solos (96).

En segundo lugar, existe el riesgo de que los estrógenos promuevan la transformación maligna del tejido endometriósico residual. La transformación maligna es probablemente un camino de varios pasos en el que se progresa de tejido endometriósico a una etapa intermedia anormal y finalmente a carcinoma invasor (97). Estos pasos secuenciales hacia la malignidad se han asociado a alteraciones genéticas en TP53, PTEN y ARID1A y se han demostrado en los cánceres asociados a endometriosis (98). En un estudio animal reciente, mediante un modelo de roedor de la endometriosis, el tratamiento con estrógenos sin oposición indujo con éxito la transformación maligna de los focos endometriósicos (99). La transformación maligna de la endometriosis en respuesta a la terapia hormonal de la posmenopausia en mujeres con historia de endometriosis necesita un estudio de seguimiento a largo plazo para evaluar el riesgo de evolución adversa de la enfermedad (100).

Si una mujer con antecedentes de endometriosis decide optar por la terapia de reemplazo hormonal, la próxima decisión es elegir la preparación más adecuada. Hay pocas pruebas de alta calidad que fundamenten esta decisión la cual resulta compleja.

La endometriosis no es exclusivamente una condición de la fase reproductiva. Las directrices existentes en este campo enfatizan la falta de pruebas, pero sugieren que no se debe negar el tratamiento hormonal a las posmenopáusicas solo por tener antecedentes de endometriosis (85, 94, 101). Las mujeres con antecedentes de endometriosis deben ser cuidadosamente aconsejadas sobre la posibilidad de recurrencia de la enfermedad después de la menopausia. Aunque el riesgo absoluto es probablemente bajo, se les debe recomendar a estas pacientes consultar si experimentan síntomas

de endometriosis. Aun en ausencia de útero, se debe realizar un control estricto con el examen clínico y estudio ultrasonográfico transvaginal para evaluar hallazgos sugestivos de recidiva o actividad de los implantes (36). Además, para las mujeres posmenopáusicas con síntomas recurrentes, resistentes al tratamiento, debe considerarse la obtención de tejido para histología para excluir la posibilidad de malignidad.

Los pacientes deben participar activamente en el proceso de decisión. Se les debe informar que no existen datos sólidos para indicar si la terapia hormonal modifica el riesgo de recurrencia de la enfermedad o transformación maligna.

La terapia debería reservarse para pacientes con severos síntomas climatéricos. Algunos expertos recomiendan terapia con estrógenos a bajas dosis (95) mientras que otros propugnan el uso de la terapia hormonal combinada para las mujeres con antecedentes de endometriosis, para minimizar el riesgo de recurrencia (94, 102, 103). También se puede usar tibolona (101, 102). Ambos regímenes pueden ser usados en pacientes con o sin histerectomía, para reducir el riesgo de recurrencia (102). A las mujeres que no desean terapia con estrógenos o a aquellas con alto riesgo de recidiva (enfermedad residual después de la cirugía) se les debe ofrecer alternativas farmacológicas para el alivio de los síntomas y protección ósea, si está indicada (102).

Otro aspecto a tomar en cuenta en mujeres que se han tratado con ooforectomía bilateral, es el momento del inicio de la terapia. Si persisten pequeños focos de tejido endometriósico después de la cirugía, estos pueden proliferar en respuesta a estrógenos exógenos, aumentando el riesgo de recidiva o transformación maligna. Por lo tanto, puede ser un beneficio teórico, retrasar el inicio de la terapia, permitiendo la remisión del tejido endometriósico residual antes de comenzar con estrógenos exógenos (92).

Hay muchas áreas prometedoras para la investigación futura en este grupo de mujeres. Se ha descrito la seguridad de los moduladores selectivos de receptores

de estrógeno como ospemifene y bazedoxifeno y la combinación de estos agentes con estrógenos (estrógenos especialmente bazedoxifeno/conjugado) (104). Tales estudios pueden representar una alternativa futura a la terapia convencional en pacientes con historia de endometriosis. Se requiere más investigación para clarificar los efectos de las diferentes terapias de reemplazo hormonal sobre la recurrencia de la enfermedad y los síntomas asociados.

## REFERENCIAS

- Gompel A, Baber RJ, de Villiers TJ, Huang KE, Santen RJ, Shah D, et al. Oncology in midlife and beyond. *Climacteric*. 2013; 16: 522 – 35.
- American Cancer Society. [En línea] Cancer facts and figures 2014. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2014. [Acceso abril 2018] Disponible en <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2014.html>.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101 (1): 48 – 60.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (2): 87–108.
- Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril*. 1996; 66 (4): 499-507.
- Wisniewska I, Jochymek B, Lenart-Lipinska M, Chabowski M. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer*. 2016; 23 (2): 178–182. doi 10.1007/s12282-015-0655-2
- Einstein M, Levine NF, Nevadunsky NS. Menopause and Cancers. In: Postmenopausal Endocrinology. Santoro N y Pal L, editores. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2015. 44 (3): 603 - 618.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2017.
- Anuario de Mortalidad. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2016.
- 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 - 333
- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormonal-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1543 – 1551.
- Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, Felix J, Gallagher JC, Rymer H, et al. Tibolone histology of the endometrium and breast end points study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007; 88 (4): 866 - 878.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288 (1): 58 – 66.
- Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfverswärd C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989; 1 (8630): 117 - 120
- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86 (7): 527 - 537.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90 (18): 1371 - 1388
- Rutqvist LE, Mattsson A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early-stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. The Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85 (17): 1398 - 1406
- Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas*. 2004; 48 (4): 333 - 346.
- The NAMS 2017 Hormone therapy position statement advisory panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24 (7): 728 – 753.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [En línea]. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms. Version I. 2018. [Actualizado: octubre 13, 2017, Acceso: febrero 2018]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
- Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dörken B, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2006; 101 (3): 464 – 469.
- Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause. *Eur J Surg Oncol*. 2006;

- 32 (8): 892 – 897.
23. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK. Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10022): 945 – 956.
  24. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002; 288 (3): 334 – 341.
  25. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2):109–150.
  26. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone uses and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015; 385 (9980): 1835-1842.
  27. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (35): 4138 – 4144.
  28. Organización Mundial de la Salud [En línea]. Cervical cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Actualizado: 2012. Acceso: abril 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
  29. Chan C, Chow CK, Wong RS, Chow KM, So WK, Leung DYP, et al. Examining the cervical screening behaviour of women aged 50 or above and its predicting factors: a population-based survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (12): 1195; doi:10.3390/ijerph13121195
  30. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e83431.
  31. Rositch A, Nowak RG, Gravitt PE. Increased age and race-specific incidence of cervical cancer after correction for hysterectomy prevalence in the united states from 2000 to 2009. *Cancer*. 2014; 120 (13): 2032 – 2038. doi:10.1002/cncr.28548.
  32. Ansari M, Mehdi G, Arif SH, Ansari H, Khan T. Smear patterns and spectrum of premalignant and malignant cervical epithelial lesions in postmenopausal Indian women: a hospital-based study. *Diagn Cytopathol*. 2012; 40 (11): 976 – 983.
  33. Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, Chen F, Li LY, Zhang QM, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies. *Int J Cancer*. 2012; 131 (12): 2929 – 2938.
  34. Holt HK, Zhang L, Zhao FH, Hu SY, Zhao KL, Zhang X, et al. Evaluation of multiple primary and combination screening strategies in postmenopausal women for detection of cervical cancer in China. *Int J Cancer*. 2017; 140 (3): 544 – 554.
  35. Schwarz T, Spaczynski M, Kaufmann A, Wysocki J, Gałaj A, Schulze K, et al. Persistence of immune responses to the HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: results from an open-label 6-year follow-up study. *BJOG*. 2015 Jan; 122 (1): 107 - 118.
  36. Blanch R, Sánchez J, Yaremenko F. *Oncología general*. En: Angelino de Blanco MC, Bajares de Lilue M, Pizzi R, editoras. *Consenso Venezolano de Menopausia*. Actualización 2008. Caracas: Editorial Ateproca; 2008. p. 35 - 40.
  37. Vargas J. Cérvix y menopausia. En: *Menopausia una visión clínica*. Vásquez Awad D, Palacios S, Editores. Bogotá, D.C.: Editorial Kimpres SAS; 2016.
  38. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingan S, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137 (4): 516 - 542.
  39. Luna Ríos JG, Caicedo Páez LM. Tamización de cáncer en la mujer madura. En: *Menopausia una visión clínica*. Vásquez Awad D, Palacios S, Editores. Bogotá, D.C.: Editorial Kimpres SAS; 2016.
  40. Dasgupta S, Bhattacharya S. Is visual inspection with acetic acid better than cervical cytology to screen women > 40 years of age for carcinoma cervix? A cross-sectional study on proportion of screen-positive women (by VIA and cervical cytology) having CIN II/III lesion on cervical biopsy: difference between two age groups and among screening methods. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285 (6): 1731 – 1736.
  41. Poomtavorn Y, Suwannarurk K. Accuracy of visual inspection with acetic acid in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia in pre- and post-menopausal Thai women with minor cervical cytological abnormalities. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (6): 2327 – 2331.
  42. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (3): 249 – 257.

43. Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol.* 2012; 125 (2): 343–345.
44. Freeman M, Waller J, Sasieni P, Lim AW, Marlow LA. Acceptability of non-speculum clinician sampling for cervical screening in older women: A qualitative study. *J Med Screen.* 2018; 969141318756452. doi: 10.1177/0969141318756452.
45. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (1): 166 – 172.
46. Medina F, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, et al. Cáncer de cuello uterino. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol.* 2011; 23 (2): 102 – 129.
47. Leppert W, Gottwald L, Forycka M. Clinical practice recommendations for quality of life assessment in patients with gynecological cancer. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2015; 14 (4): 271 - 282
48. Moss EL, Taneja S, Munir F, Kent C, Robinson L, Potdar N, et al. Iatrogenic menopause after treatment for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016; 28 (12): 766 - 775. doi: 10.1016/j.clon.2016.08.016.
49. Durfee J. Hormonal therapy for menopausal symptoms in gynecologic cancer survivors. En: Pal L, Sayegh RA, editores. *Essentials of Menopause Management. A Case-Based Approach.* Cervical Cancer. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
50. Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol.* 2017;147 (3): 597-600. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.009.
51. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23 (1): 87 – 107
52. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, Johnson SR, Hubbell FA, Lane DS, et al. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108 (2): 410 – 419
53. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Valleron JL, Barnabei VM, Bass K, et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133 (12): 942 – 950
54. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, Andersen G, Prentice R, La Croix A, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017; 318 (10): 927-938.
55. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol–progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer.* 2012;131 (4): E537 – E543
56. Coffey K, Gaitskell K, Beral V, Canfell K, Green J, Reeves G, et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulvar cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer.* 2016; 115 (5): 599–606. doi: 10.1038/bjc.2016.165
57. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (16): 3450–3461.
58. Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol.* 2015; 136 (1): 143 – 157.
59. National Cancer Institute [En línea]. Bethesda, MD: PDQ® sobre el tratamiento para adultos. Tratamiento del cáncer de vulva. [Actualización: 07 de febrero de 2018. Acceso: 18 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vulva/pro/tratamiento-vulva-pdq>.
60. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LCLT, de Hullu JA, Bekkers RLMM, Bulten J, Melchers WJGG, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine-tuned. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2009; 18 (7): 2061–2067.
61. Thomas RH, Ridley CM, Mc Gibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosus in women. *J R Soc Med.* 1996; 89 (12): 694 - 698.
62. Palumbo AR, Fasolino C, Santoro G, Gargano V, Rinaldi M, Arduino B, et al. Evaluation of symptoms and prevention of cancer in menopause: the value of vulvar exam. *Transl Med UniSa.* 2016; 15 (10): 74 – 79.
63. MackKie R, Bray C. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 2004; 90 (4): 770 – 772.
64. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22 (4): 191 – 197.
65. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1490 – 1502.
66. Sociedad anticancerosa de Venezuela [En línea]. Caracas, DC: Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2016. [Acceso: abril 2018] Disponible en: <https://>

- www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2016.
67. Garborg K, Holme O, Loberg M, Kalager M, Adami HO, Brethauer M. Current status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24 (8): 1963 – 1972.
  68. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med*. 1998; 128 (9): 705 – 712.
  69. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999; 106 (5): 574 – 582.
  70. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1353 – 1368.
  71. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol* 2012; 27 (6): 439 – 452.
  72. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359 (7): 697 – 708.
  73. Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Spitz MR. Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20 (5): 900 – 911.
  74. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer – systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010; 65 (3): 198 – 204.
  75. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003; 105 (3): 408 – 412.
  76. McGlynn KA, Sahasrabudhe VV, Campbell PT, Graubard BI, Chen I, Schwartz LM, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015; 112 (7): 1266 – 1272.
  77. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, Shu XO, Ji BT, Yang G, Lubin JH, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*. 2007; 56 (12): 1671 – 1677.
  78. Lindblad M, García Rodríguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2006; 94 (1): 136 – 41.
  79. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21 (1): 20 – 38.
  80. Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006; 6: 152.
  81. Benson V, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2015; 136 (10): 2369 – 2377
  82. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer*. 2017; 141 (9): 1763 - 1770.
  83. Quintero JC, Mostajo D, Romero E. Ecografía endovaginal. En: *Menopausia una visión clínica*. Vásquez Awad D, Palacios S, Editores. Bogotá, D.C.: Editorial Kimpres SAS: 2016.
  84. Jiménez Villegas E, González Blanco M. Fibromas y embarazo. En: *El embarazo*. Uzcátegui O, editora. Serie Temas de medicina para la comunidad. Caracas: Editorial Ateproca; 2002. P 295-299.
  85. Nörling M, Nãñez M, Perez Lana B, Belardo MA, Campostrini B, Elizalde Cremonte A, et al. Consenso FASGO: Estado actual del tratamiento en climaterio. *Rev FASGO*. 2017; 16 (1): 33 - 50
  86. Gavai M, Berkes E, Takacs ZF, Papp Z. Can myomectomy be suggested for perimenopausal women before administering hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2007; 58 (1): 107 - 110.
  87. Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 102 (2): 199 – 201.
  88. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period: tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas*. 2002; 42 (3): 243 - 246.
  89. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360 (3): 268 – 279.
  90. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 523 – 532.
  91. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98 (3): 511 – 519.
  92. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K,

- Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017; 23 (4): 481 – 500.
93. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Xue Q, Attar E, Tokunaga H, Su EJ. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2012; 30 (1): 39 – 45.
94. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29 (3): 400 – 412.
95. Farrell E. Treating women with special considerations. *Menopause*. 2017; 19 (1): 41 - 43.
96. Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P, Angsuwatthana S, Techatraisak K, Inthawiwat S, Leerasing P. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86 (8): 702 -707.
97. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30 (9): 612 – 617.
98. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012; 124 (1): 164 – 169.
99. Wang CT, Wang DB, Liu KR, Li Y, Sun CX, Guo CS, et al. Inducing malignant transformation of endometriosis in rats by long-term sustaining hyperestrogenemia and type II diabetes. *Cancer Sci*. 2015; 106 (1): 43 – 50.
100. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017; 20 (2): 138 - 143. doi: 10.1080/13697137.2017.1284781.
101. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD005997. doi: 10.1002/14651858.CD005997.
102. Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas*. 2010; 67 (1): 94 – 97.
103. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86 (10): 1158 - 1164.
104. Mirkin S, Pinkerton JV, Kagan R, Thompson JR, Pan K, Pickar JH, et al. Gynecologic safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: pooled analysis of five phase 3 trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25 (5): 431 – 442.

# Metabolismo óseo y osteoporosis

Dr. Jorge Cedeño,<sup>1</sup> Dr. David Martín,<sup>2</sup> Dr. Armando Pérez Monteverde,<sup>3</sup> Dr. Gregorio Riera.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Endocrinología. Investigador Asociado al Centro de Investigaciones UNILIME Estado Carabobo.

<sup>2</sup>Especialista en Ginecología y Obstetricia Maternidad Concepción Palacios. Unidad de Menopausia y Osteoporosis Clínica Ávila. Presidente SOVEMO. <sup>3</sup>Médico Internista – Endocrinólogo Faculty of American College of Physician (FACP). Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad. Ex Presidente SOVEMO. <sup>4</sup>Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carabobo. Director del Centro de Investigaciones UNILIME, Estado Carabobo. Ex presidente de SOVEMO.

## CONTENIDO:

1. Definición
2. Fisiopatología
3. Epidemiología
4. Factores de riesgo clínicos
5. Evaluación diagnóstica
6. ¿A quién tratar?
7. Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica
8. ¿Cuándo llamar a un especialista en osteoporosis?

## 1. Definición

A La osteoporosis posmenopáusica es un trastorno metabólico óseo producido por la carencia de estrógenos, caracterizado por una masa ósea baja y una alteración de la fortaleza del hueso, que predispone a un aumento del riesgo de fractura.

La fortaleza, refleja densidad y calidad ósea; a su vez la calidad ósea incluye la arquitectura, la tasa de recambio, la acumulación del daño, las propiedades de la matriz y la mineralización.

## 2. Fisiopatología

El pico de masa ósea se alcanza entre los 25 y 30 años y está determinado por múltiples factores, siendo el principal, el factor genético. También son importantes los factores nutricionales, endocrinos y la actividad física. El balance en la remodelación ósea se mantiene hasta los 40 años, luego viene la fase de pérdida ósea donde la edad y la menopausia son factores determinantes (1).

El papel de los estrógenos es fundamental en la fisiopatología de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica, su deficiencia incrementa la resorción y disminuye la formación, lo cual resulta en un deterioro rápido de la masa ósea. Esta pérdida es inicialmente rápida (primeros 10 años de la menopausia) y se hace

más lenta con el transcurso de los años.

Un desequilibrio entre la resorción ósea mediada por osteoclastos y la formación ósea mediada por los osteoblastos, continúa siendo la clave para entender y tratar la osteoporosis posmenopáusia (2).

Los osteoblastos maduros (5 % - 20 %) tienen tres destinos posibles: formar células de revestimiento, sufrir proceso de apoptosis o como resultado de la expresión aleatoria de diferentes genes, para diferenciarse en osteocitos (3).

Los osteocitos constituyen más de 90 % de las células del hueso y son los encargados de detectar y responder a estímulos mecánicos y hormonales para coordinar la función de los osteoblastos y osteoclastos, lo que resulta en pérdida o ganancia de hueso. También están relacionados a la pérdida ósea provocada por glucocorticoides y a la homeostasis del fósforo. Un mecanismo por el cual los osteocitos activan la resorción ósea es sometiéndose a la apoptosis. Esta es inducida por inmovilización, fatiga por carga o deficiencia estrogénica provocando el reclutamiento de osteoclastos y la resorción ósea, por secreción directa o indirecta de RANKL. El estímulo mecánico (ejercicio), los estrógenos y bifosfonatos la inhiben (4).

Los osteocitos maduros secretan esclerostina, producto del gen SOST y es un potente inhibidor de formación de hueso, que antagoniza a varios miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas y se une a LRP5/LRP6. También secretan osteoprotegerina (OPG), regulada por la vía *Wnt*/b-catenina, que compite con RANK-L/RANK en los preosteoclastos (1).

La esclerostina es expresada únicamente por los osteocitos en el hueso y es el primer mediador indiscutible entre los osteocitos y las células que intervienen en el recambio óseo. Es inhibida por los estímulos conocidos de formación ósea como son la carga mecánica y la paratohormona (5).

La vía RANK-L/RANK/OPG media la producción y actividad de las células en la línea de osteoclastos, pero sin embargo la línea de células osteoblásticas y la red de osteocitos en la profundidad del hueso han adquirido un papel preponderante en la fisiopatología

del recambio óseo. El sistema *Wnt* de señales controla la diferenciación de osteoblastos, el depósito de masa ósea y la pérdida de hueso. La esclerostina inhibe las señales del sistema *Wnt* y la formación ósea, pero después de varios eventos bioquímicos intracelulares que promueven la transcripción celular, aumenta el número y actividad de los osteoblastos, por ende, la formación ósea (6).

#### **Las evidencias fisiopatológicas incluyen: (1, 7)**

1. El estradiol activa la apoptosis o muerte celular programada de los osteoclastos, y estimula la producción del factor de crecimiento tisular beta (TGF) y OPG en osteoblastos.
2. La ooforectomía en animales de experimentación aumenta el factor de necrosis tumoral alfa activando el reclutamiento de los osteoclastos.
3. La deficiencia estrogénica, además estimula la resorción ósea mediante el incremento en la producción de citoquinas.
4. La vitamina D (hormona esteroidea) es importante para la mineralización, interviniendo en la homeostasis fósforo/calcio, a través del control de la absorción de calcio en el intestino y la reabsorción en el riñón o por acción directa sobre los osteoblastos. Está bajo control de moduladores endocrinos como la paratohormona (PTH) y los estrógenos
5. En la menopausia, la deficiencia de estrógenos disminuye la absorción intestinal de calcio y estimula su excreción urinaria, lo cual contribuye a la producción de hiperparatiroidismo secundario. De igual manera, la carencia de estrógenos disminuye la síntesis de 1-25 (OH) D3 por déficit en la síntesis de la 1alfa hidroxilasa renal.
6. Los parámetros de calidad ósea: microfracturas (daño acumulado), tasa de recambio, mineralización, propiedades de la matriz ósea y microarquitectura, son, de igual manera, determinantes en la resistencia ósea y, por tanto, de la aparición de fracturas.

### 3. Epidemiología

La osteoporosis ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una “Epidemia intolerable” y constituye una de las 10 enfermedades que más daño causa a la humanidad. Esta afección causa 70 % de las fracturas por trauma menor en mujeres mayores de 45 años. Así, 40 % de las mujeres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica en algún momento de su vida. En 2010, se estimó que la cifra mundial de personas de 50 años y mayores que suponían alto riesgo de fractura por osteoporosis era de 158 millones y se estima que esta cifra se duplicará para 2040. América Latina será la región con el envejecimiento poblacional más rápido en el mundo, entre 2015 y 2030 (7, 8).

La fractura vertebral osteoporótica es la más común en la menopausia temprana y una de cada tres mujeres la sufrirá en algún momento de su vida. En el estudio multinacional EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*), la prevalencia de deformidades vertebrales fue de 13 % en mujeres entre 65 y 69 años de edad. Datos recientes de LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*) mostraron valores desde 8,0 %, 8,3 % y 12,6 % en la década de 60-69 años en Brasil, Puerto Rico y México respectivamente; y hasta 26,8 %, 21,5 % y 37,9 % después de los 80 años en dichos países. Más de 50 % son asintomáticas y una fractura previa predice la aparición de una nueva fractura, así 1 de cada 5 tendrá un nuevo episodio en el año siguiente (7).

En referencia a Venezuela, el promedio de edad de la menopausia es 47,8 años. La prevalencia de osteoporosis y fracturas en el país no es del todo conocida. Se estima, por estudios limitados, que en mujeres mayores de 50 años cerca de 40 % presenta osteopenia y 25 % osteoporosis, solo 10 % de mujeres mayores de 70 años tienen masa ósea normal. En el mundo ocurrieron 1,7 millones de fracturas de fémur en 1990 y se esperan 6 millones en 2050. En Venezuela, en un estudio regional en Carabobo, en el año 1995, se estimaron 9,6 fracturas de fémur por día y se proyectaron 67 fracturas diarias para el año 2030. En estadísticas mundiales, mueren en el primer año 36 % de hombres y 21 % de mujeres.

Durante el período de hospitalización por fracturas, 8 % de hombres y 3 % de mujeres mueren por cualquier causa (7).

Estudios realizados en el Estado Mérida revelan una mortalidad por fracturas de cadera mayor en mujeres que en hombres, la mortalidad fue de 46,7 % durante el primer año y de 36,1 % durante los primeros 5 años. Igualmente se reportó una mortalidad de 100 % en aquellos pacientes que no fueron intervenidos. Un estudio realizado en el Estado Carabobo reveló una mortalidad en el año 1995 de 17 % en los primeros 4 meses (7).

Al año de la fractura de cadera, 40 % de los pacientes son incapaces de caminar por si solos, 60 % necesitan ayuda para actividades esenciales y 80 % es incapaz de realizar por lo menos una actividad de su vida diaria. Es necesaria la ejecución de nuevos estudios epidemiológicos en el país para conocer mayores detalles sobre la incidencia y/o prevalencia de la osteoporosis posmenopáusica, así como de sus consecuencias (7).

### 4. Factores de riesgo clínicos

La aproximación al paciente con osteoporosis es mediante la evaluación de los factores de riesgo y la medición de la densidad ósea. La osteoporosis primaria es la más frecuente, pero es importante descartar otras patologías y condiciones médicas asociadas con osteoporosis, estas incluyen patologías endocrinas, hematológicas, reumatológicas, gastrointestinales, entre otras. El diagnóstico es principalmente densitométrico, pero puede establecerse al ocurrir fracturas en sitio típico (muñeca, columna, cadera) con un trauma mínimo.

Los factores de riesgo más importantes de osteoporosis que deben ser considerados en las posmenopáusicas son (7):

- Edad avanzada.
- Historia personal o familiar de osteoporosis y/o fractura a edad mayor de 50 años.
- Baja masa ósea actual.

- Mujer blanca o asiática.
- Peso menor de 57,7 kg. Índice de masa corporal (IMC) < 21 kg/m<sup>2</sup>.
- Hábitos psicobiológicos: cigarrillo y alcohol (> 2 tragos/día).
- Insuficiencia ovárica primaria, menopausia temprana natural o quirúrgica.
- Historia de periodos de amenorrea.
- Anorexia nerviosa o trastornos de la alimentación.
- Ingesta baja de calcio de por vida.
- Deficiencia de vitamina D.
- Tratamiento con glucocorticoides, quimioterapia, anticonvulsivantes, anticoagulantes, exceso de hormona tiroidea, análogos GnRH, inhibidores de la aromatasa.
- Inactividad física.
- Ciertas enfermedades crónicas como artritis reumatoide.

### **FRAX (*Fracture risk assesment tool*)**

La herramienta FRAX<sup>®</sup> se ha desarrollado para evaluar el riesgo de fracturas de los pacientes. Se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral (9).

Los algoritmos FRAX<sup>®</sup> dan la probabilidad de fractura de cadera y de una fractura osteoporótica mayor (fractura clínica de columna vertebral, muñeca, cadera u hombro) a 10 años. Se ha estimado el riesgo para la población latinoamericana, incluyendo una cohorte venezolana, que es un tercio de lo reportado en otros países (10, 11),

Con la aplicación FRAX<sup>®</sup> ha ocurrido un cambio paradigmático en términos de la selección de pacientes que deben recibir tratamiento farmacológico contra la osteoporosis. Con este cambio, las decisiones se basarían en el riesgo absoluto de fractura más que en la evaluación de la DMO sola, es decir el umbral

de intervención sería determinado por la voluntad de pagar del prestador del sistema de salud (economía de la salud). En Estados Unidos, el umbral de intervención para fractura de cadera es de 3 % y de fractura osteoporótica mayor de 20 %. En Venezuela, el umbral de intervención es de 0,7 % para fractura de cadera a los 40 años y de 22,0 % de fractura osteoporótica mayor a los 90 años (10,12).

Dentro de las limitaciones de esta herramienta están: a) Disponer de conexión a internet, b) No aplica en mujeres premenopáusicas, c) Excluyen algunos factores de riesgo, como el riesgo de caídas, d) Excluye pacientes que están en tratamiento, e) No hay un gradiente de los riesgos, f) No hace diferencia con fracturas múltiples ni con las subsiguientes, g) No incluye valores de DMO en columna, h) El término osteoporosis secundaria es muy genérico, i) No se dispone de estudios de fármaco-economía regional o venezolano (13, 14).

El nivel de riesgo de fractura al cual debe darse tratamiento (es decir, el umbral de intervención) será determinado por la capacidad y disposición de sufragar los costos por la paciente o bien por el dispensador de salud.

FRAX<sup>®</sup> es una herramienta muy útil, ayuda en la educación del médico y la población para conocer los factores de riesgo clínico, pero no debe reemplazar el juicio clínico en el manejo de esta patología.

## **5. Evaluación diagnóstica**

### **5.1. Anamnesis y examen físico completo**

La anamnesis usualmente aporta más información que el examen físico y resulta el instrumento más poderoso con el que cuenta el médico para elegir a quien estudiar. El objetivo de la evaluación es determinar la extensión y la severidad de la enfermedad, la intensidad del recambio óseo y estimar el pronóstico en relación con el riesgo de fractura con el fin de iniciar una estrategia terapéutica (7).

## 5.2. Laboratorio

Debe incluirse dentro de los exámenes de rutina, la determinación de calcio sérico y urinario (relación calcio/creatinina en orina de dos horas), fósforo sérico y urinario, fosfatasa alcalina y creatinina. Otros análisis específicos se solicitarán en caso de sospecha de osteoporosis secundaria (7).

## 5.3. Densimetría ósea

Constituye el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis.

La densimetría ósea es un procedimiento no invasivo de evaluación cuantitativa de la masa ósea. Actualmente se realiza con técnicas de absorciometría de rayos X de doble energía o DXA, que constituye el método de elección para el diagnóstico y evaluación del riesgo de fractura osteoporótica. La implementación de nuevos programas ampliamente validados como el TBS (*Trabecular Bone Score*) han permitido la evaluación del volumen trabecular añadiendo un factor independiente de estimación del riesgo de fractura. (15)

Indicaciones (16, 17):

- Diagnóstico de osteoporosis en mujeres peri y posmenopáusicas y de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas. En países desarrollados, con sistemas de salud de cobertura total o casi total de gastos, el estudio está indicado en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de acuerdo con los análisis de costo/beneficio.

- Mujeres con hallazgos radiológicos que sugieran baja densidad ósea u osteoporosis
- Presencia de factores de riesgo para osteoporosis y/o fracturas
- Mujeres con hiperparatiroidismo primario y cualquier otro problema metabólico óseo
- Mujeres que inician o en las que se contemple el uso de tratamiento prolongado con corticoesteroides o de fármacos con conocido efecto deletéreo sobre el hueso
- Pacientes con bajo índice de masa corporal <20 kg/m<sup>2</sup>
- Seguimiento del tratamiento para osteoporosis

En la tabla 1 se presentan los criterios diagnósticos densimétricos para osteoporosis en la mujer posmenopáusica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Observaciones en relación a densidad mineral ósea (DMO) y fracturas en la práctica clínica diaria (7):

- Pacientes La disminución de la DMO predice el incremento del riesgo de fracturas a bajo impacto por osteoporosis
- Debe tomarse en cuenta la existencia de otros factores además de la DMO que influyen sobre la resistencia ósea y en la aparición de fracturas, estos factores constituyen en su conjunto la calidad

Tabla 1

Pautas del grupo de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres

Categoría diagnóstica	DMO comparado a la media de mujeres jóvenes
Normal	Hasta < 1 DS debajo del promedio
Osteopenia o baja masa ósea	Entre - 1 DS y -2,5 DS del promedio
Osteoporosis	-2,5 DS o más bajo del promedio
Osteoporosis severa o establecida	-2,5 DS o más bajo <b>con presencia de fracturas</b>

ósea. Esto explica la ocurrencia de fracturas en mujeres con DMO normal o discretamente disminuida

- El tratamiento induce una marcada disminución del riesgo de fracturas que no puede ser explicado únicamente por incrementos en la DMO
- La reducción del riesgo de fractura es evidente antes de que se produzcan cambios significativos en la DMO
- Las variaciones observadas en la DMO de las diferentes regiones del esqueleto se explican en las diferencias en la respuesta del tejido óseo a los diferentes factores que producen esta enfermedad.
- Los cambios a nivel de hueso trabecular (vertebras, región trocantérea y cuello de fémur) son más significativos en la osteoporosis posmenopáusica

Aspectos prácticos en la interpretación de la densimetría ósea por DXA (7,16):

- Un adecuado estudio densimétrico debe incluir proyecciones de columna PA y fémur proximal, en aquellos casos donde no sea posible realizar alguno o ambos estudios debe realizarse, en la medida de lo posible, densimetría de antebrazo no dominante
- La densimetría de antebrazo no dominante también está indicada en las siguientes situaciones:
  - o con obesidad mórbida
  - o presencia de material de síntesis o elementos de fijación a nivel de columna lumbar
  - o escoliosis o cambios degenerativos severos
  - o en quienes no sea posible la interpretación de al menos dos vértebras lumbares
  - o presencia de cambios degenerativos, prótesis

de cadera o elementos de osteosíntesis o fijación

- Los cambios morfológicos en la columna vertebral, la presencia de osteofitos y la calcificación de la aorta abdominal pueden modificar la DMO y dar lugar a una inadecuada interpretación del estudio especialmente en mujeres mayores de 65 años
- Una inadecuada rotación del fémur puede aumentar o disminuir la DMO
- Existe correlación mayor entre una DMO baja en fémur y el riesgo de fracturas en dicha área (riesgo sitio específico)
- El riesgo de fracturas en un sitio determinado es más específico cuando se evalúa la DMO de esa región de interés.
- El diagnóstico de osteoporosis debe sustentarse en la DMO más baja obtenida en las regiones de interés (ROI) validadas. En la columna lumbar el diagnóstico debe basarse en el análisis del mayor número de cuerpos vertebrales posibles, siendo cuatro el ideal (L1 a L4) o al menos dos vértebras contiguas o no. Nunca debe establecerse el diagnóstico con base en los valores de DMO obtenidos de un solo cuerpo vertebral. En el fémur proximal, el diagnóstico debe hacerse con base en la DMO más baja bien sea de cuello femoral o cadera total. En el antebrazo la ROI validada para diagnóstico es la correspondiente al tercio medio o 33 % del radio del miembro no dominante.
- Debe hacerse una primera densimetría, que servirá como base para posteriores comparaciones y un año más tarde para apreciar la velocidad de los cambios en la DMO. Los estudios de seguimiento de la historia natural de la osteoporosis o de valoración de los efectos del tratamiento habitualmente deben realizarse cada 2 o 3 años. Intervalos menores de tiempo se recomiendan en pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos de conocido efecto desmineralizante o en aquellas con osteoporosis por hiperparatiroidismo, en quienes se aprecian cambios más rápidos de la DMO y

en quienes presenten disminución brusca del peso corporal o de la estatura.

- Para una adecuada interpretación de los cambios entre dos densimetrías sucesivas se debe conocer el Cambio Mínimo Significativo (CMS) que es la magnitud del cambio en la DMO que corresponde a cambios biológicos reales. El CMS se calcula sobre la base de la precisión del equipo y del técnico de cada Unidad de Densimetría, la cual no debe superar 1,9 % para columna lumbar, 1,8 % para cadera total y 2,5 % para cuello femoral. El cambio detectado para considerarse significativo debe superar el CMS de cada ROI en particular (columna lumbar CMS de 5,3 %, cadera total CMS de 1,8 %, cuello femoral CMS de 6,9 %).
- En las pacientes posmenopáusicas y en transición menopáusica, el diagnóstico se basa en el T-Score obtenido en cuello femoral, cadera total o columna lumbar PA. La población de referencia, independientemente de la raza, es la de la base de datos del estudio NHANES III para mujeres caucásicas en cuello femoral y cadera total. Para el T-Score de columna lumbar la base de datos será la propia de cada fabricante.
- El Z-Score debe calcularse con la base de datos de cada raza en particular

### **Trabecular Bone Score (TBS)**

Es un método analítico no invasivo, basado en las imágenes de columna lumbar obtenidas por DXA, que permite medir la textura del hueso estimando la microarquitectura ósea; se correlaciona positivamente con el número y conectividad de las trabéculas y negativamente con el espacio entre ellas. Un alto valor de TBS permite inferir que la microarquitectura ósea es adecuada y un valor bajo indica deterioro de la microarquitectura. El TBS se asocia a fracturas vertebrales, fracturas de cadera y fracturas osteoporóticas mayores en mujeres posmenopáusicas. El TBS se utiliza en asociación a la herramienta FRAX y a la DMO para ajustar la probabilidad de fractura en mujeres con osteoporosis y de fractura osteoporótica mayor en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 (18, 19).

### **Predicción de riesgo de fractura con DMO y factores clínicos de riesgo**

Kanis y col. (20) publicaron, en agosto de 2007, un artículo sobre riesgo de fracturas en sujetos mayores de 50 años, con información de 9 grandes estudios epidemiológicos, validaron los resultados con otros 11 estudios y agregaron factores de riesgo a modelos solo de densidad mineral ósea (7).

Los hallazgos fueron:

- Los modelos de predicción de fracturas de fémur fueron sustancialmente mejores que los modelos de otras fracturas osteoporóticas, ya fuese con DMO sola, con factores de riesgo solo o ambos.
- La DMO fue un fuerte predictor de fractura de fémur especialmente en aquellos menores de 70 a 75 años
- La DMO y factores de riesgo clínico combinados fueron mejores predictores de fractura de fémur en gente más joven (50 a 60 años) que en mayores de 80 años.
- Para predecir otras fracturas osteoporóticas (no de fémur) los factores de riesgo clínicos fueron de más utilidad que la DMO, pero incluso los mejores modelos para estas fracturas no fueron muy significativos

### **Métodos periféricos de medición de densidad ósea.**

Los métodos periféricos incluyen el ultrasonido cuantitativo (QUS), pQCT, pDXA. De estas técnicas, el único método validado para el diagnóstico de osteoporosis es la pDXA de radio 33 %. El QUS de calcáneo y la DXA de falange media del tercer dedo de la mano no dominante, han sido utilizados ampliamente en pesquisas poblacionales de osteoporosis. El QUS no mide densidad, solo la estima, pero tiene utilidad en la estimación del riesgo de fractura. No son recomendables para estudios de seguimiento (7).

### **5.4. Imagenología**

Los estudios incluyen radiología simple, tomografía cuantitativa computarizada, resonancia magnética

nuclear, gammagrafía y el ultrasonido. Nuevas técnicas imagenológicas, como el  $\mu$ -TAC tridimensional podrán ser utilizadas en un futuro (19).

#### 5.4.1 Radiología simple

La mayoría de las fracturas vertebrales son asintomáticas, lo que conduce a un subdiagnóstico y a un tratamiento insuficiente y es una complicación de la osteoporosis que aumenta la probabilidad de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales.

La radiología simple se considera la mejor forma de identificar y confirmar la presencia de fracturas vertebrales en la práctica clínica. Las más afectadas son T8, T11, L3 y L4. El método de evaluación estándar, que se basa en el análisis morfológico del cuerpo vertebral, es la clasificación visual semicuantitativa de las fracturas vertebrales por el método de Genant. Las fracturas pueden ser en cuña, bicóncavas o por aplastamiento; cada vértebra recibe un grado de severidad basado en el grado aparente visual de pérdida de la altura: Grado 0 normal, Grado 1 o leve (reducción de la altura vertebral en 20 % - 25 %), grado 2 o moderada (26 % - 40 %) y grado 3 (mayor a 40 %). También se reconoce la morfometría vertebral como un método cuantitativo para el diagnóstico de fracturas (21-23).

Toda paciente con dolor de espalda de aparición brusca, pérdida de estatura de  $>2$  cm en un año o histórica de  $>4$  cm, cifosis, signo de Tannenbaum, se le debe indicar realizar una radiografía lateral de columna dorso-lumbar centrada en T8.

#### 5.4.2 Tomografía cuantitativa computarizada (QCT) y periférica (pQCT)

El T-score calculado de las proyecciones en 2D de QCT de cuello de fémur y de cadera total son equivalentes al T-score derivado de DXA para el diagnóstico de osteoporosis, para lo cual se siguen los mismos criterios de la OMS (16, 24 - 26).

La DMO determinada por QCT de columna permite predecir fracturas vertebrales al igual que las mediciones de DMO de columna AP por DXA

en mujeres posmenopáusicas, pero no así para la predicción de fracturas de cadera. La determinación de DMO trabecular de cuello total por QCT tiene similar capacidad para predecir fracturas de cadera que la determinada por DXA; por otra parte, la técnica de pQCT de radio ultradistal predice fracturas de cadera, pero no fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas (27, 28).

Tanto QCT trabecular a nivel de columna lumbar y de fémur proximal pueden ser utilizadas para el seguimiento de los cambios de DMO debidos a la edad y al tratamiento, no obstante, pDXA no es de utilidad para estudios de seguimiento de los efectos sobre el hueso de los tratamientos médicos disponibles (27-28).

#### 5.5. Marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea (7).

Marcadores de formación ósea

- Fosfatasa alcalina ósea (isoenzima ósea de la FA) en suero
- Propéptidos de extensión del colágeno tipo 1: Propéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (P1NP) en suero

Marcadores de resorción ósea:

- Telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno tipo 1: C-terminal (CTX) en suero y N-terminal (NTX) en orina

P1NP y CTx séricos son los dos marcadores establecidos como estándares por la *International Osteoporosis Foundation* y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* desde 2011. El uso de los marcadores óseos en la actualidad, cumple dos objetivos: predecir sujetos con mayor riesgo de pérdida ósea/fractura y demostrar la efectividad terapéutica. Los valores medios de marcadores se encuentran entre 20 % a 100 % más elevados en osteoporosis en relación a valores de referencia, obtenidos en mujeres premenopáusicas. De ellas, entre 40 % y 60 % presentan valores de marcadores óseos 2 o más DE

por encima de los valores de referencia y se clasifican como perdedoras rápidas de masa ósea. Además, se ha determinado que el incremento de los marcadores se correlaciona con la incidencia de fractura de cadera, independientemente de los valores de DMO. En relación al riesgo de fractura, el aumento de PINP incrementa el RR en 1,23 y el CTX sérico en un 1,18 para mujeres y hombres sin ajustar la DMO. Para fractura de cadera, la asociación entre CTX sérico y el riesgo de fractura fue de 1,23 (29, 30).

Mujeres con altos niveles de marcadores pretratamiento, tienen mayores aumentos de DMO con terapia antiresortiva, por lo cual es interesante considerar que aquellos pacientes con aumento del recambio óseo tendrán mayores beneficios de la terapia anticatabólica, y pacientes con recambio bajo deberían ser tratados con anabolizantes (7).

El control del tratamiento con marcadores muestra eficacia terapéutica al cabo de tres a seis meses y, adicionalmente, predice el efecto de disminución del riesgo de fractura. De igual forma, mientras mayor sea la reducción de marcadores de resorción, mayor será el aumento de la masa ósea durante el tratamiento con antirresortivos como bifosfonatos, estrógenos, serms y tibolona. Esa reducción del marcador permite predecir la reducción del riesgo de fracturas. La respuesta supresora de marcadores luego de 3 a 6 meses favorece la adherencia y persistencia al tratamiento (7, 31, 32).

En la tabla 2 se presentan los valores de referencia de marcadores óseos de formación y resorción en Venezuela (31).

### 5.6. Histomorfometría ósea

Consiste en la medición de los componentes del tejido óseo. Se emplea en el diagnóstico e investigación de la fisiopatología de la enfermedad ósea y en los efectos tisulares de las terapias. El análisis de la biopsia se hace con marcaje con tetraciclinas.

### 5.7. Ampliación del diagnóstico clínico

En el año 2014, la *National Bone Health Alliance* (NBHA) fijó los criterios para la ampliación del diagnóstico clínico de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años más allá del T-score; estos criterios incluyen la presencia de fractura clínica a bajo impacto de vértebras, húmero proximal, y fractura de pelvis en pacientes con osteopenia. Igualmente se considera el diagnóstico de osteoporosis en pacientes con fracturas morfométricas o incidentales si la misma es consecuencia de baja densidad mineral ósea o por trauma de bajo impacto, así como pacientes quienes experimenten una fractura de antebrazo distal a bajo impacto en ciertas circunstancias y con osteopenia a nivel de cadera o columna vertebral. La NBHA considera el diagnóstico de osteoporosis en aquellas pacientes que presenten, al aplicar la herramienta

Tabla 2  
Valores de referencia de Marcadores Óseos de Formación y Resorción en Venezuela\*

Marcador	(Promedio ± DE)
Marcadores de resorción ósea	C-telopéptido sérico B Cross-Laps (CTx) N-telopéptido urinario. (NTx)
	0,281 ± 0,134 ng/ml 40 ± 15 nMolBCE/mMolCreat
Marcadores de formación ósea	Isoenzima Osea de la Fosfatasa Alcalina. (Ostase) Propéptido Amino Terminal del Procolágeno I. (PINP)
	36,4 ± 14 UI/l 30,5 ± 14 ng/ml

\* Todos los valores de referencia han sido obtenidos de grupo control en mujeres premenopáusicas con Densidad Mineral Osea normal. UNILIME, Universidad de Carabobo-IVSS, Valencia, Venezuela .

FRAX, un riesgo de fractura de cadera mayor o igual a 3 % o de fractura osteoporótica mayor superior o igual a 20 % (33).

## 6. ¿A quien tratar? (7)

- Debe recibir tratamiento toda mujer que muestre un score T < -2,5 o -1,5 que presente un factor de riesgo.
- Debe ser objetivo del tratamiento prevenir la primera fractura porque el riesgo de nuevas fracturas es sumamente elevado.
- Mujeres que hayan tenido fracturas vertebrales o de cadera deben ser consideradas para tratamiento de manera agresiva, aun si las pruebas de densimetría no se encuentran disponibles. De igual manera, mujeres con fracturas no vertebrales anteriores también poseen un incremento del riesgo y deben ser tratadas, aunque sólo presenten osteopenia.

La dieta, el ejercicio, y otros cambios de estilo de vida son fundamentales, pero no suficientes. La mayoría de las mujeres con riesgo ameritan un tratamiento farmacológico más potente.

## 7. Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Las alternativas terapéuticas en osteoporosis incluyen (7, 12):

- Terapia hormonal.
- Tibolona
- SERMs: raloxifeno, bazedoxifeno.
- TSEC: EEC/bazedoxifeno.
- Calcio y vitamina D.
- Calcitriol y alfacalcidol.

- Bisfosfonatos.
- Hormona Paratiroidea (PTH) 1-34 recombinante humana (teriparatide, abaloparatide) y total (1-84).
- Anticuerpos monoclonales: denosumab
- Terapias combinadas y secuenciales.
- Duración y descanso del tratamiento.

### Terapia hormonal:

La terapia hormonal no está indicada como primera línea para la prevención o para el tratamiento de la osteoporosis. A las dosis estándares de EEC y AMP administrados por vía oral, disminuye la incidencia de todas las fracturas, incluyendo vertebrales y de cadera, en mujeres con o sin riesgo elevado de fractura.

En el grupo de edad de 50 a 60 años o dentro de los 10 años después de la menopausia, los beneficios de la terapia hormonal de la menopausia (THM) sobrepasan probablemente cualquier riesgo y puede ser considerada como terapia de primera línea en la prevención de osteoporosis en mujeres sin contraindicación, que necesiten tratamiento hormonal por síntomas vasomotores, y es la única terapia disponible con eficacia comprobada para la reducción de fracturas en pacientes con osteopenia (34, 35).

Un metanálisis de 22 estudios mostró reducción de 27 % de fracturas no vertebrales RR 0,73 (IC: 0,56-0,94), resultados similares a los obtenidos en el WHI (*Women's Health Initiative*). Su efecto protector sobre la DMO disminuye de manera impredecible después de suspender el tratamiento, aunque su efector protector puede permanecer un tiempo después (35-37).

En mujeres premenopáusicas con oligomenorrea o amenorrea, que no tengan contraindicación y deseen planificación familiar, la administración de anticonceptivos orales a bajas dosis, es un tratamiento que puede restaurar el recambio óseo y la DMO normal comprometida por una disminución prematura en la producción de estrógenos (39).

**Tibolona:**

La tibolona a dosis de 1,25 mg, es adecuada y está asociada con la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres adultas mayores con osteoporosis. En pacientes con fractura vertebral previa, hay una reducción del riesgo absoluto mayor a 20,8/1000 mujeres año versus un 4,6/1000 mujeres año entre aquellas sin antecedente de fractura previa.

En el estudio LIFT, la tibolona redujo la incidencia de fractura vertebral en 45 % y de fracturas no vertebrales en 26 %. En el estudio LIBERATE se encontró incremento de la DMO en 3,2 % en columna lumbar y en 2,9 % en la cadera. Ambos estudios fueron suspendidos por el comité de seguridad (39, 40).

Cuando se compara la tibolona y la THM convencional en la prevención de la pérdida ósea en la postmenopausia, solo un estudio (metodológicamente correcto), la THM obtuvo un incremento mayor de la DMO en columna lumbar comparado con tibolona (41, 42).

**Raloxifeno:**

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrógenicos (SERM), tiene acciones estrogénicas sobre hueso, lípidos y endotelio y parece mejorar la capacidad cognoscitiva. Entre las acciones antiestrogénicas, reduce la proliferación endometrial, la densidad mamaria, aumenta los síntomas vasomotores y en estudios controlados reduce el riesgo de cáncer mamario estrógeno dependiente (estudio STAR). El raloxifeno aumenta discretamente la masa ósea entre 1 % y 5 % en columna vertebral en tres años y entre 1 % y 2 % a nivel de fémur, reduce el riesgo de fractura vertebral alrededor de 40 % en cuatro años de uso, pero el efecto sobre fracturas no vertebrales aún no es concluyente. Su indicación actual es la prevención de fracturas vertebrales (7).

**Bazedoxifeno:**

El bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), con actividad anti-

estrogénica a nivel de endometrio y mama de mayor extensión que otros SERMs y actividad favorable sobre el tejido óseo. En un estudio a dos años, en 1583 mujeres con DMO normal o baja, bazedoxifeno, en dosis de 10, 20 y 40 mg, mostró ser efectivo en prevenir la pérdida ósea y reducir el recambio óseo. En estudios a 3 años en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, bazedoxifeno, en dosis de 20 y 40 mg, redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en 37 % y 42 %, respectivamente, en comparación a placebo. El efecto sobre la incidencia de fracturas no vertebrales no mostro diferencias significativas. En estudios a 5 años, el bazedoxifeno redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 35 % para la dosis de 20 mg y 40 % para la dosis de 40 mg diarios. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales también se redujo a los 4 años de tratamiento. En pacientes con alto riesgo de fractura se asoció a 37 % de reducción de fracturas no vertebrales con la dosis de 20 mg. En datos combinados la reducción de riesgo de fractura no vertebral a 5 años alcanzó 34 %. En cuanto a los efectos sobre la DMO, el bazedoxifeno (20 mg) aumenta la masa ósea 2,95 % en columna vertebral en siete años y a 3 años entre 1 % y 2 % a nivel de fémur. Este medicamento no está disponible en Venezuela, solo en Europa y Japón (43, 44).

Los SERMs pueden ser un tratamiento apropiado en aquellas mujeres con alto riesgo de fractura, donde se espera estén bajo un tratamiento prolongado y que no toleran, no desean o están contraindicados los bifosfonatos.

**TSECs (*Tissue-selective Estrogen Complexes*):**

Es la combinación de un estrógeno con un SERM con efectos positivos sobre las oleadas de calor, sobre vagina, tejido óseo, libido y niveles de energía, sin efectos sobre útero o mama. En la actualidad se cuenta con la combinación de estrógenos conjugados (EC), en dosis de 0,45 mg, con bazedoxifeno (BZA), en dosis de 20 mg, para uso diario en mujeres posmenopáusicas con útero. Los estudios que se han llevado a cabo con esta combinación han demostrado disminución del recambio y la pérdida ósea: después de un año de tratamiento se observó incremento significativo de la DMO de 2,3 % a nivel de columna lumbar, 1,4 % a nivel de cadera

total y 1,1 % a nivel de cuello femoral. A los dos años, el incremento anual de la DMO se estimó en 1,01 % a nivel de columna lumbar. En población latinoamericana, el aumento en la DMO fue de 1,2 % en columna lumbar y de 1,1 % en cadera total. El efecto sobre la reducción de fracturas aún no ha sido determinado. En prevención de osteoporosis, incrementa significativamente la DMO a nivel de columna y cadera a los 24 meses de tratamiento y reduce los niveles de marcadores óseos en mujeres con más de 5 años de menopausia y en aquellas con menopausia entre 1 y 5 años. Aprobado en Estados Unidos (USA) y en Europa y no disponible en Venezuela (45-49).

### **Calcio y vitamina D:**

Todo tratamiento debe combinarse con un suplemento nutricional de calcio elemental a las dosis adecuadas. Los requerimientos diarios de calcio son entre 1000 a 1300 mg/día (1200 mg a partir de los 50 años y 1300 mg en embarazadas según el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y el Instituto Nacional de Nutrición (7, 50).

Este requerimiento debe administrarse en dosis fraccionadas durante el día. Las diferentes sales de calcio deben suministrarse de acuerdo a la tolerancia del paciente. En 76 507 mujeres posmenopáusicas, se analizó el impacto de la ingesta de calcio y vitamina D sobre la DMO y el riesgo de fractura a 1 año. El calcio adecuado, con o sin vitamina D, redujo el riesgo de osteoporosis, pero no el de fracturas (Estudio NORA) (7).

La vitamina D juega un papel importante en la absorción del calcio y en la mineralización normal del hueso nuevo. La dosis recomendada es de 800 a 1000 UI de Vitamina D<sub>3</sub> o Colecalciferol, (*International Osteoporosis Foundation*) (51). Estudios recientes (52) han encontrado que el suplemento de vitamina D a dosis de 600 a 800 UI/D con suplementos de calcio disminuye la tasa de reducción de masa ósea, fracturas de cadera y no vertebrales especialmente en hombres y mujeres ancianas. El estudio WHI mostró un aumento discreto pero significativo de 1 % en la masa ósea con 1000 mg de calcio diario y 400 UI de vitamina D (7). Datos recientes del estudio de Framingham (2017) muestran que la ingesta de leche, yogurt y queso en

sujetos que recibían soporte de Vitamina D, evitaron la pérdida de masa ósea (53).

El déficit de vitamina D es significativo en grupos poblacionales venezolanos, Ramos y col. (54), mostraron que 43 % de mujeres con osteoporosis posmenopáusica presentaban niveles por debajo de 30 ng/ml y 6 % por debajo de 10 ng/ml. El mismo grupo ha reportado déficit en sujetos mayores de 60 años viviendo en la comunidad o en ancianatos. El uso de vitamina D debe ser controlado con mediciones de calcio sérico y urinario por el riesgo de posible hipercalcemia y/o hipercalciuria, sin embargo, la dosis usual de 800 a 1000 UI/día conlleva muy poco riesgo de estas complicaciones.

Por otra parte, se ha observado un efecto beneficioso de la vitamina D y análogos activos sobre la fuerza muscular, reduciendo el riesgo de caídas en mujeres de edad avanzada con la consiguiente reducción de fracturas (55).

### **Calcitriol y alfacalcidol:**

Calcitriol y alfacalcidol han sido eficientes en prevenir fracturas en pacientes deficitarias de vitamina D, así como en sujetos por encima de 65 años en los cuales se demuestre déficit de la misma, por la medición en sangre de 25 (OH) D<sub>3</sub>. Su uso debe ser monitorizado regularmente por el riesgo de hipercalciuria y eventual hipercalcemia, por lo que se recomienda la participación de un especialista en caso de sospecha y tratamiento de insuficiencia de dicha vitamina (7).

### **Bifosfonatos:**

Los bifosfonatos son potentes agentes antirresortivos. Reducen la tasa de pérdida ósea preservando la microarquitectura del hueso, aumentan el volumen de la matriz ósea y el grado de mineralización a un nivel semejante al observado en la mujer premenopáusica sana mediante la prolongación del lapso de mineralización secundaria (7).

### **Alendronato y risedronato**

El alendronato (ALN) y el risedronato (RIS) son los bifosfonatos más estudiados. La evidencia en estudios

controlados es inequívoca en relación con la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de fémur. Su efecto supresor de los marcadores de resorción ósea es de 50 % - 70 % y la mejoría de la masa ósea en columna, fémur y antebrazo son bastante similares, aunque se han realizado estudios comparativos *head to head* entre ambos bifosfonatos que parecen favorecer al ALN sobre el RIS en cuanto a su efecto antirresortivo y de incremento de la masa ósea (7).

El ALN aumenta la masa ósea en 3 años de 8 % - 10 % en columna y en 4 % a 6 % en cuello femoral, con una reducción del riesgo de fractura vertebral en 47 %, de fractura de fémur en 51 % y fractura de radio en 48 %. La efectividad del ALN se mantiene en estudios controlados a diez años hasta después de tres años de haber suspendido su uso, con preservación de la masa ósea y con supresión moderada de los marcadores, pero sin reducción adicional del riesgo de fracturas (7).

El RIS, a dosis de 5 mg diarios por 3 años, reduce significativamente el riesgo de fractura vertebral en osteoporosis establecida. En mujeres con al menos una fractura vertebral, la reducción relativa de nuevas fracturas vertebrales fue de 41 % y de fracturas no vertebrales de 39 % y en aquellas con al menos dos fracturas vertebrales, el riesgo de nuevas fracturas se redujo en 49 %. La eficacia anti fractura se mantuvo por al menos cinco años. En cuanto a fracturas de cadera, el RIS, a dosis entre 2,5 y 5 mg diarios por 3 años, redujo el riesgo de fractura en 40 % en pacientes con osteoporosis, siendo este efecto mayor en aquellas pacientes que ya tenían una fractura vertebral (56).

El RIS tiene efectividad semejante al ALN con un mecanismo de acción similar, con aumento de la densidad mineral ósea en columna y fémur.

Un estudio observacional comparativo entre RIS y ALN en un número grande de mujeres mayores de 65 años, mostró una reducción mayor y significativa del riesgo de fracturas no vertebrales en las que recibieron RIS vs. las que recibieron ALN, en un año de seguimiento. En otro estudio similar a 2 años, sugiere que ambos reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (56-58).

Los efectos adversos más frecuentes incluyen

esofagitis y trastornos del tracto digestivo superior que pueden evitarse siguiendo estrictamente las técnicas recomendadas de administración oral.

### **Ibandronato**

El ibandronato (IBN) es otro aminobisfosfonato potente que ha demostrado su efectividad y buena tolerancia.

En 2004, fue publicado el estudio BONE, controlado, multicéntrico, aleatorio y doble ciego en 2946 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. El objetivo final primario fue la reducción de fracturas vertebrales nuevas a 3 años. La administración diaria e intermitente por vía oral, redujo significativamente el riesgo de fractura vertebral en 62 % y 50 %, respectivamente, con significativos aumentos de masa ósea y supresión del recambio. No hubo reducción de fracturas no vertebrales sino en un subanálisis en mujeres con osteoporosis severa. Posteriormente el estudio controlado MOBILE, comparó diferentes dosis de la droga, y se demostró más efectividad en la dosis mensual de 150 mg que con la dosis diaria de 2,5 mg en cuanto a la supresión de marcadores bioquímicos y en mejoría de masa ósea hasta 2 años de seguimiento (7).

El estudio DIVA comparó la administración intravenosa de 2 mg cada 2 meses con 3 mg cada 3 meses y se demostró su efectividad en marcadores y DMO; previamente se había demostrado su efectividad en la reducción de fracturas vertebrales (7).

La dosis actual recomendada es de 150 mg mensuales en una sola toma en ayunas, y se deben tener las mismas precauciones que con todos los bisfosfonatos. El IBN es preferido por un gran número de pacientes debido a la toma mensual de la droga.

### **Ácido zoledrónico**

El ácido zoledrónico (AZ) es un aminobifosfonato de tercera generación para uso parenteral con alta afinidad por el tejido óseo. El promedio de excreción urinaria del AZ es de 50 % lo que permite inferir una captación ósea de 50 % de la dosis administrada. El uso de una infusión anual endovenosa de 5 mg de AZ redujo el riesgo de fracturas vertebrales

morfométricas en 70 % durante un periodo de tres años y redujo el riesgo de fractura de cadera en 41 %; las fracturas no vertebrales se redujeron en 25 %, las fracturas clínicas vertebrales en 77 % y todas las fracturas clínicas se redujeron en 33 %. En cuanto a la DMO, se apreció un incremento significativo de 5,06 %, a nivel de cadera total de 6,02 % y en columna vertebral lumbar de 6,71 % a los 12 meses de tratamiento (7).

En el estudio HORIZON, el uso de AZ dentro de los 90 días posteriores a la reparación de una fractura de cadera, redujo el riesgo de una nueva fractura clínica en 35 % y el riesgo de muerte en 28 %, luego de 1,9 años de seguimiento. La extensión del HORIZON PFT a 6 años, en el cual el grupo de pacientes que había recibido AZ por tres años fue dividido en un grupo que continuó el AZ por tres años adicionales y otro que recibió placebo por el mismo periodo, mostró menos fracturas morfométricas vertebrales en el grupo que continuó el tratamiento con AZ; sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a otras fracturas (59).

Efectos adversos de los bifosfonatos:

#### Osteonecrosis de mandíbula

La lesión ha sido reportada en pacientes con cáncer metastásico a hueso (cáncer de mama, mieloma múltiple y cáncer de próstata) tratados con AZ y pamidronato, indicados como coadyuvantes a la quimioterapia, en inyecciones mensuales y repetidas durante largos periodos, así como en diabéticas mal controladas (7). La evidencia parece indicar que se trata de un problema más bien vascular e inmunológico, unido a infección posterior a la extracción de piezas o trabajos odontológicos complejos. Se han descrito algunos casos aislados en pacientes osteoporóticas tratadas con ALN, RIS e IBN sin demostrarse causa/efecto. En todo caso, se recomienda estar alerta ante la posibilidad de tal efecto adverso en pacientes de alto riesgo y referir a un odontólogo experimentado o un cirujano maxilofacial (60, 61).

Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos.

En la última década se ha reportado la aparición

de una serie de fracturas consideradas atípicas por su localización y apariencia radiológica, que se manifiestan en pacientes tratados de forma crónica con bifosfonatos, que han generado discusión sobre la conveniencia o no de mantener el tratamiento continuado con estos fármacos durante un largo tiempo. Estas fracturas comparten una serie de características clínicas comunes, no cumplen el clásico perfil de la fractura por fragilidad osteoporótica. La prolongada inhibición del remodelado óseo podría ser el sustento fisiopatológico para su explicación, aunque todavía no está claramente establecida esta relación causal (62-64).

#### **Hormona Paratiroidea (PTH): teriparatide, abaloparatide (PTH recombinante 1-34) y PTH completa (1-84):**

La hormona paratiroidea (PTH), en sus fracciones 1-34 aminoácidos y completa 1-84, son biológicamente activas sobre el esqueleto y aumentan la formación ósea. El efecto anabolizante de la PTH ocurre los primeros meses de tratamiento, etapa que se ha denominado ventana anabólica, para después instalarse una etapa de resorción ósea demostrada con la medición de marcadores de formación y resorción ósea (7).

Los efectos adversos observados han sido la elevación discreta del calcio sérico posterior a la inyección y un discreto aumento de náuseas y calambres en miembros inferiores comparado con placebo (7).

Su indicación está reservada para pacientes con osteoporosis severa (con fractura) y osteoporosis con alto riesgo de fracturas y en pacientes con osteoporosis por glucocorticoides (7).

#### **Teriparatide (PTH recombinante 1-34):**

La hormona paratiroidea en su fracción 1-34 aminoácidos es biológicamente activa sobre el esqueleto aumentando la formación ósea, estimulando la formación y proliferación de osteoblastos y reduce la apoptosis osteoblástica por estímulo del sistema Wnt y, debido al acoplamiento de las fases del remodelado óseo, estimula también la resorción ósea en forma secundaria. Estudios controlados demuestran su efectividad en la formación ósea, aumentando la masa ósea en columna,

inyectada por vía subcutánea diariamente. Igualmente aumenta la masa ósea en cuello femoral en 5 % en 18 meses (7).

Estudios controlados sobre el riesgo de fracturas demostraron, en 18 meses, una reducción en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 65 % en relación a placebo y 53 % de reducción de fracturas no vertebrales. Igualmente se demostró una disminución del dolor y una reducción en la pérdida de estatura asociada a fractura en relación a placebo (7).

El teriparatide (PTH recombinante humano 1-34) ha sido comercializado en Venezuela y está disponible para su inyección diaria subcutánea con aplicador (*pen*) desechable, contiene un cartucho con dosis diaria de 20 microgramos para un total de 28 días. El tiempo total de tratamiento es de 18 a 24 meses (7).

#### **Abaloparatide (65)**

Es un péptido, también 1-34 de la molécula de PTH, pero con la inclusión de residuos en los fragmentos 22-34, lo cual cambia la afinidad como activador del receptor de PTH tipo I, condicionando el efecto anabólico con menor efecto catabólico que el teriparatide. Se administra por inyección subcutánea diaria durante 18-24 meses, al igual que teriparatide. El estudio ACTIVE, durante 18 meses, mostró una reducción de 86 % de nuevas fracturas vertebrales y 43 % de fracturas no vertebrales. Estos hallazgos se han mantenido en la extensión del estudio en el ACTIVEExtend a 24 meses, donde los pacientes recibieron alendronato por 6 meses luego de los 18 meses con abaloparatide, obteniéndose 87 % y 52 % de disminución del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Además, se logró una disminución de 58 % de fracturas osteoporóticas mayores y 45 % en fracturas clínicas. Finalmente, en la reunión anual de la ASBMR 2017 se presentaron datos de la prolongación por 2 años con el uso de alendronato del *ACTIVEExtend Trial*, corroborándose no solo el efecto de disminución de fracturas vertebrales, no vertebrales, osteoporóticas mayores y clínicas, sino también en fracturas de cadera. El abaloparatide no es comercializado en la actualidad en Venezuela. Está disponible en el mercado norteamericano desde abril de 2017.

#### **Anticuerpos monoclonales: denosumab:**

Es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea. El medicamento se administra por vía subcutánea cada 6 meses. En el estudio FREEDOM (2010), denosumab demostró disminución del riesgo de fracturas vertebrales en 68 %, de cadera en 40 % y no vertebrales en 20 %. Recientemente, datos presentados en la reunión anual de ASBMR 2017, reportaron efectos sostenidos de la disminución de los diferentes tipos de fractura hasta por 10 años de uso continuo de denosumab, evitando así la necesidad de drug holiday, el cual debe emplearse si se mantienen bifosfonatos por más de 3 a 5 años. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados fueron reacciones locales: eczema y celulitis. El denosumab no se ha comercializado en Venezuela, a pesar de estar disponible en el mercado desde al año 2010 (66, 67).

#### **Tratamiento combinado y secuencial:**

La asociación de terapia hormonal con bisfosfonatos ha sido utilizada en la práctica clínica, con observación de un efecto aditivo en cuanto a la densidad mineral ósea, sin embargo, no hay estudios que demuestren una mayor disminución del riesgo de fracturas que el obtenido solo con bisfosfonatos (7). De esta forma, la asociación de medicamentos antirresortivos no ha demostrado ser más beneficiosa que el empleo de cada droga por separado en el tratamiento de la osteoporosis (7).

El teriparatide ha sido aplicado en combinación con estrógenos, con un mayor efecto de formación ósea, sin embargo, no existen estudios de fracturas con esta combinación. La combinación de teriparatide con bisfosfonatos no es recomendable porque estudios recientes demuestran que los bisfosfonatos reducen el efecto de formación ósea observado con teriparatide (7).

#### **Duración y descanso del tratamiento:**

Varias interrogantes surgen al iniciar y hacer el seguimiento del tratamiento de la paciente con osteoporosis en relación al tiempo de duración, tiempo

de receso o descanso del tratamiento y momento para reiniciar el mismo. El fundamento para considerar un periodo de descanso o receso en el tratamiento deriva de la posibilidad de no obtener beneficios adicionales con la prolongación de su uso y el riesgo de incremento de efectos adversos asociados a la duración del mismo (68).

Recientemente la *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) (69) fijó posición al respecto. La EMAS considera que en ausencia de fracturas antes o durante el tratamiento y para aquellas pacientes con un T-score a nivel de cuello de fémur  $\geq -2,5$ , edad  $< 70$  años y ausencia de enfermedades o tratamientos asociados con osteoporosis o con aumento del riesgo de fractura, puede considerarse el inicio de un periodo de descanso del tratamiento; por otra parte, recomienda la discontinuación de los bifosfonatos en todas las pacientes que tienen más de cinco años de tratamiento con ALN o más de 3 años con AZ y no dan ninguna recomendación en relación a IBN. En cuanto al denosumab, consideran que la evidencia es limitada y recomiendan precaución por la posibilidad de un efecto rebote. Recomiendan considerar el reinicio del tratamiento luego de 1 a 3 años de descanso dependiendo de la existencia de factores de riesgo, nuevas fracturas y el resultado de la DMO. Para el reinicio de tratamiento puede considerarse cualquier tratamiento tales como denosumab, teriparatide, SERMs y terapia hormonal (69).

La *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), el *Endocrine College* y la *American Society of Bone and Mineral Research*, concuerdan en que pacientes con alto riesgo inicial o que permanezcan en alto riesgo, reciban tratamiento oral por 10 años o por 6 años en caso de pacientes tratadas con AZ. En pacientes de bajo riesgo, recomiendan considerar un receso del tratamiento con bifosfonatos orales a los 5 años de tratamiento o bien a los 3 años, si se trata de AZ (17, 74).

### 8. ¿Cuándo llamar a un especialista en osteoporosis? (7)

1. Paciente con osteoporosis de severidad no

esperada o que tenga características inusuales al momento del diagnóstico:

- a. Que tenga una densidad mineral ósea muy baja (score T  $< -3,0$  o score Z  $< -2,0$ ).
  - b. Que tenga osteoporosis a pesar de ser joven (premenopáusicas).
  - c. Que tenga fracturas a pesar de densidad mineral ósea normal, o no se dispone de equipo de densitometría ósea para diagnóstico y manejo adecuado.
2. Paciente con sospecha o condición subyacente de osteoporosis (por ejemplo: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercalciuria, síndrome de Cushing, hipogonadismo, mala absorción intestinal).
  3. Candidata a tratamiento con teriparatide.
  4. Intolerancia a terapias aprobadas.
  5. Falta de respuesta al tratamiento.
    - a. Pacientes que reciban estrógenos y continúen con densidad mineral ósea baja.
    - b. Pacientes que reciben otros tratamientos y a pesar de ello tengan aparente disminución de densidad mineral ósea en estudios seriados.
    - c. Pacientes que presenten fracturas a pesar del tratamiento

### REFERENCIAS

1. Lafita J. Fisiología y Fisiopatología ósea. *Anales Sist San Navarra*. 2003; 26 (Supl.3): 7-15
2. Almeida M, Laurent MR, Dubois, V, Claessens F, O'Brien ChA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017; 97(1): 135–187
3. T Bellido. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94 (1): 25-34.
4. Dallas SL, Bonewald LF. Osteocytes emerging from

- obscurity. *Bone Key Osteovision*. 2007; 4 (12): 337-341.
5. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017; 96: 29–37.
  6. Yavropoulou MP, Yovos JG. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones* 2007; 6 (4): 279-294.
  7. Cedeño J, Pérez A, Riera G, Tamayo MF. Metabolismo óseo. En: Angelino M, Bajares M, Pizzi R, editoras. *Consenso Venezolano de Menopausia 2008*. Caracas; 2008. p.40-51.
  8. Zanchetta J editor. *The Latin America Regional Audit* [En línea]. Buenos Aires: International Osteoporosis Foundation; 2012. [Consultado abril 2018]. Disponible en: [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012-Latin\\_America\\_Audit\\_0\\_0.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012-Latin_America_Audit_0_0.pdf)
  9. Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield. [En línea]. Sheffield: Fracture risk assessment tool; 2008. [Consultado enero 2018] Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>
  10. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int*. 2018; 29 (3): 707-715.
  11. Clark P. Nueva herramienta para estimar el riesgo de fracturas. FRAX En: Riera G, Nieto E, editores. *Guía práctica de osteoporosis Sovemo 1ª ed*. Caracas: Editorial Cortesía Laboratorios Roche. 2009. p 8-1/8-10
  12. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, et al. Goal-directed treatment for osteoporosis: A progress report from the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (1): 3-10
  13. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral [En línea]. Lisboa: Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. *Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento*; 2009. [Consultado abril 2018]. Disponible en: [http://www.schomm.cl/files/Consenso\\_OP\\_SIBOMM\\_2009.pdf](http://www.schomm.cl/files/Consenso_OP_SIBOMM_2009.pdf)
  14. Silverman SL, Calderon AD. The Utility and Limitations of FRAX: A US Perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2010; 8 (4):192–197.
  15. Glüer, C. 30 years of DXA technology innovations. *Bone*. 2017; 104 : 7-12.
  16. International Society for Clinical Densitometry [En línea]. Middletown: 2015 ISCD Official Positions of the ISCD – Adult; 2015. [Consultado abril 2018]. Disponible en: [www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/](http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/)
  17. Camacho P, Petak S, Binkley N, Clarke B, Harris S, Hurley D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis* – 2016. *Endocr Pract*. 2016; 22 (Suppl 4): 1-42.
  18. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46 (1): 153-180.
  19. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (3): 518–530.
  20. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007; 18 (8): 1033-1046.
  21. Panda A, Das ChJ, Baruah U. Imaging of vertebral fractures. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18 (3): 295–303.
  22. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993; 8 (9): 1137–1148.
  23. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1996; 11 (7): 984–996.
  24. Link TM. Radiology of Osteoporosis. *Can Assoc Radiol J*. 2016; 67 (1): 28-40
  25. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009; 71 (3): 415-424
  26. Link TM, Heilmeyer U. Bone Quality-Beyond Bone Mineral Density. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016; 20 (3): 269-278.
  27. Kazakia GJ, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7 (1-2): 67-74.
  28. Oei L, Koromani F, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH. Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016; 6 (6): 680-698.
  29. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. *Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. *Osteoporos Int*. 2014; 25 (10): 2359–2381.
  30. Johansson H, Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, et al. IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A Meta-Analysis of Reference Markers of Bone Turnover for Prediction of Fracture. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94 (5): 560-567.
  31. Ramos Maike J, Riera-Espinoza G. Marcadores del

- remodelado óseo. Por qué, Para qué y cómo interpretarlos en la actualidad? En: Riera G, Nieto E, editores. Guía práctica de osteoporosis Sovemo. 1ª ed. Caracas: Editorial Cortesía Laboratorios Roche, 2009. p 7-15
32. Riera-Espinoza G, Mendoza S, Cordero Y, González Y, Ramos J. Supresión temprana a los 3 meses del propéptido amino terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) durante el tratamiento con risedronato 150 mg/mensuales en osteoporosis posmenopáusicas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2014; 74 (1): 40-46.
  33. Siris E, Adler R, Bilezikian J, Bologneses M, Dawson-Hughes B, Favus M, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014; 25 (5): 1439-1443. doi:10.1007/s00198-014-2655-z
  34. Reginster JY, Neuprez A, Dardenne N, Beaudart C, Emonts P, Bruyere O. Efficacy and safety of currently marketed anti-osteoporosis medications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28 (6): 809-834.
  35. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109-50
  36. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001; 285 (22): 2891-2897
  37. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (3): 440-446.
  38. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 2014; 13 (4): 213-220.
  39. Dimitrakakis C1, Tsigginou A, Keramopoulos D, Antsaklis A. What have we really learned from 'LIBERATE' trial? *Maturitas*. 2010; 66 (1): 99-100.
  40. Cummings S, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2008; 359 (7): 697-708.
  41. Ettinger B. Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 2007; 57 (1): 35-38.
  42. Reginster JY. [Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects on bone]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002; 31 (6): 541-549.
  43. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, Levine AB, Goemaere S, Brown JP, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*. 2015; 22 (8): 806-813.
  44. Reginster JY, Ferrari S, Hadji P. Current challenges in the treatment of osteoporosis: an opportunity for bazedoxifene. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30 (6): 1165-1176.
  45. Palacios S, Arias L, Lavenberg J, Pan K, Mirkin S, Komm BS Evaluation of efficacy and safety of conjugated estrogens/bazedoxifene in a Latin American population. *Climacteric*. 2016; 19 (3): 261-267.
  46. Pazhekattu R, Lau AN, Adachi JD. The Tissue-Selective Estrogen Complex: A Review of Current Evidence. *Rheumatol Ther*. 2015; 2 (1): 47-58.
  47. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009; 92 (3): 1045-1052.
  48. Lello S, Capozzi A, Scambia G. The Tissue-Selective Estrogen Complex (Bazedoxifene/Conjugated Estrogens) for the Treatment of Menopause. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 5064725.
  49. Gallagher J, Palacios S, Ryan K, Yu C, Pan K, Kendler D. et al. Effect of conjugated estrogens/bazedoxifene on postmenopausal bone loss: pooled analysis of two randomized trials. *Menopause*. 2016; 23 (10): 1083-1091.
  50. Palacios C. Lo nuevo en los requerimientos de calcio, propuesta para Venezuela. *An Venez Nutr*. 2007; 20 (2): 99-107.
  51. International Osteoporosis Foundation. [En línea]. Nyon: Vitamin D. [Consultado abril 2018]. Disponible en: <https://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-musculoskeletal-disorders/osteoporosis/prevention/vitamin-d>
  52. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 14; (4): CD000227.
  53. Sahni S, Mangano KM, Kiel DP, Tucker KL, Hannan MT. Dairy Intake Is Protective against Bone Loss in Older Vitamin D Supplement Users: The Framingham Study. *J Nutr*. 2017; 147 (4): 645-652.
  54. Ramos J, Riera-Espinoza G. Valores de 25-hidroxyvitamin D (25-OH D3) en mujeres venezolanas premenopáusicas con densidad ósea normal. *Próximo* 2006.
  55. Bruyère O, Cavalier E, Reginster JY. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017; 20 (6): 498-503.
  56. Harris ST, Watts NB, Genant HK, Mckeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in

- women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282 (14): 1344-1352.
57. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*. 2001; 344 (5): 333-340.
  58. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int*. 2007; 18 (1): 25-34.
  59. Lindsay R, Watts NB, Lange JL, Delmas PD, Silverman SL. Effectiveness of risedronate and alendronate on nonvertebral fractures: an observational study through 2 years of therapy. *Osteoporos Int*. 2013; 24 (8): 2345-2352.
  60. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015; 30 (5): 934-944.
  61. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30 (1): 3-23.
  62. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position Paper: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72 (10): 1938-1956.
  63. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (1): 1-23.
  64. Adler RA. Management of endocrine disease: Atypical femoral fractures: risks and benefits of long-term treatment of osteoporosis with anti-resorptive therapy. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178 (3): R81–R87.
  65. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316 (7): 722-33.
  66. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015; 26 (12): 2773–2783.
  67. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (7): 513-523.
  68. Brown J, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung A, Davison K, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*. 2014; 60 (4): 324-333.
  69. Anagnostis P, Paschou S, Mintziori G, Ceausu I, Depyrere H, Lambrinou I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis. EMAS position statement. *Maturitas*. 2017; 101: 23-30.
  70. Adler R, Fuleihan G, Bauer D, Camacho P, Clarke G, Compston J, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31 (1): 16-35.

# Sistema Nervioso Central y Trastornos Neuroendocrinos

Dra. María Guadalupe Stanbury V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medico Ginecólogo Centro Médico “Rafael Guerra Mendez” Valencia, Venezuela. Menopause Practitioner. North American Menopause Society. NAMS. Clinical Research Coordinator. BDA Research. Miami, USA.

## CONTENIDO:

1. Síntomas vasomotores
2. Trastornos del sueño
3. Depresión
4. Función cognoscitiva
5. Enfermedad de Alzheimer
6. Enfermedad de Parkinson
7. Migraña

## 1. Síntomas vasomotores

El término síntomas vasomotores (SVM) ha sido estandarizado para describir un fenómeno complejo compuesto por la presencia de “calorones” y sudoración nocturna, a los que se le ha dado el calificativo de “síntomas de la menopausia”. Después de los trastornos menstruales, los SVM constituyen el síntoma más frecuente descrito en la perimenopausia.

A pesar de ser un fenómeno universal, su prevalencia varía ampliamente y parece estar influenciado por factores demográficos (1), genéticos (2), estilo de vida (3) y ciertos factores psicológicos como la ansiedad (4) y la depresión (5) los cuales a su vez pueden ser causa y consecuencia. Estudios recientes demuestran que los SVM pueden iniciarse muy temprano en la vida reproductiva, aun en presencia de menstruación (6) y prolongarse hasta 10 años después de iniciados (7).

La teoría más aceptada para explicar la etiología de los SVM es la presencia de un desbalance de ciertas hormonas endógenas (8) que conlleva a una disregulación en los mecanismos de la termorregulación (9, 10). Más allá de estos fenómenos, la cascada de acontecimientos que conducen a estos eventos, sus mecanismos específicos y las áreas del cerebro involucradas en la termogénesis y en la percepción de calor permanecen en su mayoría desconocidos. Todo esto constituye una limitante en las soluciones terapéuticas de las que se dispone para su manejo.

Más allá del gran impacto que pueden tener los SVM sobre la calidad de vida de las mujeres (11), estudios recientes sugieren una importante relación entre ellos

y la alteración de ciertos marcadores de disfunción endotelial particularmente en casos de SVM severos y frecuentes (12-15). Es conocido que la disfunción endotelial como reflejo de lesión endotelial, juega un papel relevante en la progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV) y tiene además un valor predictivo de futuros eventos vasculares (16, 17). Estudios recientes sugieren que tanto la severidad y la frecuencia de los SVM son importantes y que la edad y su inicio precoz en el proceso menopáusico también constituyen factores de riesgo adicionales desde el punto de vista cardiovascular (18, 19). Thurston y col. (20), reportaron una relación entre los SVM severos y ciertos marcadores de aterosclerosis subclínica, sugiriendo que los SVM frecuentes podrían caracterizar un fenotipo de vulnerabilidad vascular entre las mujeres de mediana edad.

Además de su evidente asociación con marcadores de riesgo, los SVM han sido asociados con eventos cardiovasculares y mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) (21).

Más allá de la esfera cardiovascular, los SVM también han sido asociados a alteraciones de la memoria (22), aumento en la incidencia de osteoporosis (23) y en el riesgo de fractura (24).

En relación al manejo de los SVM es importante mencionar que, aun cuando los tratamientos disponibles no son una “cura” para los calores, muchos de ellos si proporcionan un alivio importante para los síntomas. Los SVM eventualmente desaparecerán sin tratamiento e, inclusive, existe un efecto placebo que ha sido demostrado en estudios clínicos aleatorizados y que oscila entre 20 % y 40 % (25).

Las terapias hormonales, las terapias no hormonales y las terapias alternativas son tres grupos importantes en los cuales se incluyen las diferentes herramientas terapéuticas utilizadas en el manejo de los SVM.

- 1.1. La terapia hormonal de la menopausia (THM) sigue siendo el estándar de oro para el manejo de los SVM en candidatas apropiadas en las que el balance riesgo/beneficio sea favorable. La terapia con estrógeno solo (TE) o combinado con el progestágeno (TEP) en los casos indicados,

reduce la frecuencia de los SVM en 75 % y también la severidad significativamente cuando se compara con placebo, no existiendo ninguna otra terapia, farmacológica o no, que supere estos resultados (26).

En un meta-análisis recientemente publicado por Sarri y col. (27), donde se evaluó el efecto de diferentes estrategias para tratar los SVM, se reportó que la terapia combinada estrógeno (E) + progesterona (P), tanto transdérmica como oral, fue la más efectiva. La THM, aun con bajas dosis de estrógenos, también ha demostrado ser efectiva y ha sido relacionado con un menor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (28).

Entre los tratamientos hormonales de baja dosis, aprobados por la FDA para el tratamiento de los SVM, se encuentran: EEC 0,3 mg vía oral (VO), 17 beta estradiol en dosis igual o inferior a 0,5 mg VO y el estradiol transdérmico (parches) en dosis de 0,025 mg, aun cuando con estas dosis se necesita hasta 8 semanas para lograrse el efecto. Los progestágenos en general han demostrado ser efectivos para tratar los SVM (29, 30), pero no hay estudios a largo plazo que avalen su uso como tratamiento único para los SVM.

El bazedoxifeno, en combinación con estrógenos equinos conjugados (EEC 0,625mgs/EEC 0,45 mg), un TSEC (*tissue-selective estrogen complex*), es un compuesto con acción tejido específica y es el primer compuesto agonista/antagonista del receptor estrogénico (ERAA) combinado con un estrógeno en ser aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para el tratamiento de los SVM moderados y severos. Este compuesto ha demostrado un amplio perfil de seguridad en la mama, el endometrio y el ovario, además de tener un efecto positivo en la prevención de la pérdida de masa ósea (31).

Los anticonceptivos orales de baja dosis son una alternativa para el tratamiento de los SVM en mujeres perimenopáusicas sin contraindicaciones.

1.2. Entre las terapias no hormonales se describen: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina (ISRNs), sin embargo, de ellos el único aprobado por la FDA para este fin es la paroxetina a baja dosis de 7,5 mg VO, antes de dormir. Es importante mencionar que este medicamento debe evitarse en pacientes que reciben tamoxifeno ya que puede alterar su metabolismo y disminuir su efectividad en pacientes que reciben este medicamento para el tratamiento del cáncer de mama (32).

La gabapentina en dosis entre 300 y 900 mg /día es otra alternativa no hormonal (33).

1.3. Dentro de la amplia variedad de terapias alternativas que se han estudiado, hasta ahora la terapia cognitiva conductual (TCC) es la única que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los SVM (34).

## 2. Trastornos del sueño

Las alteraciones del sueño pueden formar parte del proceso de envejecimiento siendo su aparición durante la premenopausia uno de los predictores más fuertes de dichos trastornos durante la menopausia.

Los trastornos del sueño son una de las preocupaciones más frecuente en las mujeres de mediana edad, habiéndose reportado una incidencia entre 30 % y 60 % en mujeres en la perimenopausia y menopausia temprana (35). Las mujeres en la perimenopausia, posmenopausia y menopausia quirúrgica tienen una incidencia mayor de trastornos del sueño en relación a las mujeres en la premenopausia (36). Un análisis de los datos de más de 3000 mujeres que participaron en el *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) mostró que los problemas de sueño más frecuentemente reportados eran en primer lugar la intermitencia del sueño seguido por dificultad en conciliar el sueño (37). El antecedente de alteraciones del sueño en la premenopausia es considerado el mayor predictor de las alteraciones del sueño durante la menopausia (38). Los trastornos del sueño tienen, en general, un origen

multifactorial y se ha evaluado su posible asociación con los síntomas vasomotores durante la menopausia. En estudios donde tanto los SVM como los trastornos del sueño se reportaron de una manera subjetiva, se vio una clara asociación entre ellos (39). Sin embargo, otros estudios donde se relacionó el sueño y los SVM utilizando parámetros de medición objetiva, los resultados fueron conflictivos (40, 41).

Los trastornos respiratorios nocturnos, el síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de las piernas son eventos que con frecuencia se presentan en mujeres perimenopáusicas con trastornos del sueño (42).

La asociación entre los trastornos del sueño, la disfunción sexual y los síntomas depresivos ha sido descrita frecuentemente en mujeres durante la transición menopáusica y la menopausia quirúrgica (43).

La ansiedad es también un evento frecuentemente asociado a los trastornos del sueño, siendo ella de un gran valor predictivo para la aparición de alteraciones del sueño durante la menopausia (44).

La cronicidad en los trastornos del sueño se ha relacionado con alteraciones en la calidad de vida (45) y con riesgos para la salud a corto y a largo plazo, como son: alteraciones de la memoria, fatiga, riesgo cardiovascular y diabetes (46).

Numerosos estudios han evaluado la posibilidad del uso de la THM para tratar los trastornos del sueño en este grupo de mujeres. El *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), en el cual se evaluó la efectividad de la THM sobre la calidad del sueño en mujeres con SVM en la menopausia temprana, reportó una mejoría global en la calidad del sueño con el uso de la THM tanto transdérmica como oral a bajas dosis. En el grupo de mujeres con SVM moderadas a severas, la THM mejoró la calidad global del sueño a través de la mejoría de los SVM, sin embargo, en mujeres con SVM leves, el efecto de la THM sobre la calidad global del sueño fue independiente de la presencia de los SVM, sugiriéndose que la THM influye sobre otros mecanismos asociados con el sueño. No todos los aspectos del sueño mejoraron de una manera uniforme con la THM.

En algunos aspectos, como el sueño satisfactorio y la duración, la TH transdérmica fue más efectiva que la TH oral y, de esta última, la terapia con estradiol (E2) fue más efectiva que la terapia con estrógenos equinos conjugados (EEC) (47).

La THM con baja dosis de estrógeno y/o progesterona a baja dosis también parece ser efectiva en mejorar el insomnio crónico en mujeres menopáusicas (48). La progesterona micronizada en dosis de 300 mg, por su efecto sedante, parece mejorar la intermitencia del sueño (49).

Los sedantes hipnóticos de acción corta se han usado para casos agudos, pero no se recomienda su uso prolongado.

Otras terapias complementarias y alternativas como yoga o acupuntura, no han demostrado su efectividad en estudios controlados a largo plazo. Resultados de un estudio reciente apoyan la efectividad de la TCC en el manejo de las alteraciones del sueño (50).

Cuando el trastorno del sueño es asociado a la depresión, el tratamiento de esta debe ser la prioridad. La paroxetina, el único antidepresivo aprobado por la FDA para el tratamiento de los SVM, puede ser efectiva en estos casos por su doble efecto. Para los demás casos donde se encuentra una patología de base asociada, el tratamiento de esta es mandatorio (51).

## Depresión

Se ha sugerido la presencia de una ventana de vulnerabilidad a la depresión en algunas mujeres en relación a ciertas etapas de su vida reproductiva, especialmente durante la etapa de transición menopáusica (TM), habiéndose reportado un incremento de los síntomas depresivos de dos a tres veces en esta etapa en mujeres susceptibles (52).

Estos episodios de depresión podrían estar relacionados con un aumento de la sensibilidad a las variaciones hormonales que normalmente se presentan en algunas etapas como la transición menopáusica, la etapa premenstrual y el posparto, sin embargo, se debe destacar que este no es un problema característico ni

generalizado para todas las mujeres. Existe otra serie de factores que se han relacionado más directamente con el riesgo de depresión como son: la presencia de enfermedades concomitantes, trastornos del sueño, SVM y eventos asociados a fuertes cargas de estrés (53).

Es importante mencionar que aun cuando los síntomas depresivos no tienen las mismas características que la depresión mayor (DM) en relación a duración y severidad, si tienen implicaciones importantes en el deterioro global de la calidad de vida, principalmente en aquellas mujeres con síntomas menopáusicos (54). Resultados de estudios longitudinales han confirmado un aumento del riesgo de síntomas depresivos y de DM durante la perimenopausia y posmenopausia temprana, aun en mujeres sin antecedentes de depresión, sin embargo, el antecedente de depresión mayor constituye un factor de riesgo importante para futuros eventos (55, 56).

Dos estudios prospectivos, el *Australian Longitudinal Study* (57) y el *Study of Women Across the Nation* (SWAN) (58), de 13 y 15 años de seguimiento respectivamente, en los cuales se evaluaron la trayectoria y los patrones de los síntomas depresivos a lo largo de la transición menopáusica y más allá de ella, reportan una mayor tendencia a síntomas de mayor persistencia y recurrencia en la etapa de transición, aun para casos nuevos de depresión, con una mayor incidencia en mujeres que presentaban trastornos del sueño y situaciones con una importante carga de estrés. En 10 % de los casos severos y/o con tendencia a agravarse, había antecedentes de tratamientos por depresión, marcados problemas socioeconómicos, perimenopausia muy prolongada o menopausia inducida quirúrgicamente.

Estos resultados sugieren que tanto en los casos de síntomas depresivos como en casos de DM podrían coexistir otros factores de riesgo de corta evolución que se suman a la etapa de transición menopáusica o de larga evolución que venían de etapas previas. Más allá de la importancia de los síntomas depresivos en la calidad de vida, también se ha sugerido que ellos incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico y dolor crónico (59).

En relación al manejo de la depresión en este grupo

de mujeres, y sobre la base de la evidencia, los antidepresivos continúan siendo el tratamiento de primera línea, en particular en aquellas con episodios previos y síntomas severos que afecten de una manera importante la estabilidad de la persona. En estos casos, el tratamiento de elección lo constituyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRNs) entre ellos: la fluoxetina la sertralina, la venlafaxina el citalopram, el escitalopram, la duloxetina y la desvenlafaxina. En casos de recurrencia, el antidepresivo de elección sería aquel que hubiese demostrado mayor efectividad en episodios previos.

El estrógeno ha demostrado ser efectivo en mejorar el estado anímico, actuando por diferentes vías reguladoras de la síntesis, metabolismo y actividad de neurotransmisores como la dopamina y la norepinefrina, neurotransmisores involucrados en la regulación del humor. Existen algunos estudios que han demostrado la efectividad del estrógeno en mejorar el humor en mujeres sin depresión (60). Un estudio prospectivo de publicación reciente reporta la efectividad del estrógeno transdérmico combinado con progesterona micronizada en el tratamiento de síntomas depresivos en un grupo de mujeres perimenopáusicas y en la posmenopausia temprana (61). Sin embargo, en ausencia de resultados uniformes, la TH no se recomienda en estos momentos como opción terapéutica con la finalidad de tratar la depresión en estas mujeres. Otras opciones como la terapia conductual y el uso de los antidepresivos ya mencionados continúan siendo la estrategia recomendada (62).

#### 4. Función cognoscitiva

El concepto de función cognoscitiva involucra un conjunto de procesos mentales mediante los cuales el conocimiento es adquirido y utilizado. Ellos comprenden habilidades como la atención y concentración, el aprendizaje y la memoria, el lenguaje, las habilidades espaciales, el juicio y la capacidad para razonar y resolver problemas.

Las alteraciones de la función cognoscitiva son una de las principales causas de preocupación en las mujeres

a medida que envejecen, siendo las alteraciones de la memoria después de los SVM la causa más frecuente de consulta.

Aun cuando la disminución en el funcionamiento de ciertas habilidades cognoscitivas puede comenzar en etapas tempranas de la vida, resultado de estudios longitudinales reportan cambios en algunos aspectos de la memoria durante la etapa de transición menopáusica que no están necesariamente relacionados con la edad. Por ejemplo, en el *Penn Ovarian Aging Study* se reportó un deterioro en el rendimiento de la memoria verbal que fue progresivo desde la premenopausia hasta la posmenopausia (63).

La estimación del porcentaje de mujeres que reportan dificultades de memoria durante la transición menopáusica es muy variable entre los diferentes estudios, sin embargo, uno de los más citados en la literatura (64) reporta que 62 % de las mujeres notan un deterioro de ella durante la menopausia.

Las mujeres reportan incremento en los olvidos y sensación de “cerebro nublado” que es más frecuente en la etapa de transición menopáusica (65), esta y la posmenopausia temprana han sido descritos como periodo críticos durante los cuales se han reportado cambios en algunos aspectos como la atención, la memoria de trabajo (*working memory*), que se define como la memoria que almacena una información que va a ser utilizada para la ejecución de alguna función inmediata, el aprendizaje, la memoria verbal, la actividad motora fina y la destreza (66).

A pesar de que los resultados de estudios con diferentes diseños, que evalúan las alteraciones cognoscitivas a través de las diferentes etapas de la transición menopáusica no han sido uniformes, en general todos coinciden en describirla como una etapa de gran vulnerabilidad.

En el estudio *Women's Health Across the Nation* (SWAN), que evaluó a 16 065 mujeres entre 45 a 65 años, se reportó que las mujeres premenopáusicas presentaban pérdida de la memoria en un 31 % comparado con 45 % de mujeres en la perimenopausia temprana, 41 % en la perimenopausia tardía y 41 % en la

posmenopausia (67). Aunque la pérdida de la memoria también se incrementó con la edad, ella por sí sola no explicaba las diferencias cuando se comparaba con las etapas del proceso menopáusico.

La falta de coincidencia en muchos de los estudios publicados en relación a la influencia de factores como los síntomas depresivos, la ansiedad y los trastornos del sueño en relación con el deterioro de la memoria, sugiere que los cambios en ciertas funciones cognitivas podría ser un hecho mediado por hormonas, como lo sugiere el hecho de que el estrógeno esté involucrado en la neurotransmisión en áreas como el hipocampo y la corteza prefrontal que son determinantes en la memoria verbal y la fluidez verbal (68).

A pesar de estas observaciones, los estudios clínicos a largo plazo no han demostrado que el uso de la THM mejore la memoria ni otras funciones cognitivas en estas mujeres; por el contrario, en alguno de ellos se ha demostrado un deterioro de la memoria cuando la terapia se inicia después de los 65 años (69).

Resultados de un interesante estudio publicado recientemente sugieren que existe en las mujeres de mediana edad un deterioro gradual de las funciones cognitivas debidos al proceso de envejecimiento, independiente de la menopausia y de los síntomas asociados a ella (70).

En ausencia de resultados concluyentes en relación al beneficio de la THM en la prevención de la pérdida de la memoria y el deterioro de las funciones cognitivas, no se recomienda el uso de la THM para estos fines.

## 5. Enfermedad de Alzheimer

Después de la edad, el sexo femenino es el mayor factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA) (71). Existe la evidencia, sobre la base de resultados de estudios preclínicos, de que durante la etapa de transición de la perimenopausia a la menopausia existe un cambio en el sistema bioenergético cerebral que podría servir como un mecanismo iniciador temprano de los cambios que conducen a incrementar el riesgo de la EA en el cerebro femenino. Se considera esta etapa como una etapa de transición neuroendocrina, con

síntomas de naturaleza neurológica que son indicativos de disrupción de múltiples sistemas regulados por los estrógenos como son: la termorregulación, el sueño y el ritmo circadiano que afectan muchos aspectos de las funciones cognitivas (72). Los hallazgos de estudios preclínicos que demuestran un déficit bioenergético en la peri y posmenopausia sugieren que podría existir una ventana de oportunidad terapéutica muy temprana en el proceso de envejecimiento endocrinológico (73) sin embargo, estos hallazgos preclínicos no han estado en concordancia con los hallazgos clínicos del efecto de la terapia con estrógenos en las funciones cognitivas y la enfermedad de Alzheimer.

En general, los estudios que han evaluado el efecto del estrógeno sobre funciones cognitivas y EA han sido escasos e inconsistentes. Solo los resultados de algunos estudios observacionales donde se ha tratado de demostrar la posibilidad de que las fases tempranas de la menopausia representen una ventana de oportunidad terapéutica para el uso de la terapia hormonal, han tenido resultados positivos (74). Estudios clínicos de larga duración han tenido resultados neutros, tal es el caso del estudio ELITE (*Early versus late intervention trial with estradiol*), donde se comparó el efecto de la terapia estrogénica en mujeres que la iniciaban en los 6 primeros años de la menopausia con mujeres que la iniciaban una década después (75).

En el estudio KEEPS se evaluó el efecto de la terapia estrogénica transdérmica sobre el desarrollo de EA en pacientes que iniciaban la terapia hormonal en la posmenopausia temprana. Los resultados de este estudio reportaron una menor deposición de la sustancia amiloide característica de la enfermedad, pero solo en pacientes que tenían el genotipo APO-ε4 lo cual sugiere que las mujeres con alto riesgo serían las que podrían beneficiarse con el uso la terapia estrogénica en forma temprana (76).

En relación al efecto de la terapia estrogénica sobre los síntomas o la progresión de la EA en pacientes portadoras de la enfermedad, los resultados de estudios prospectivos aleatorizados han sido desalentadores y parecen indicar que no hay un beneficio sustancial ni tampoco un deterioro de la función cognoscitiva en estas mujeres (77).

En relación a todas las causas de demencia en general, resultados del WHI *Memory Study* (WHIMS), sugieren que las mujeres que inician la THM después de los 65 años de edad tiene un aumento de riesgo (78).

Por todos estos resultados la terapia hormonal no debe ser recomendada con el solo propósito de prevenir o tratar el deterioro de la memoria, de las funciones cognitivas en general, disminuir el riesgo de demencia ni la aparición, desarrollo o como coadyuvante del tratamiento de la EA.

## 6. Enfermedad de Parkinson

Se ha demostrado una diferencia de género en la incidencia de enfermedad de Parkinson (EP), siendo mayor en los hombres en una relación de 2:1 (79). Cuando la enfermedad está presente en una mujer, su inicio es más tardío, su progresión más lenta y las manifestaciones motoras y síntomas en general son menores en relación a los hombres (80).

No se ha podido demostrar los mecanismos involucrados en esta enfermedad que pudieran explicar esta diferencia entre ambos sexos. Aun cuando se ha demostrado un efecto neuroprotector de los estrógenos en estudios experimentales (81), no todos los estudios diseñados para demostrar la relación de las hormonas con la EP han podido demostrar dicha asociación.

Apesar de esto, una de las observaciones más consistentes ha sido el aumento de riesgo de EP en pacientes con una menopausia temprana o con ooforectomía bilateral antes de la menopausia, habiéndose reportado en este último caso, un aumento del riesgo de 68 % (82).

Algunos autores han sugerido que los contraceptivos orales podrían tener un efecto protector, sin embargo, hasta ahora no se ha podido demostrar una clara asociación entre factores hormonales determinantes en la vida reproductiva de las mujeres con la EP, y en ausencia de ella no existe soporte para relacionar los estrógenos con una disminución de riesgo de la enfermedad de Parkinson (83).

La relación del uso de la THM en pacientes menopáusicas con el riesgo de EP ha arrojado resultados inconsistentes.

Algunos positivos (84), algunos negativos (85) y en otros casos neutros (86).

Basado en esta evidencia, no se recomienda el uso de THM con el objetivo de disminuir el riesgo o mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson en mujeres menopáusicas.

## 7. Migraña

La migraña es un desorden neurológico frecuente con una incidencia mayor en mujeres que en hombres, con una prevalencia de aproximadamente 30 % en el grupo de mujeres premenopáusicas (87) sin embargo, son pocos los estudios que han hecho un verdadero seguimiento de ella. Se describen dos tipos de migraña con implicaciones y enfoques terapéuticos distintos: la migraña con aura y la migraña sin aura, siendo esta última la más frecuente.

Se ha sugerido que los cambios en las hormonas sexuales (principalmente el estrógeno) son los responsables de condicionar la aparición de la migraña en los diferentes eventos de la vida reproductiva comenzando en la pubertad, aumentando en la perimenopausia y disminuyendo en la menopausia (88). El hecho de que situaciones contrapuestas en las que la administración de estrógenos y la disminución de los niveles de estrógenos son capaces de desencadenar la migraña, sugiere que la aparición de esta condición es susceptible a las fluctuaciones hormonales más que a los valores absolutos de las hormonas circulantes. Un estudio de publicación reciente por Martin y col. (89) que evaluó la relación de la prevalencia de la cefalea en relación a las diferentes etapas del periodo menopáusico (premenopausia, etapa de transición y posmenopausia), reportó una mayor incidencia de migraña en la perimenopausia, momento en el cual existe una disminución y fluctuación de los niveles de estrógenos e identificó como factores predisponentes o marcadores de sensibilidad hormonal al síndrome premenstrual, el antecedente de migraña y ciertas comorbilidades frecuentes en esta etapa como son la ansiedad, los trastornos del sueño y la depresión. Estos resultados están en concordancia con resultados de estudios en mujeres premenopáusicas que desencadenan crisis de migraña en la etapa lútea de un ciclo menstrual normal, etapa en la cual el descenso

del nivel de estrógeno característico, crea un estado de vulnerabilidad ante cualquier desencadenante conocido para la migraña (90). Existe un grupo de mujeres que continúan presentando episodios de migraña aun en la posmenopausia y son aquellas con antecedentes de cefalea y trastornos depresivos (91).

El tipo de menopausia tiene un efecto importante como desencadenante. En casos de menopausia espontánea, la posibilidad de que mejoren los episodios en mujeres con antecedentes es hasta de 67 %; por el contrario, la menopausia quirúrgica se ha asociado a un incremento sustancial de casos (92).

En relación a la terapia, se sugiere un tratamiento integral que incluya la terapia hormonal cuando esté indicada, tratamientos preventivos y tratamientos para la fase aguda de la cefalea. Entre los medicamentos profilácticos se mencionan el magnesio, la aspirina, los triptanos y la ergotamina. Entre los que se utilizan en el tratamiento de la fase aguda se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, que son de primera línea, seguidos por los triptanos, los cuales pueden ser usados en mujeres premenopáusicas y menopáusicas (93). En pacientes de edad avanzada con enfermedad cardiovascular (ECV) o aumento de riesgo de ECV, el uso de drogas como los triptanos y la ergotamina, por su efecto vasoconstrictor, debe evitarse (94).

Las terapias no farmacológicas incluyen la prevención de los desencadenantes conocidos, la terapia cognitiva conductual y la biorretroalimentación (*biofeedback*) (95).

El uso de contraceptivos orales (ACOs) suplementado con baja dosis de estrógenos en la fase de reposo y el uso de estrógenos a baja dosis, están indicados durante la perimenopausia en pacientes con migraña sin aura, debido a que con esta estrategia se logra minimizar la fluctuación de los niveles hormonales. En pacientes con migraña con aura, el uso de los ACOs está contraindicado porque incrementan el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) (94), por lo que, en este grupo específico de pacientes, el uso de dosis bajas de estrógenos con un alto nivel de progestágeno podría sustituir el efecto del anticonceptivo en inhibir la ovulación. Un ejemplo de ello sería el uso de 5 µg

de etinil- estradiol combinado con 1 mg de acetato de noretindrona (AN) o 1 mg de estradiol combinado con 0,5 mg de AN. El estradiol transdérmico también podría ser usado en combinación con 1,25 o 2,50 mg de AN.

En pacientes en la menopausia, la respuesta a la THM sobre la migraña es impredecible y constituye un verdadero reto, sin embargo, se ha sugerido utilizar los marcadores de sensibilidad hormonal o desencadenantes conocidos para planificar la estrategia y se sugiere tener cautela al indicar THM a estas mujeres (93).

La migraña que empeora durante la menopausia probablemente empeorara con el uso de la THM (96). Hasta ahora, no está contraindicado el uso de la THM en pacientes con migraña con o sin aura y no se ha demostrado un aumento de riesgo cardiovascular en estas pacientes aun en presencia del aura (97), sin embargo, en este grupo de mujeres, el uso de la THM podría empeorar las migrañas por lo que una estrategia razonable sería el uso de la mínima dosis efectiva para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia cuando esté indicado, aunado a las terapias farmacológicas y no farmacológicas ya mencionadas.

Se ha sugerido la tibolona como una alternativa en pacientes con migrañas y que ameriten terapia hormonal ya que ha sido demostrado una mejor respuesta de estas pacientes a los analgésicos usados en el tratamiento de la fase aguda (98).

## REFERENCIAS

1. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*. 2007; 10 (3): 197-214.
2. Butts SF, Freeman EW, Sammel MD, Queen K, Lin H, Rebbeck TR. Joint Effects of smoking and gene variants involved in sex steroid metabolism on hot flashes in late reproductive-age women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (6): E1032-E1042
3. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, et al. Life style and demographics factors in relation to vasomotor symptoms baseline results from the study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004; 159 (12): 1189-1199.
4. Freeman EW, Sammel MD. Anxiety as a risk factor for

- menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort. *Menopause*. 2016; 23 (9): 942-949.
5. Gallicchio L, Miller S, Kiefer J, Greene T, Zacur HA, Flaws JA. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition. *Menopause*. 2015; 22 (10): 1098-1107.
  6. Freeman EW, Grisso JA, Berlin J, Sammel M, Garcia-Espana B, Hollander L. Symptoms report of a cohort of African-American and White women in the late reproductive years. *Menopause*. 2001; 8 (1): 33-42.
  7. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopause hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol*. 2011; 117 (5): 1095-1104.
  8. Øverlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgen and estrogens in relation to hot flashes during the menopause transition. *Maturitas*. 2000; 41 (1): 69-77.
  9. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol*. 2001; 13 (4): 453-464.
  10. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril*. 1998; 70 (2): 332-337.
  11. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009; 16 (5): 860-869
  12. Gast GC, Groobbe DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2008; 51 (6): 1492-1498
  13. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Gold EB, Sternfeld B, et al. Vasomotor symptoms and lipid profile in women transitioning through menopause. *Obstet Gynecol*. 2012; 119 (4): 73-761
  14. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotida intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011; 18 (4): 352-358.
  15. Thurston RC1, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease findings from the Study of Women's Health Across the Nation heart study. *Circulation* 2008; 118 (12): 1234-1240.
  16. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J*. 2015;79 (4): 685-694
  17. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcome by flow-mediated vasodilation of brachial artery: a metanalysis. *Internal J Cardiovasc Imaging*. 2010; 26 (6): 631-640.
  18. Tepper P, Brooks M, Randolph J Jr, Crawford SL, El Khoudary SR, Gold EB, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016; 23 (10): 1067-1074.
  19. Sassarini J, Fox H, Ferrel W, Sattar N, Lumsden MA. Vascular function and cardiovascular risk and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74 (1): 97-103.
  20. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Landsittel DP, Santoro N, von Känel R, Matthews KA. Menopausal hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Stroke*. 2016; 47 (12): 2910-2915.
  21. Thurston RC1, Johnson BD, Shufelt CL, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, et al. Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Menopause* 2017; 24 (2): 126-132.
  22. Maki PM. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015; 82 (3): 288-290.
  23. Ryu KJ, Park HT, Kim YJ, Yi KW, Shin JH, Hur JY, Kim T. Vasomotor symptoms and osteoporosis in Korean post-menopausal women. *Maturitas*. 2016; 87: 27-32.
  24. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, Manson JE, LeBlanc E, Wallace R, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrin Metab*. 2015; 100 (2): 524-34
  25. Stern V, Ulmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaac C, Hayes DF. Hot flushes. *Lancet*. 2002; 360 (9348): 1851-1861.
  26. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc*. 2009; 7 (2): 112-123.
  27. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BGOG*. 2017; 124 (10): 1514-1523.
  28. Canonico M, Plu Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336 (7655): 1227-1231.
  29. Hitchcock CL, Prior JC Oral Micronized progesterone for vasomotor symptoms-a placebo controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2012; 19 (8): 886-893.
  30. Prior JC, Nielsen JD, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Dean CB. Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flashes: a 1- year randomized double- blind trial following premenopausal

- ovariectomy. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112 (10): 517-525.
31. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effect on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril.* 2009; 92 (3): 1035-1038.
  32. Kelly CM, Juurling DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ.* 2010; 340: c693.
  33. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2008; 15 (2): 310-318.
  34. Ayers B Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness on group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flashes and night sweats (MENOS 2); a randomized controlled trial. *Menopause.* 2012; 19 (7): 749-759.
  35. Freeman E, Sammel M, Gross S, Pien, G. Poor Sleep in Relation to Natural Menopause: A Population-Based 14-Year Follow-up of Mid-Life Women. *Menopause.* 2015; 22 (7):719-26.
  36. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2014; 21 (12): 1301-1318.
  37. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep.* 2008; 31 (7): 979-990.
  38. LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep.* 2009; 32 (8): 1027-1037.
  39. Ensrud KE, Stone KL, Blaskwell TL, Sawaya GF, Tagliaferri M, Diem SJ, et al. Frequency and severity of hot flashes and sleep disturbance in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause.* 2009; 16 (2): 286-292.
  40. Thurston RC, Santoro N, Matthews KA. Are vasomotor symptoms associated with sleep characteristics among symptomatic midlife women? Comparisons of self-report and objective measures. *Menopause.* 2012; 19 (7): 742-748.
  41. Joffe H, Masler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbances during the menopause transition. *Semin Reprod Med.* 2010; 28 (5): 404-421.
  42. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause.* 2007; 14 (5): 826-829.
  43. Prairie BA, Wisniewski SR, Luther J, Hess R, Thurston RC, Wisner KL, et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep and sexual problems in midlife women: cross-sectional data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt).* 2015; 24 (2): 119-126.
  44. Cheng MH, Hsu CY, Wang SJ, Lee SJ, Wang PH, Fuh JL. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood and menopause in a community study. *Menopause.* 2008; 15 (5): 958-962.
  45. Greenblum CA, Rowe MA, Neff DF, Greenblum JS. Midlife women: symptoms associated with menopause transition and early postmenopause and quality of life. *Menopause.* 2013; 20 (1): 22-27.
  46. Luister FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Boards of director of the American Academy of Sleep. The Sleep Research S. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012; 35 (6): 727-734.
  47. Cintron DM, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE, et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause.* 2018; 25 (2): 145-153.
  48. Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause.* 2015; 22 (6): 674-684.
  49. Schüssler P, Kluge M, Yassouridis A, Dresler M, Held K, Zihl J, et al. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33 (8): 1124-1131.
  50. Haynes J, Talbert M, Fox S, Close E. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Insomnia. *South Med J.* 2018; 111 (2): 75-80.
  51. 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 (1): 63-83.
  52. Cohen LS, Suarez CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition. The Harvard study of mood and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63 (4): 385-390.
  53. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause.* 2014; 21 (2): 198-206.
  54. Kumari M, Stafford M, Marmot M. The menopausal transition was associated in a prospective study with decreased health functioning in women who report menopausal symptoms. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58 (7): 719-727.
  55. Freeman EW. Association of depression with the

- transition to menopause. *Menopause*. 2010; 17 (4): 823-827.
56. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factor for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they same or different? *Psychol Med*. 2015; 45 (8): 1653-1664.
  57. Hikey M, Schoenaker DA, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition findings from a large population-based cohort study. *Menopause*. 2016; 23 (12): 1287-1293.
  58. Bromberguer JT, Kravitz HM, Youk A, Schott LL, Joffe H. Patterns of depressive disorders across 13 years and their determinants among midlife women: SWAN mental health study. *J Affect Disord*. 2016; 206: 31-40.
  59. Bromberguer JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38 (3): 609-625.
  60. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med*. 2015; 12 (6).
  61. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75 (2): 149-157.
  62. Soares CN. Tailoring strategies for the management of depression in midlife years. *Menopause*. 2017; 24 (6): 699-701.
  63. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (9): 3829-3838.
  64. Mitchell ES, Woods NF. Midlife women attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001; 10 (4): 351-362.
  65. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38 (3): 519-535.
  66. Weber MT, Rubin LH, Maki PM. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause*. 2013; 20 (5): 511-517.
  67. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009; 72 (21): 1850-1857.
  68. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 90-98.
  69. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, et al. Effect of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (5): 1802-1810.
  70. Karlamangla AS, Lachman ME, Han W, Huang M, Greendale GA. Evidence for cognitive aging in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One*. 2017; 12 (1).
  71. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta-Analysis Consortium. *JAMA*. 1997; 278 (16): 1349-1356.
  72. Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11 (7): 393-405.
  73. Mosconi L, Berti V, Quinn C, McHugh P, Petrongolo G, Osorio RS, et al. Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS One*. 2017; 12 (10).
  74. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhoe J, Jaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol*. 2011; 69 (1): 163-169.
  75. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Shoupe D, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause. A Randomized trial on the timing hypothesis *Neurology*. 2016; 87 (7): 699-708.
  76. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, Tosakulwong N, Bailey KR, Fields JA, et al. Early postmenopausal transdermal 17 $\beta$ -estradiol therapy and amyloid- $\beta$  deposition. *J Alzheimer Dis*. 2016; 53 (2): 547-556.
  77. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 99-106.
  78. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291 (24): 2947-2958.
  79. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78 (8): 819-824.
  80. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Mov Disord*. 2010; 25 (16): 2695-2703.

81. Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Villar-Cheda B, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Dopaminergic neuroprotection of hormonal therapy in young and aged menopausal rats: Role of the brain angiotensin system. *Brain*. 2012; 135: 124–138.
82. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008; 70 (3): 200–209.
83. Marras C1, Saunders-Pullman R. The complexities of hormonal influences and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Jun; 29 (7): 845-8.
84. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004; 61 (6): 886–888.
85. Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, McGuire V, Bernstein AL, Bloch DA, et al. Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 65 (3): 383–390.
86. Simon KC, Chen H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24 (9): 1359–1365.
87. Stewart WF, Roy J, Lipton RB. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology*. 2013; 81:948-955.
88. Pavlovic JM, Akcali D, Bolay H, Bernstein C, Maleki N. Sex-related influences in migraine. *J Neurosci Res*. 2017; 95 (1-2): 587-593.
89. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016; 56 (2): 292-305.
90. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13 (5): 399-403.
91. Capturan P, Scorcine C, Fragoso YD. Migraine in the post-menopausal period is associated with higher levels of mood disorders, disability, and more menopausal symptoms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74 (12): 999-1002.
92. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993; 17 (1): 31–37.
93. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 773-782.
94. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: A systematic review. *Headache*. 2018; 58 (1): 5-21.
95. Calhoun AH. Menstrual migraine: update on pathophysiology and approach to therapy and management. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14 (1): 1-14.
96. Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroup of migraineurs. *Headache*. 2000; 40 (3): 189-193.
97. Pavlović J, Hedlin H, Yang J, Jiang X, Robbins J, Schnatz PF. The relationship between migraine, cardiovascular disease (CVD) and hormone therapy (HT) in postmenopausal women in the Women's Health Initiative Study (WHI) [abstract]. *Menopause*. 2017; 24 (12): 1429.
98. Nappi RE, Sances G, Detaddei S, Ornati A, Chiovato L, Polatti F. Hormonal management of migraine at menopause. *Menopause Int*. 2009; 15 (2): 82-6.

## Fertilidad y anticoncepción en el período de transición

Dra. Indira Centeno,<sup>1</sup> Dra. Paula Cortiñas.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ginecólogo. MsSc Biología de la Reproducción Humana. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. <sup>2</sup>Ginecólogo. MsSc Biología de la Reproducción Humana. Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti. Salud Chacao.

### CONTENIDO:

1. Asesoría a la mujer que desea un embarazo
2. Preservación de óvulos
3. Técnicas de fertilización asistida
4. Anticoncepción hormonal
5. Anticoncepción no hormonal
6. Suspensión o cambio de anticoncepción a terapia hormonal menopáusica

### 1. Asesoría a la mujer que desea un embarazo

La edad materna es un factor determinante en reproducción, pues a partir de los 30 años el potencial de fecundidad de la población disminuye de forma progresiva y alcanza un mínimo, aproximadamente, a la edad de 40 años, mientras que las tasas de abortos espontáneos aumentan de forma logarítmica durante esa misma década (1-3), alcanzan entre 10 % a 15 % en las mujeres < 30 años, se aproximan a 50 % en las de 40 años y se incrementan a más de 90 % en mujeres mayores de 45 años (4) (Figura 1).

Con las nuevas alternativas terapéuticas en reproducción asistida, no cabe duda de que los especialistas en medicina reproductiva están tratando a un mayor número de pacientes con infertilidad y pérdida de embarazo recurrentes asociados a la edad, lo cual lleva a los obstetras a enfrentarse con el manejo de embarazos que a menudo se ven complicados por la edad avanzada y por las comorbilidades. Las mujeres mayores de 40 años tienen una mayor propensión a desarrollar enfermedades crónicas, entre ellas obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, preeclampsia, embarazo pretérmino, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. Debido a esto, las tasas de mortalidad materna aumentan significativamente en las mujeres >35 años, y de manera aún más pronunciada en las de más de 40 años (5-8).

Durante la asesoría sobre fertilidad en la mujer mayor de 40 años, tanto para saber las posibilidades de embarazo espontáneo, como para establecer el pronóstico de las técnicas de reproducción asistida, es mandatorio evaluar la reserva ovárica, que tiene como fundamento

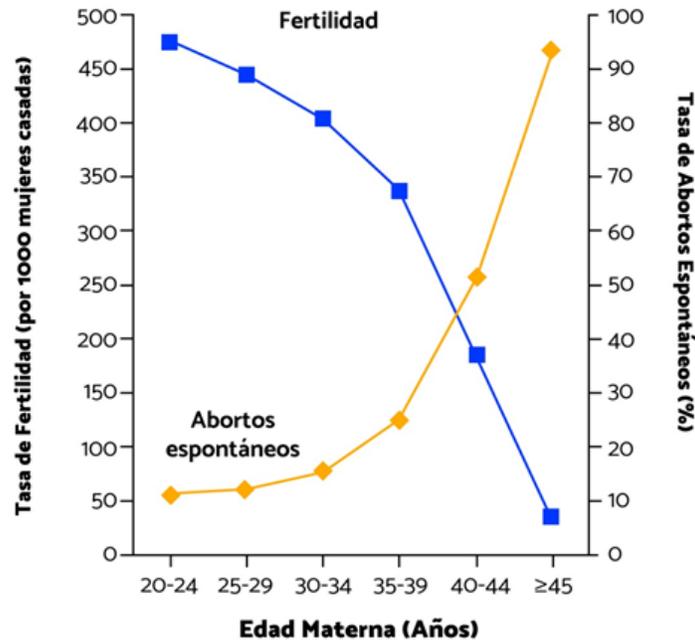


Figura 1.  
Tasa de fertilidad y de abortos según la edad.

medir la cantidad de folículos primordiales presentes en los ovarios y la habilidad de estos para responder a la estimulación ovárica controlada (EOC) en los tratamientos de fertilidad. Las principales pruebas usadas en la determinación de la reserva ovárica, según el comité práctico de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), son: FSH, hormona anti-mulleriana (HAM), conteo de folículos antrales, inhibina B y prueba de clomifeno (Tabla 1) (9-12).

El objetivo fundamental de evaluar la reserva ovárica es lograr identificar a las pacientes con baja reserva ovárica, no obstante, ninguna de estas pruebas da información sobre la calidad de los ovocitos. Toner y col. (13), afirman que los niveles de FSH son una medida de la cantidad de ovocitos, mientras que la edad de la paciente sigue siendo el mejor índice de calidad ovocitaria. Por lo cual, el pronóstico de fertilidad es mejor en mujeres menores de 35 años con FSH moderadamente elevada, en comparación con las mujeres mayores de 35 años que tienen FSH dentro del rango de la normalidad. Por otro

lado, Massie y col. (14), plantean que la disminución de la reserva folicular conduce a un incremento en los niveles de FSH, generando un impacto negativo en el desarrollo y la calidad ovocitaria, por la disminución del número de mitocondrias, con incremento en los radicales libres, los cuales modifican las proteínas intracelulares, lípidos, ácidos nucleicos, macromoléculas y alteran el ARN mensajero. También se producen anomalías del huso meiótico, que dan lugar a una disyunción cromosómica y a embriones anormales que bien no logran implantarse o evolucionan hacia un aborto espontáneo.

Las pruebas de reserva ovárica no son infalibles y por lo tanto no deben considerarse como el único criterio para negarle la oportunidad a una paciente de ir a una terapia de reproducción asistida. Una alteración en las pruebas es un indicador de mal pronóstico, pero no necesariamente de imposibilidad de lograr embarazo, sin embargo, permite definir a una paciente de baja respuesta durante los ciclos de reproducción asistida.

La definición de baja reserva ovárica ha sido muy

Tabla 1.  
Pruebas utilizadas en la determinación de la reserva ovárica.

	Determinación Sérica de FSH	Determinación Sérica de HAM	Contaje Folículos Antrales	Determinación sérica de Inhibina B	Prueba de clomifeno
Día	2 -3 día del CM	Cualquier momento del CM	2-3 día del CM	2-3 día del CM	2-3 día del CM y 10 del CM
Punto de corte	10-20 IU/l	0,2 -0,7 ng/ml	3-10 folículos de 2 a 10 mm	40-45 pg/ml	Dosis: 50 mg/día por 5 días (a partir del 5to día del CM) FSH día 10: 10-22 UI/ml
Baja Respuesta					
Sensibilidad	10 % - 80 %	40 % - 97 %	9 % - 73 %	40 % - 80 %	35 % - 98 %
Especificidad	83 % - 100 %	78 % - 92 %	73 % - 100 %	64 % - 90 %	68 % - 98 %
No embarazo					
Sensibilidad	7 % - 58 %	Evidencia insuficiente	8 % - 33 %	Evidencia insuficiente	23 % - 61 %
Especificidad	43 % - 100 %	Evidencia insuficiente	4 % - 100 %	Evidencia insuficiente	67 % - 100 %
Confiabilidad	Limitada	Buena	Buena	Limitada	Limitada
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Uso Frecuente.</li> <li>•VPP en pacientes baja respondedoras es mayor a medida que aumenta la edad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Se realiza en cualquier momento del CM.</li> <li>•Constante entre un ciclo y otro.</li> <li>•Mejor predictor de respuesta baja y alta.</li> <li>•No depende del eje H-H-O.</li> <li>•No varía con la toma de ACO, en los primeros meses de embarazo o en la amenorrea primaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fácil de realizar.</li> <li>•Económico.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Altamente sensible, como la FSH.</li> </ul>
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Baja sensibilidad y poco confiable.</li> <li>•No es suficientemente sensible para su utilidad clínica.</li> <li>•Requiere determinación concomitante de estradiol.</li> <li>•Solo se debe hacer en fase folicular temprana.</li> <li>•Requiere indemnidad del eje H-H-O.</li> <li>•No detecta respuestas ováricas elevadas.</li> <li>•Variabilidad intra e interciclo menstrual.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No predice tasa de no embarazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Baja sensibilidad</li> <li>•Gran variabilidad por el observador e inter observador.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Solo se puede hacer en la fase folicular temprana.</li> <li>•No predice tasa de no embarazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Baja confiabilidad</li> <li>•Hay que utilizar medicación.</li> <li>•Dos mediciones de laboratorio.</li> </ul>

debatida por la gran variabilidad de criterios usados. Debido a esto, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), realizó un consenso en el que se establecieron los Criterios de Boloña para la paciente baja respondedora, que son los siguientes (15):

- Edad materna avanzada ( $\geq 40$  años) o cualquier otro factor de riesgo de baja respuesta a la estimulación ovárica (endometriosis severa, cirugía ovárica previa, quimio o radioterapia).
- Baja respuesta folicular previa ( $\leq 3$  folículos con una estimulación ovárica convencional).
- Prueba de reserva ovárica alterada (Contaje de folículos antrales: 5 - 7 folículos, HAM: 0,5 – 1,1 ng/ml).

Al menos dos de los tres parámetros deben estar presentes. Dos episodios de baja respuesta ovárica, en ausencia de edad avanzada o pruebas de reserva ovárica alterada, es suficiente para definir una paciente como baja respondedora.

Ante este grupo de pacientes, existe una gran diversidad de protocolos de estimulación en los procedimientos de fertilidad, desde el uso previo de anticonceptivos orales para regular el día de inicio de la menstruación y homogenizar la cohorte folicular, con un tiempo de uso no mayor de 10 a 14 días, para evitar la supresión de la respuesta folicular, y luego continuar con la combinación de análogos agonistas o antagonistas de GnRH y dosis altas de gonadotropinas, hasta terapias adyuvantes durante la estimulación ovárica tales como: hormona de crecimiento, testosterona, inhibidores de aromatasas, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA), citrato de clomifeno, L- arginina, coenzima Q-10 y aspirina (16).

## 2. Preservación de óvulos

A pesar de que no existe el tratamiento ideal para la infertilidad relacionada con la edad materna avanzada, la criopreservación de tejido ovárico, ovocitos y embriones a edades más tempranas, es una herramienta para preservar el potencial reproductivo en un determinado grupo de pacientes. Entre ellas se encuentran las que

van a ser sometidas a tratamientos gonadotóxicos (quimioterapia, radioterapia), endometriosis ovárica severa, pacientes con predisposición genética a insuficiencia ovárica, así como las que desean posponer la maternidad por razones personales. A pesar de que el óvulo es una de las células más criosensibles, el desarrollo de nuevas técnicas de congelación, conocidas como vitrificación (congelación lenta), ha permitido mejorar las tasas de éxito en reproducción asistida, siendo las tasas de nacidos vivos de ovocitos congelados entre 24 % y 18 % en las edades comprendidas de 30 a 35 años. La efectividad de la criopreservación de ovocitos para mujeres mayores de 35 años es baja, por lo que se recomienda realizar la criopreservación de óvulos o embriones antes de esa edad. Por lo antes expuesto, el banco de óvulos es una excelente alternativa para preservación futura de la fertilidad (17, 18).

## 3. Técnicas de fertilización asistida

A menudo se ofrece tratamientos de infertilidad con técnicas de baja y alta complejidad, bajo estimulación ovárica controlada, con el objeto de potenciar la probabilidad de alcanzar un embarazo. Sin embargo, el porcentaje de éxito tras las intervenciones médicas disminuye rápidamente a medida que aumenta la edad de las mujeres. En las pacientes sometidas a ciclos de fertilización *in vitro*, las tasas de abortos espontáneos son similares a la de los ciclos naturales: 15 % en mujeres < 35 años, 25 % en mujeres  $\geq 40$  años y 70 % en mujeres  $\geq 45$  años. De la misma manera, el reporte de tasa de nacidos vivos en ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) con óvulos propios es de 39,9 % en mujeres < 35 años. Esta tasa disminuye a 31,6 % entre los 35 y 37 años, 21,1 % entre 38 y 40 años, 11,1 % entre los 41 a 42 años, 5,2 % entre los 43 a 44 años y 1,6 % en mujeres > 44 años (19).

La introducción de nuevas técnicas tales como el diagnóstico preimplantación (PGD), donación de óvulos y preservación de la fertilidad a través de criopreservación ha minimizado el impacto de la edad en la fertilidad, mejorando las tasas de nacidos vivos y disminuyendo la de abortos (20).

La toma de biopsia de células embrionarias (blastómeras) con la finalidad de lograr identificar

embriones cromosómica o genéticamente normales antes de la transferencia embrionaria, conocida como PGD, disminuye la tasa de abortos en ciclos de FIV, especialmente en mujeres en edad avanzada para la maternidad (21). Por otro lado, la tasa de nacidos vivos en mujeres sometidas a procedimientos de alta complejidad con donación de gametos es 55,9 % para embriones frescos transferidos, y 40,2 % para embriones congelados (17). La Sociedad Americana de Tecnología Reproductiva (SART), en su último reporte de 2014, lo desglosa de la siguiente manera: 56 % para < 35 años, 52 % entre 45 a 49 años y 48 % para >50 años (22).

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva considera que no se debe proporcionar tratamientos inútiles a pacientes por encima de 50 años, por lo cual se debe tratar de desalentar a las mujeres entre los 50 y 55 años; además, la donación de óvulos e implantación de embriones en mujeres entre 45 a 50 años debe realizarse bajo las siguientes condiciones (23-25):

- Consentimiento informado.
- Historia médica y examen físico completo, el cual debe incluir evaluación cardiovascular y referencia a medicina materno fetal para discutir el riesgo de embarazo en edad materna avanzada.
- Evaluación psicológica.
- Evaluación de la cavidad uterina, a través de histerosalpingografía e histeroscopia.
- Detección de enfermedades infecciosas, virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1/HIV-2).
- Determinación de anticuerpos hepatitis C, antígeno de superficie B.
- Pruebas serológicas para sífilis, *Neisseria Gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.
- Títulos de anticuerpos para rubeola y varicela.
- Grupo sanguíneo y factor Rh.

#### 4. Anticoncepción hormonal

La probabilidad de embarazo durante la transición menopáusica, aunque infrecuente, es posible. Por encima de los 50 años el embarazo es un evento raro, pero entre 40 y 44 años el riesgo de embarazo es de 10 % - 20 % y entre 45 y 49 alrededor de 12 % (26). Es por esta razón que se debe recomendar la anticoncepción en pacientes que no deseen embarazo y tengan relaciones sexuales no protegidas durante este periodo.

El embarazo en mujeres mayores de 40 años acarrea riesgos a la madre y al feto en comparación con la gestación a menor edad (26), como diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia, y anomalías congénitas, que amenazan la vida de ambos (27, 28). Igualmente, la mortalidad materna después de los 40 años aumenta por la mayor frecuencia de las comorbilidades, lo que hace necesaria una anticoncepción adecuada (27).

La efectividad de los métodos anticonceptivos en la perimenopausia es más alta, en la mayoría de los casos, debido a que la fertilidad es menor (28), sin embargo, algunos métodos que dependan del ciclo menstrual, como la abstinencia periódica, podrían tener una disminución de la eficacia en este grupo de mujeres.

La edad no es una contraindicación para el uso de anticoncepción hormonal, pero pueden serlo los factores de riesgo o las comorbilidades que presente la mujer en la transición menopáusica. Toda paciente que sea candidata para el uso de anticoncepción hormonal debe ser evaluada de forma exhaustiva para descartar alguna patología que contraindique su uso. Igualmente, debe evaluarse la presencia de trastornos menstruales o síntomas climatéricos para poder recomendar el método anticonceptivo que tenga como beneficio colateral la mejoría de estos síntomas.

Las principales ventajas del uso de anticonceptivos hormonales en la transición menopáusica son:

- Anticoncepción: en la transición menopáusica hay una disminución de la fertilidad, pero hay riesgo de embarazo no planificado.

- Control del sangrado: los trastornos menstruales son frecuentes en la transición menopáusica por disminución de la reserva folicular que da lugar a una disfunción ovulatoria caracterizada por menores niveles de estradiol en la fase proliferativa y una fase luteal desfasada. También puede haber aumento de la producción de estradiol sin oposición progestagénica dando lugar a hiperplasia endometrial y ciclos más largos (29). En mujeres con relaciones no protegidas y trastornos menstruales, la anticoncepción hormonal es una alternativa segura.
- Prevención de patología endometrial: la disfunción ovulatoria y el desbalance hormonal que genera, da lugar a trastornos del tejido endometrial como maduración irregular del endometrio o hiperplasia, que puede progresar a cáncer de endometrio si persiste la estimulación estrogénica sin oposición. La prevención del cáncer de endometrio con el uso de anticonceptivos orales es de 34 % (30).
- Prevención de cáncer de ovario: se ha evidenciado una disminución de 40 % de cáncer de ovario. No se modifica el riesgo para cáncer de mama y colorectal (30).
- Alivio de síntomas climatéricos en pacientes con riesgo de embarazo.

La anticoncepción reversible prolongada, LARC (*Long-Acting Reversible Contraception*), que incluye los dispositivos intrauterinos de cobre y liberador de levonorgestrel y el implante subdérmico, debido a que no contienen estrógeno en su composición y su acción es prolongada, son los métodos anticonceptivos que más se recomiendan en pacientes por encima de los 40 años (27).

Tipos de anticoncepción hormonal durante la transición menopáusica:

- Combinados: deben descartarse comorbilidades que contraindiquen el uso de estrógenos. En general, no se recomienda el uso de anticoncepción hormonal combinada, por el riesgo de tromboembolismo venoso, ACV

(accidente cerebrovascular) o infartos, en mujeres mayores de 50 años (31), edad a la cual es deseable cambiar a otro método anticonceptivo (26). Sin embargo, existen beneficios de la anticoncepción combinada que deben considerarse en la elección del método: mejoran los síntomas climatéricos (32), regulan de forma eficiente el sangrado menstrual, no tienen efecto sobre la densidad mineral ósea (33, 34) y disminuyen el riesgo de cáncer de ovario y endometrio (30, 32).

Opciones de anticoncepción hormonal combinada:

- o Tabletas con etinilestradiol (15-30 mcg) o estradiol y progestágeno. Se recomienda el uso de tabletas que contengan estradiol o la menor dosis posible de etinilestradiol (15 o 20 mcg) (32, 35, 36), además de combinaciones con levonorgestrel o noretisterona debido a la menor incidencia de eventos trombóticos comparado con otros progestágenos (26, 35).
- o Anticonceptivos combinados parenterales: parches, inyecciones y anillo vaginal. La vía parenteral, debido a que tiene una farmacodinamia distinta, permite que haya niveles mayores de estrógeno con el parche y las inyecciones al comparar con el anticonceptivo oral combinado (37); en cambio, los niveles de estrógeno con el anillo vaginal son menores si se comparan con el anticonceptivo oral (38). A pesar de la diferencia en los niveles séricos de estrógenos de ambos tipos de anticoncepción, se ha determinado que tanto el parche como el anillo tienen una mayor incidencia de tromboembolismo al comparar con un anticonceptivo oral con levonorgestrel (39). Existen pocos estudios con respecto al efecto de los anticonceptivos combinados inyectables sobre el perfil de coagulación, sin embargo, pareciera generar un menor riesgo de trombosis que los anticonceptivos orales (40).

- Solo progestágeno: oral o parenteral. La principal ventaja es que no aumenta el riesgo de trombosis venosa, infarto o ACV (25). Sin embargo, en pacientes fumadoras, con

antecedentes de tromboembolismo venoso, con mutación del factor V de Leiden y polimorfismo de metileno tetrahidrofolato reductasa, puede haber un aumento ligero del riesgo con el uso de progestágenos inyectables (41).

Tipo de anticonceptivos con solo progestágenos:

- o Enantato de noretisterona y acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D): este tipo de anticoncepción tiene la ventaja que genera amenorrea en la mayoría de los casos y se recomienda en pacientes con dismenorrea y sangrado menstrual abundante. El AMP-D no se recomienda como anticonceptivo de primera línea debido a su efecto deletéreo sobre la densidad mineral ósea (34, 42) y el perfil lipídico. La pérdida de la densidad mineral ósea se debe al hipoestrogenismo inicial que genera el AMP, pero se recupera al suspender el tratamiento y no se potencia con la menopausia. Estudios observacionales han determinado que disminuye el riesgo de cáncer de ovario y endometrio (25). No se recomienda a pacientes por encima de 40 años que posteriormente deseen quedar embarazadas por la amenorrea y el retraso del retorno a la fertilidad que puede producirse una vez suspendido su uso (28).
- o Implante de etonorgestrel o levonorgestrel: requiere de personal entrenado para su inserción y puede dar lugar a patrones de sangrado molestos para la paciente. Su eficacia anticonceptiva es alta, cercana al 99 % (28).
- o Desogestrel o progesterona micronizada a dosis altas: no afecta el riesgo de trombosis, accidente cerebrovascular (ACV) o infarto y no tiene influencia sobre la densidad mineral ósea (43). Puede producir patrones de sangrado molestos, aunque con menor frecuencia que los progestágenos inyectables.
- o Sistema intrauterino (SIU) liberador de levonorgestrel: es uno de los métodos anticonceptivos recomendados en la menopausia debido a que presenta pocas

contraindicaciones en este grupo. Hay dos tipos de endoceptivo: uno con una duración de 5 años y otro con duración de 3 años con menor dosis y diámetro que facilita la inserción en pacientes perimenopáusicas (43). En combinación con bajas dosis de estradiol, mejora los síntomas manteniendo la eficacia anticonceptiva (44). Es el método más efectivo para el tratamiento del sangrado menstrual abundante por lo que está indicado principalmente en mujeres que presentan sangrado uterino abundante o dismenorrea, que no desean embarazo (43, 45). Igualmente brinda protección contra el cáncer de endometrio en pacientes en riesgo.

- o Anticoncepción de emergencia: no hay ninguna consideración distinta con respecto a las mujeres más jóvenes (27).

### 5. Anticoncepción no hormonal:

Las opciones no hormonales pueden ser reversibles o definitivas. Es frecuente que la mujer al final de la vida reproductiva desee anticoncepción definitiva, debido a que la mayoría ha completado su descendencia. La anticoncepción no hormonal se recomienda en pacientes que tengan alguna contraindicación al uso de opciones hormonales o en pacientes que lo deseen y no tengan indicación para la opción hormonal.

- Dispositivo intrauterino: los dispositivos de cobre son los que se utilizan más frecuentemente. Su uso puede extenderse hasta el inicio de la menopausia si se insertan después de los 40 años (25). Es el método recomendado en pacientes con alguna contraindicación para la anticoncepción hormonal que no tengan alguna patología endometrial (32). Es el método anticonceptivo no hormonal reversible más eficaz (28).
- Métodos de barrera: se recomiendan en pacientes sin pareja estable o con relaciones sexuales esporádicas.

- o Preservativos: la principal ventaja de este

método es que además evita las enfermedades de transmisión sexual. Tiene una efectividad menor que los anticonceptivos hormonales y los dispositivos intrauterinos, cerca del 82 % (37).

- o Diafragma: tiene una efectividad de 88 %, pero no previene las enfermedades de transmisión sexual (37). Debe combinarse con un espermaticida.
- o Esponja: efectividad de 76 % y no previene enfermedades de transmisión sexual (37). Debe combinarse con un espermaticida.
- Esterilización: se recomienda en pacientes que hayan completado su maternidad y desean un método no reversible. La esterilización puede ser quirúrgica vía abdominal o con microinsertos por vía histeroscópica, como Essure® (32). La ventaja de la vía histeroscópica es que se evita la anestesia general y las posibles lesiones abdominales derivadas de la laparoscopia (27); sin embargo, la principal desventaja es que requiere un entrenamiento adecuado para evitar fallas del método. En mujeres con pareja estable, la vasectomía es un método con menos complicaciones y alta efectividad comparado con la esterilización femenina.
- Métodos naturales: los métodos de abstinencia periódica o el del moco cervical no se recomiendan en la transición menopáusica debido a la alta frecuencia de irregularidades menstruales que disminuyen la eficacia de estos métodos.

### 6. Suspensión o cambio de anticoncepción a terapia hormonal menopáusica

Para decidir cuándo suspender la anticoncepción hormonal se realiza la medición de la FSH en el último día de descanso de la pastilla o posterior a una suspensión de dos semanas, especialmente en pacientes que desarrollen síntomas durante el periodo sin hormonas o que tengan una disminución significativa del

volumen de sangrado menstrual (32). En pacientes con anticonceptivos en base a progestágenos, se les puede realizar medición de FSH durante la toma en mujeres mayores de 50 años con amenorrea (31). Si la FSH es mayor de 30 UI/L en dos medidas distanciadas por 6 semanas, se puede suspender la anticoncepción (28). En el caso de AMP-D, se debe hacer la medición de FSH en dos ocasiones con 90 días de separación el día de la colocación de la inyección (28). Independientemente de la presencia de menstruaciones, la anticoncepción puede ser suspendida cuando la mujer tiene 55 años o más, porque la probabilidad de embarazo a esa edad es prácticamente nula (25).

En mujeres menores de 50 años, la anticoncepción no hormonal puede suspenderse si no ha habido menstruaciones en el lapso de 2 años, en mujeres entre 50 y 55 años, una amenorrea de 1 año es suficiente para suspender la anticoncepción no hormonal (46).

### REFERENCIAS

1. Stoop D, Silber S, Cobo A. Fertility preservation for age-related fertility decline- authors' reply. *Lancet*. 2015; 385 (9967): 507-508.
2. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (1): 67-83.
3. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 997: 93-104.
4. Heffner LJ. Advanced maternal age--how old is too old? *N Engl J Med*. 2004; 351(19): 1927-1929.
5. Carolan M. Maternal age  $\geq$  45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery*. 2013; 29 (5): 479-489.
6. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004; 104 (4): 727-733.
7. Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelson SO, Eskild A. The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (6): 554.e1-8.
8. Johnson JA, Tough S. No-271-Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39 (11): e500-e515.
9. Broekmans FJM, De Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2010; 94 (3): 1044-1051.

10. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (1): 46–54.
11. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009; 91 (3): 705-714.
12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103 (3): e9-e17.
13. Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity. *Fertil Steril*. 2003; 79(3): 491.
14. Massie JA, Burney RO, Milki AA, Westphal LM, Lathi RB. Basal follicle-stimulating hormone as a predictor of fetal aneuploidy. *Fertil Steril*. 2008; 90 (6): 2351–2355.
15. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod*. 2014; 29 (9): 1842-1845.
16. Benjamin I, Centeno I, Pages G. Inducción de la ovulación. *Datos Prácticos*. 1ra ed. Caracas: Amolca; 2017.
17. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet*. 2014 Oct 4; 384 (9950): 1311-1319.
18. Martinez F; International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 407-415.
19. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology [En línea]. Atlanta (GA): 2014 assisted reproductive technology: National Summary Report. US Dept of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention; 2013. [Actualizado 2016; Revisado febrero 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/art/pdf/2014-report/art-2014-national-summary-report.pdf>
20. Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, Aaris Henningsen AK, Gissler M, Romundstad LB, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016; 106 (5): 1142-1149.
21. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Velilla E, Walmsley R, Sadowy S, et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online*. 2003; 7 (1): 91-97.
22. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: an analysis of 27,959 fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2014; 101 (5): 1331–1336.
23. Klitzman R. How old is too old? Challenges faced by clinicians concerning age cutoffs for patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 106 (1): 216-224.
24. Practice Committee of American Society for Reproductive medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendation for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99 (1): 47-62.
25. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015; 42 (1): 15-25.
26. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare [En línea]. Ciudad: FSRH guidance: contraception for women aged over 40 years; 2017. [Actualizado noviembre 2017; revisado febrero 2018] Disponible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>
27. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL, Pruthi S, Casey PM. Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health*. 2015; 24 (1): 3-10.
28. Linton A, Golobof A, Shulman LP. Contraception for the perimenopausal woman. *Climacteric*. 2016; 19 (6): 526-53.
29. Critchley HOD, Maybin JA. Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin. *Semin Reprod Med*. 2011; 29 (5): 400–409.
30. Michels KA, Pfeiffer RM; Brintos LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol*. 2018; 4(4): 516-521.
31. Bateson D, McNamee K. Perimenopausal contraception: a practice-based approach. *Aust Fam Physician*. 2017; 46 (6): 372-377.
32. Shoupe D. Choosing the Right Contraceptive. En: Shoupe D, Mishell DR Jr. editores, *The Handbook of Contraception. A guide for practical management*. Second edition. New York: Humana Press Inc. 2006. p.17-41.
33. Liu SL, Lebrun M. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2006; 40 (1): 11-24.
34. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD006033.
35. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P,

- Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i2002.
36. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric*. 2014; 17 (5): 564-579.
37. Allen C, Evans G, Sutton EL. Pharmacologic therapies in women's health: contraception and menopause treatment. *Med Clin North Am*. 2016; 100 (4): 763-789.
38. van den Heuvel MW1, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005; 72 (3): 168-174.
39. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012; 344: e-2990.
40. United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception*. 2003; 68 (3): 159-176.
41. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94 (6): 678-700.
42. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 2006; 73 (5): 470-487.
43. Hardman SMR, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal Woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28 (6): 903-915.
44. Santoro N, Teal S, Gavito C, Cano S, Chosich J, Sheeder J. Use of levonorgestrel –containing intrauterine system with supplemental estrogen improves symptoms in perimenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2015; 22 (12): 1301-1307.
45. Mendoza N, Sánchez-Borrego R. Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas*. 2014; 78 (1): 45-50.
46. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Canelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, et al. Position of the spanish menopause society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013; 74 (3): 293-290.

# Sexualidad y menopausia

Isbelia Segnini MsC, <sup>1</sup> Dr. Fernando Torres. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Licenciada en Psicología. Postgrado en Psicología Clínica. Master of Science, Colorado State University. USA.

<sup>2</sup> Médico Sexólogo. Adjunto al servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas. Expresidente de la Sociedad Venezolana de Sexología Médica.

## CONTENIDO:

1. Introducción
2. Cambios en la función sexual en la menopausia
3. Manejo de la disfunción sexual en la menopausia

## 1. Introducción

La sexualidad es un aspecto central del ser humano, presente a lo largo de su vida. Abarca al sexo, las identidades y los papeles de género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual. Se vive y se expresa a través de pensamientos, fantasías, deseos, creencias, actitudes, valores, conductas, prácticas, papeles y relaciones interpersonales (1).

Sin embargo, a pesar de ser una parte natural y esencial, tanto en hombres como en mujeres, no se puede dejar de lado el efecto que el transcurrir de los años tiene sobre la capacidad para responder, la frecuencia, la intensidad y en el placer que se obtiene a través del mismo.

Otro elemento fundamental que considerar tiene que ver con las diferencias radicales que existen entre los hombres y las mujeres en cuanto a su manera particular de experimentar la vida y particularmente, en la forma de ver y sentir la vida íntima y la sexualidad.

Así mismo, hay que tomar en cuenta, las diferentes etapas biológicas por las cuales atraviesa la mujer desde la menarquia hasta la menopausia, que incluyen modificaciones en su cuerpo y sobre todo variaciones hormonales asociadas a la vida sexual y reproductiva. Los esteroides sexuales proveen la maquinaria bioquímica para facilitar un estado en el cual el estímulo sexual es probable que resulte en deseo sexual, excitación y orgasmo (2). En efecto, más de 75 % de las mujeres de mediana edad considera que la función sexual es moderada a extremadamente importante. La

misma, sin embargo, disminuye con la edad, sin que se haya dilucidado la contribución de la menopausia a ese declinar de la actividad sexual (3).

## 2. Cambios en la función sexual en la menopausia

En 1966, Masters y Johnson (4) publicaron sus hallazgos relacionados con los cambios que la edad impone a la respuesta sexual femenina, los cuales no necesariamente son consecuencia del cese de la función ovárica. Entre ellos destacan el aumento de tamaño de las mamas por la vasodilatación, que es tan evidente en la mujer joven que no ha amamantado, está presente solo en algunas mujeres entre 51-60 años, para desaparecer por completo por encima de los 60 años, mientras que la erección del pezón, signo externo de elevada tensión sexual, se mantiene aún en la mujer añosa. En estas, además, la respuesta del clítoris y de los labios menores y mayores es variable. La respuesta clitorídea continúa aún después de los 70 años con caracteres similares a la de la joven. Pero la de labios menores y mayores se modifica, al reflejar los cambios que ha producido en ellos el envejecimiento.

El aplanamiento, separación y elevación de los labios mayores que se desarrollan en respuesta a una elevada tensión sexual, no fueron observados en ninguna mujer de más de 51 años, posiblemente debido a la pérdida de tejido adiposo y elástico que acompaña a los cambios hormonales. El engrosamiento y expansión de los labios menores comienza a declinar a partir de los 51 años, lo cual se hace más notable a partir de los 61 años.

La lubricación vaginal, que en la mujer joven comienza a aparecer de 10 a 30 segundos después del inicio de cualquier forma efectiva de estimulación sexual, se tarda de 1 a 3 minutos después de los 50 años y más aún después de los 60 años, excepto en aquellas mujeres que mantienen relaciones coitales una o dos veces por semana en su madurez, en quienes es similar a la joven. Así mismo, la expansión de los dos tercios internos de la vagina es más lenta y su vuelta al estado basal es más rápido en la mujer añosa, y la fase orgásmica dura menos que en la mujer de 20-30 años. En resumen, la intensidad de las reacciones fisiológicas y la duración de la respuesta anatómica a la estimulación sexual efectiva se reducen con los años.

Otro aspecto importante que considerar es la incidencia que las experiencias previas que ha tenido la mujer a lo largo de su vida tienen sobre la sexualidad femenina y sobre su forma de aproximarse a la sexualidad. Se debe recalcar que desde los primeros años y a lo largo del proceso de formación educativa, se van instaurando mensajes que constituyen mitos sexuales y algunas realidades en función de la forma en que viven la sexualidad las figuras parentales.

Un concepto muy frecuente es que la vida sexual se acaba con la menopausia y se disminuye el valor que se le podría dar en este período de la vida, en la cual, cuando ambos miembros de la pareja lo desean, la sexualidad puede ser sentida y vista desde una integración profunda y satisfactoria. Por tanto, antes de hacer algún diagnóstico de disfunción sexual, se debe explorar si existe una perturbación personal significativa en cuanto a la habilidad para responder sexualmente o para experimentar placer sexual (5).

Por otro lado, la variable más importante relacionada con el funcionamiento sexual en la mujer menopáusica parece ser la importancia atribuida a la función sexual (3). La probabilidad de actividad sexual es mayor en las mujeres que viven en pareja, con percepción de buena calidad de vida y con sofocos menos frecuentes. Las mujeres con más trabajo físico que el promedio y las mujeres con niveles más altos de estradiol sérico tienen menos probabilidades de tener dificultades sexuales (6). La salud física y psicológica, así como la calidad de la relación de pareja también revisten gran importancia (3).

Los autores creen que, en la práctica clínica, con el tiempo, cuando las relaciones son estables y de larga duración, los encuentros sexuales disminuyen en frecuencia y calidad debido al “efecto de habituación”, mediante el cual, un estímulo deja de producir la misma respuesta. Esto quiere decir, que el efecto de la cercanía del hombre, por una parte, y su invitación a un encuentro sexual, ya no tiene la misma intensidad en la mujer, a lo largo de la relación de pareja. Aunado al desgaste de la cotidianidad en la que se ve envuelta la mujer. Esto ocurre mucho más frecuente en mujeres menopáusicas. Sin embargo, esta disminución en el área física sexual, se ve contrarrestada por el aumento de la intimidad afectiva y de la compenetración que existe

entre los miembros de la pareja.

Es frecuente escuchar a mujeres que manifiestan su bajo deseo sexual asociado a la duración de la relación de pareja y al proceso de la menopausia. Si bien es cierto que, desde el punto de vista biológico, especialmente de las alteraciones hormonales, existe un impacto en las distintas etapas de la respuesta sexual, no es menos cierto que, al explorar la función sexual de la mujer menopáusica, se encuentra que el cese de la función ovárica impacta menos en las mujeres que en épocas anteriores disfrutaban plenamente de su sexualidad.

Alrededor de 42,2 % de las mujeres menopáusicas tiene algún problema sexual (7). La disfunción sexual femenina es un término general que comprende varios problemas de salud sexual que pueden ser angustiosos para las pacientes, incluido el trastorno de interés/excitación sexual, el trastorno orgásmico y el trastorno de dolor genito-pélvico/penetración. Estos problemas de salud sexual no se consideran disfunciones a menos que causen angustia (8).

La función y la disfunción sexual femenina deben ser abordadas desde un punto de vista biopsicosocial que incluya los aspectos psicológicos, físicos, interpersonales y sociales. Por ejemplo, la posibilidad de tener pareja, la calidad de la relación, el estado emocional y la propia visión que tiene la mujer sobre el avance de su edad (9).

Los factores psicológicos que con mayor frecuencia impactan la función sexual femenina son depresión, ansiedad, distracción, imagen corporal negativa, abuso sexual y emocional. Los factores contextuales o socioculturales comunes que causan o perpetúan la disfunción sexual incluyen discordia marital, disfunción sexual de la pareja (por ejemplo, disfunción eréctil), factores estresantes (por ejemplo, transición a la jubilación, hijos que se van de casa) y mensajes culturales o religiosos que inhiben la sexualidad (10).

Los factores biológicos pueden afectar la función sexual de diversas maneras. Algunas enfermedades crónicas, como enfermedad vascular, diabetes mellitus, enfermedad neurológica y malignidad, pueden tener un impacto directo o indirecto en la función sexual (10, 11). El envejecimiento en sí mismo se asocia con una

disminución de la respuesta sexual, la actividad sexual y el deseo (10, 12).

La exploración médica de la mujer menopáusica debe incluir preguntas sobre su desempeño sexual, aunque a algunos profesionales de la salud les resulta incómodo abordar este tema en la consulta, y a muchas pacientes también.

Existen múltiples investigaciones que tratan de responder a la pregunta: ¿Cómo y por qué la función sexual cambia en la medida que la mujer progresa hacia la edad madura y la transición a la menopausia? Algunos demuestran que la función sexual empeora en todas las etapas de la respuesta sexual, como el deseo, la excitación, el orgasmo y la satisfacción. Otros estudios más concretos encontraron que el deseo se mantiene estable durante este período.

Las hormonas esteroideas desempeñan papel fundamental en la activación de los mecanismos de la excitación sexual al dirigir la síntesis de enzimas y receptores para varios sistemas neuroquímicos interactivos (13). Entre ellos se incluye la dopamina, norepinefrina, melanocortina y oxitocina, que actúan en el hipotálamo y sistema límbico para estimular la excitación sexual. Esto crea un estado neuroquímico en el cual el estímulo sexual es atendido selectivamente y es más probable que induzca la respuesta sexual (14).

Los cambios hormonales que ocurren en la mediana edad pueden afectar la función sexual de una mujer. La menopausia se caracteriza por una disminución en los niveles de las hormonas ováricas, que ocurre gradualmente en la menopausia natural, pero puede ser abrupta si la menopausia ocurre a causa de cirugía, radiación o quimioterapia (10). El epitelio vulvovaginal (15) y el clítoris (16) son ricos en receptores de estrógeno, y su activación es necesaria para la maduración y el mantenimiento urogenital, así como para la congestión vascular genital durante la excitación. Los bajos niveles de estrógeno en la transición tardía pueden provocar una disminución de la congestión vascular y de la lubricación vaginal durante la función sexual, lo que disminuye la sensación de placer y de excitación subjetiva e interrumpe el ciclo de respuesta sexual basado en la intimidad (15).

Los estrógenos además sensibilizan receptores cerebrales específicos responsables de la liberación de diferentes neurotransmisores que facilitan la respuesta sexual (16). Así, el estradiol facilita la liberación de dopamina, y la testosterona potencia la síntesis de óxido nítrico, que controla su liberación (17, 18). La dopamina a su vez controla la atención al incentivo sexual y la activación parasimpática del flujo sanguíneo genital (19). El estradiol también aumenta la síntesis de norepinefrina (20) y de la hormona estimulante alfa melanocito en el hipotálamo femenino (21), lo que sugiere que esa hormona puede ser uno de varios intermediarios de la acción de los estrógenos. Bajo la acción de la oxitocina sobre el hipotálamo, la hembra se vuelve receptiva a su pareja (22). Sin embargo, la asociación entre el bajo deseo sexual y los niveles más bajos de estradiol ha sido inconsistente (10).

Las concentraciones de testosterona disminuyen aproximadamente 50 % durante la vida reproductiva, entre los 20 y 40 años. Cambian poco durante la transición y, después de la menopausia, incluso pueden aumentar. Dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAS) por el contrario disminuyen con la edad, sin ninguna influencia específica de la menopausia. Los síntomas de la menopausia se pueden interpretar como resultado principalmente de la caída profunda del estradiol, que ocurre en un período de 3 a 4 años alrededor de la última menstruación (23).

Además de participar en la liberación de dopamina, los andrógenos activan centros de placer, desencadenando el complejo mecanismo neurohormonal de la función sexual y proporcionando una mayor capacidad de concentración, sentimientos de bienestar, mejor disposición y satisfacción sexual (24, 25). Además, se han identificado receptores androgénicos en los tejidos vulva, clitorídeo y vaginal (26).

Los niveles totales de testosterona tienen una asociación positiva significativa con el deseo sexual, la excitación y la masturbación en mujeres estadounidenses de mediana edad durante la transición menopáusica (27).

Aunque los andrógenos se asocian positivamente con mejoras en todos los aspectos del funcionamiento sexual (por ejemplo, excitación subjetiva, flujo sanguíneo vaginal, deseo sexual, orgasmo), no hay un nivel de

testosterona que permita predecir la disfunción sexual, y los niveles de andrógenos no se usan para definir un síndrome de deficiencia de andrógenos en las mujeres (28); además, ha sido difícil demostrar la relación entre los niveles de testosterona y la función sexual femenina o el bienestar general, posiblemente debido a la dificultad de medir con precisión los niveles de testosterona libre y total en el extremo inferior del rango femenino (10).

El deseo sexual comienza a disminuir durante la última etapa de la transición menopáusica y continúa disminuyendo más marcadamente en la posmenopausia temprana. A medida que los niveles de estrógeno y testosterona caen y los niveles de FSH aumentan, el deseo sexual disminuye. El uso de la terapia hormonal se asocia con niveles ligeramente más altos de deseo sexual. Las mujeres que tienen mejor percepción de su salud, niveles de estrés más bajos y niveles más altos de ejercicio manejan niveles más altos de deseo sexual. Las mujeres que experimentan síntomas más graves como bochornos, fatiga, estado de ánimo deprimido, ansiedad, problemas para conciliar el sueño, despertar temprano en la mañana y despertarse durante la noche tienen menor deseo sexual (29).

A pesar de las afirmaciones anteriores, la percepción de las mujeres de su deseo sexual no es la razón más frecuente para iniciar o aceptar la actividad sexual (22). Cerca de 24 % de las mujeres posmenopáusicas nunca sienten deseo sexual, y 41 % lo siente en forma infrecuente, pero la mayoría reporta excitación (92 %), y solo 13 % califica el sexo como no muy importante (30).

Por otro lado, también hay un sistema que inhibe la respuesta sexual, conformado por opioides, que median los estados de recompensa sexual; endocannabinoides, que inducen sedación; y serotonina, que induce saciedad (29). La prolactina también juega un papel en el control de la función sexual femenina, ya que parece estar involucrada en el control central de la conducta y actividad sexual, modulando los efectos de la dopamina y la serotonina sobre la función sexual (31).

Los medicamentos que mejoran la serotonina tienen un efecto inhibitorio sobre la función sexual. La disfunción sexual inducida por el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina es común, con una incidencia

entre 30 % - 70 %, y puede incluir dificultad con el deseo sexual, la excitación y el orgasmo (10). Además, muchos otros medicamentos comúnmente recetados pueden afectar negativamente el funcionamiento sexual incluyendo antiestrógenos como tamoxifeno e inhibidores de aromataza y estrógenos orales, incluidos los anticonceptivos hormonales combinados (32).

### 3. Manejo de la disfunción sexual en la menopausia

La investigación sobre los posibles tratamientos para las disfunciones sexuales femeninas se ha visto obstaculizada, sobre todo, por los múltiples cambios hormonales que ocurren a lo largo de cada mes desde la menarquia. Un elemento fundamental para tomar en consideración es el aspecto emocional de la mujer, para poder diagnosticar adecuadamente y diseñar el procedimiento a seguir. Los tratamientos deben ser personalizados de acuerdo con la sintomatología y no a las generalizaciones

Es importante recalcar que la vida sexual es mucho más que la función sexual, y que todos los aspectos relacionados con la menopausia deben ser tomados en consideración, como los síntomas vasomotores, la atrofia urogenital, dolores musculares y articulares, trastornos del sueño, y el efecto directo sobre las distintas etapas de la respuesta sexual. Evaluar y tratar estos diferentes aspectos, tiene un efecto en la calidad de vida de la mujer menopáusica (33).

La terapia hormonal (estrógeno solo o en combinación con un progestágeno) se ha asociado con una mejora de leve a moderada en la función sexual, especialmente el dolor, en menopáusicas tempranas o sintomáticas. El tratamiento con estrógenos es altamente efectivo para el síndrome genitourinario de la menopausia y la dispareunia relacionada; esto es apoyado por una revisión realizada por Cochrane, en la que, además, se señala que los resultados son más notables dentro de los cinco primeros años de amenorrea (34). Debe preferirse el estrógeno vaginal local si la sequedad vaginal es la principal queja de la mujer menopáusica (35, 36).

La ruta de administración del estrógeno puede afectar la función sexual. Los estrógenos orales aumentan la

globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que reduce la testosterona libre y puede por lo tanto afectar adversamente la función sexual, mientras que los estrógenos transdérmicos no tienen tal efecto (32). Las mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia y dispareunia pueden tener disfunción de los músculos del piso pélvico (37). La rehabilitación de esta musculatura puede beneficiar a esas mujeres.

Ensayos aleatorios controlados que incluyen mujeres con menopausia natural o quirúrgica con bajo deseo sexual o trastorno de la excitación han demostrado mejoría en la función sexual con el uso de testosterona transdérmica (con o sin estrógeno concomitante) (38, 39). Sin embargo, en general, los datos sobre el beneficio de la terapia con testosterona son limitados e inconsistentes (40, 41). La terapia con testosterona no está aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para su uso en mujeres, y se desaconseja el uso de formulaciones de testosterona hechas para los hombres, a pesar de lo cual la misma es utilizada en muchas partes del mundo, en cuyo caso se sugiere evaluación del deseo, respuesta y satisfacción sexual; vigilancia de los efectos secundarios: acné, hirsutismo, voz grave; y seguimiento de laboratorio: resistencia a la insulina, eritrocitosis, determinación de lípidos y pruebas hepáticas basales, a los tres meses y luego cada año (41).

Ospemifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno que ha demostrado que mejora el índice de maduración vaginal, el pH vaginal y los síntomas de resequead (36, 42, 43). La FDA lo ha aprobado para el tratamiento de la dispareunia de moderada a severa. Sin embargo, una revisión realizada por Cochrane concluye que la evidencia actual no sugiere un efecto importante de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) solos o combinados con estrógenos sobre la función sexual (34).

Flibanserina es una nueva droga no hormonal para el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres pre y posmenopáusicas, aunque la solicitud presentada a la FDA por *Sprout Pharmaceuticals* es solo para mujeres premenopáusicas. Flibanserina funciona corrigiendo un desequilibrio de los niveles de los neurotransmisores que afectan el deseo sexual. Más específicamente, flibanserina

aumenta la dopamina y la norepinefrina, ambas responsables de la excitación sexual, y disminuye la serotonina, responsable de la inhibición sexual. Clínicamente, flibanserina ha exhibido algunos resultados alentadores en términos de su capacidad para aumentar la frecuencia de eventos sexuales satisfactorios y la intensidad del deseo sexual. Sin embargo, los eventos adversos como mareos, náuseas, fatiga y somnolencia, típicos de un fármaco de acción central, también se relacionan frecuentemente con el tratamiento con flibanserina (44). Flibanserina puede ser eficaz en mujeres posmenopáusicas con deseo sexual hipoactivo (45).

Aunque se ha dicho que la tibolona puede mejorar la función sexual femenina, particularmente en cuanto a deseo y excitación, probablemente debido a sus propiedades estrogénicas y androgénicas combinadas (46), una revisión realizada por Cochrane concluye que la evidencia actual no sugiere un efecto importante de esta sustancia sobre la función sexual (34).

Es posible que la administración de DHEA pueda aumentar los niveles de estrógeno y testosterona en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas para aliviar sus síntomas, mejorar el bienestar general y la función sexual (por ejemplo, deseo, dispareunia, satisfacción). El tratamiento con esta sustancia es controvertido ya que existe incertidumbre sobre su efectividad y seguridad. No está claro si disminuye los síntomas de la menopausia, pero puede mejorar ligeramente la función sexual en comparación con el placebo (47).

La función sexual es una motivación primaria que, si bien obedece a un impulso básico, está desencadenada por estímulos internos sujetos al aprendizaje y a la información proveniente del exterior, de ahí que otro pilar fundamental de la terapia sexológica, además del farmacológico, esté representado por la educación y la información. De la teoría del aprendizaje social se han derivado muchas técnicas que buscan la clarificación, reafirmación y cambio de conocimientos o creencias, actitudes y comportamientos relacionados con las conductas sexuales, que alejan a la persona de los sentimientos negativos ocasionados por el desconocimiento o por lo errores de concepto (48). También se utilizan en la terapia sexológica numerosas técnicas y procedimientos derivados de los principios y

modelos de aprendizaje como son el condicionamiento clásico, el condicionamiento operante y el modelamiento, los cuales en muchas oportunidades pueden combinarse (49).

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [En línea]. Ginebra: Defining sexual health. Report of a technical consultation on sexual health 28–31 January 2002. Ginebra; 2002 [Actualizado 2006; Revisado febrero 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual\\_health/defining\\_sexual\\_health.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.pdf)
2. Salonia, A., Giraldi, A., Chivers, M.L., Georgiadis JR, Levin R, Maravilla KR, et al. Physiology of women's sexual function: basic knowledge and new findings. *J Sex Med.* 2010; 7 (8): 2637–2660.
3. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2009; 16 (3): 442–452.
4. Masters W, Johnson V. *Human sexual response.* 1st ed. Boston: Little Brown. 1966.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder: DSM-5.* 5th ed. Washington, D.C.: DSM 5 Task Force; 2013.
6. Smith RL, Gallicchio L, Flaws JA. Factors Affecting Sexual Activity in Midlife Women: Results from the Midlife Health Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2017; 26 (2): 103-108.
7. Prairie BA, Wisniewski SR, Luther J, Hess R, Thurston RC, Wisner KL, et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep, and sexual problems in midlife women: cross-sectional data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt).* 2015; 24 (2): 119-126.
8. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 (5): 970-978.
9. Thomas HN, Thurston RC. A biopsychosocial approach to women's sexual function and dysfunction at midlife: A narrative review. *Maturitas.* 2016; 87: 49–60.
10. Kingsberg SA, Rezaee RL. Hypoactive sexual desire in women. *Menopause.* 2013; 20 (12): 1284-1300.
11. Bitzer J, Giraldi A, Pfaus J. Sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in women. Introduction and overview. *Standard operating procedure (SOP Part 1).* *J Sex Med.* 2013; 10 (1): 36-49.
12. Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual

- function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med.* 2005; 2 (3): 317-330.
13. Pfaff, DW. Cellular and molecular neuroscience. Drive: Neurobiological and molecular mechanisms of sexual motivation. Cambridge (MA): The MIT Press; 1999.
  14. Pfaus JG, Kippin TE, Coria-Avila GA. What can animal models tell us about human sexual response? *Annu Rev Sex Res.* 2003; 14:1-63.
  15. Basson R, Schultz WW. Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet.* 2007; 369 (9559): 409-424.
  16. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005; 294 (1): 91-96.
  17. Becker JB. Direct effect of 17 beta-estradiol on striatum: sex differences in dopamine release. *Synapse.* 1990; 5 (2): 157-164.
  18. Sanderson NS, Le B, Zhou Z, Crews D. Preoptic neuronal nitric oxide synthase induction by testosterone is consistent with a role in gating male copulatory behavior. *Eur J Neurosci.* 2008; 27 (1): 183-190.
  19. Hull EM, Lorrain DS, Du J, Matuszewich L, Lumley LA, Putnam SK, et al. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res.* 1999; 105 (1): 105-116.
  20. Ramírez OA, Carrer HF. Effect of estrogen and progesterone priming on the uptake and release of serotonin and noradrenaline from the ventromedial hypothalamus. *Acta Physiol Lat Am.* 1982; 32 (4): 313-319.
  21. Medina F, Siddiqui A, Scimonelli T, Fenske C, Wilson CA, Celis ME. The inter-relationship between gonadal steroids and POMC peptides, beta-endorphin and alpha-MSH, in the control of sexual behavior in the female rat. *Peptides.* 1998; 19 (8): 1309-1316.
  22. Caldwell JD, Jirikowski GF, Greer ER, Pedersen CA. Medial preoptic area oxytocin and female sexual receptivity. *Behav Neurosci.* 1989; 103 (3): 655-662.
  23. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res.* 2002; 57: 257-275.
  24. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, Raz S, Chaudhuri G, Gonzalez-Cadavid NF. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril.* 2003; 79 (4): 925-931.
  25. Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Impot Res.* 2005; 17 (5): 399-408.
  26. De Gendt K, Verhoeven G. Tissue and cell-specific functions of the androgen receptor revealed through conditional knockout models in mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 352 (1-2): 13-25.
  27. Nappi R. To be or not to be in sexual desire: the androgen dilemma. *Climacteric.* 2015; 18 (5): 672-674.
  28. Faubion SS, Rullo JE. Sexual Dysfunction in Women: A Practical Approach. *Am Fam Physician.* 2015; 92 (4): 281-288.
  29. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med.* 2009; 6 (6):1506-1533.
  30. Avis NE, Brockwell S, Randolph J, Shen S, Cain VS, Ory M, Greendale GA. Longitudinal change in sexual functioning as women transition through menopause: Results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2009; 16 (3): 442-452.
  31. Egli M, Leeners B, Kruger TH. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Reproduction.* 2010; 140 (5): 643-654.
  32. Buster JE. Managing female sexual dysfunction. *Fertil Steril.* 2013; 100 (4): 905-915.
  33. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2):109-150.
  34. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6): CD009672.
  35. Basson R, Wierman ME, van Lankveld J, Brotto L. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med.* 2010; 7 (1 Pt 2): 314-326.
  36. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013; 20 (9): 888-902.
  37. Rosenbaum TY. Musculoskeletal pain and sexual function in women. *J Sex Med.* 2010; 7 (2 Pt 1): 645-653.
  38. Davis SR, Worsley R. Androgen treatment of postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142:107-114.
  39. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric.* 2010; 13 (2):121-131.
  40. White WB, Grady D, Giudice LC, Berry SM, Zborowski J, Snabes MC. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmeno-pausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. *Am Heart J.* 2012; 163 (1): 27-32.
  41. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MR, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (10): 3489-3510.
  42. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated

- with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013; 20 (6): 623-630.
43. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O; Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2014; 17 (2): 173-182.
  44. Reviriego C. Flibanserin for female sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc)*. 2014; 50 (8): 549-556.
  45. Portman DJ, Brown L, Yuan J, Kissling R, Kingsberg SA. Flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: Results of the PLUMERIA Study. *J Sex Med*. 2017; 14 (6): 834-842.
  46. Huang KE, Baber R; Asia Pacific Tibolone Consensus Group. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric*. 2010; 13 (4): 317-327.
  47. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE, Farquhar C, Jordan V. Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: CD011066.
  48. Valente S. Papel de la educación en la terapia en sexología médica. En: Bianco F editor. *Avances en sexología médica*. 1ra ed. Madrid: Editorial Síntesis; 2015. p.383-390.
  49. Bianco F. Fundamentos de la terapia aplicada en sexología médica. En: Bianco F editor. *Avances en sexología médica*. 1ra ed. Madrid: Editorial Síntesis; 2015. p.371-382.

# Calidad de vida de la mujer menopáusica

Dr. José Moreno Isturiz.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Ginecología y Obstetricia Maternidad Concepción Palacios. Unidad de Menopausia y Osteoporosis Clínica Ávila. Coordinador de actividades científicas e investigación SOVEMO.

## CONTENIDO:

1. Introducción
2. Recomendaciones de la *International Menopause Society*
3. Modificaciones del peso y alimentación
4. Actividad física
5. Sociabilidad
6. Conclusiones

## 1. Introducción

El concepto de calidad de vida (CV) es muy amplio puesto que abarca diferentes ámbitos del ser humano. En el campo de la salud individual incluye aspectos físicos, emocionales, intelectuales, sociales, espirituales, holísticos, físicos y psíquicos, en fin, estilo de vida, donde impera el sentimiento de la paciente y la orientación medica de su tratante.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la definición de calidad de vida es la percepción que tiene el individuo de su situación en la vida dentro del contexto cultural y de sistema de valores en que vive y con respecto a sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones (1).

Es importante señalar que la calidad de vida es diferente según los grados culturales, el ambiente, las épocas y la percepción personal sobre lo que cada quien considera como felicidad y satisfacción de vivir. Asimismo, abarca las percepciones y sentimientos de la persona con respecto a su pasado, presente y expectativas hacia el futuro.

La menopausia es un evento fisiológico en el ciclo vital femenino, pero no es un evento aislado, sino que está acompañado por un conjunto de cambios de diversos tipos: físicos, psicológicos, sociales; en esta etapa las mujeres deben enfrentar el alejamiento de los hijos (síndrome del nido vacío) sea por estudios o por la formación de nuevas familias o, a veces, de nido muy lleno, con la vuelta de los hijos acompañado de los

nietos; enfrentarse a la posibilidad de dejar de trabajar, jubilarse. Existen cambios en el rol y posición de la mujer en el transcurso de esta etapa, así como cambios en creencias, valores y oportunidades que debe asumir ella en esta etapa de la vida.

De esta manera, la menopausia es para algunas mujeres un momento de plenitud personal y para otras un reto, lo que implica un esfuerzo adicional y la necesidad de apoyo en su entorno familiar y social (2).

Según las estadísticas sanitarias mundiales, las personas están viviendo más años en todo el mundo. Según la OMS, la expectativa de vida actual para Latinoamérica es de 76 años (3).

La percepción de los síntomas menopaúsicos se relaciona con la condición sociocultural, psicológica y biológica de las mujeres. La combinación de factores biológicos y socioculturales, determina la naturaleza de la menopausia en la mujer latinoamericana (4).

La severidad de los síntomas menopaúsicos, en especial los derivados del sistema nervioso, es muy diferente en relación a la clase social y ocupacional de la mujer. La mujer sin profesión, de un estrato socioeconómico más alto, presenta, por ejemplo, más síntomas, que la profesional, que encuentra sentido de pertenencia en su trabajo, para su subsistencia y no solo centrado en su grupo familiar (5).

El impacto que tiene el climaterio y la menopausia en la calidad de vida, es atribuido a la sintomatología asociada a los síntomas vasomotores y palpitaciones, que provocan, en algunas mujeres, grandes molestias diurnas e interrumpen el sueño en la noche. Estos síntomas pueden persistir hasta por 5 años en más de la mitad de las mujeres y en muchas de ellas pueden desaparecer con el tiempo (6).

Los síntomas urogenitales son consecuencia de los cambios atróficos desencadenados por el déficit estrogénico, donde su progresión puede deteriorar la calidad de vida, interfiriendo con las actividades cotidianas y los eventos sociales y también pueden repercutir en la esfera psicosexual (7).

Muchas mujeres (y hombres) manifiestan alteraciones psicosomáticas durante esta etapa de madurez. Sin embargo, la menopausia *per se*, no tendría un efecto deletéreo en la salud mental y estos trastornos se vinculan más a factores psicosociales y su relación directa con la caída estrogénica es poco probable. Entre ellos tenemos: nerviosismo, fatiga, cefalea, insomnio, depresión, irritabilidad, artralgias, mialgias y mareos (8).

La disminución de los esteroides ováricos influye en la patogenia de las enfermedades más incapacitantes e invalidantes de la mujer de mediana edad, como la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y el Alzheimer, donde hay influencia de otros factores como aspectos genéticos y del propio envejecimiento (9).

Por todo esto, se debe, como médicos, conocer la realidad de cómo la paciente se ve en esta etapa de su vida, cómo está su entorno social, cómo se siente frente a la sociedad, cómo la ve su pareja y cómo ella ve a su pareja. Cómo están sus relaciones con su familia, amistades, trabajo, en fin, cómo realmente ella afronta esta etapa de la vida.

Por ende, la relación médico paciente es fundamental, debe existir una atmósfera de confianza y confidencialidad como base de esta relación.

Es importante, para evitar el uso excesivo de medicamentos, identificar las percepciones subjetivas y actitudes de la mujer hacia su salud y su envejecimiento.

## **2. Recomendaciones de la *International Menopause Society***

La *International Menopause Society* (IMS) señala, en sus recomendaciones de 2016, lo siguiente: La opción de usar terapia hormonal en la menopausia (THM) debe ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre el estilo de vida y la dieta, el ejercicio, cese del tabaquismo, y consumo de cantidades seguras de alcohol, para mantener la salud de la mujer durante la peri- y posmenopausia (10).

En este amplio espectro de situaciones y posibilidades

que conforman el vivir, la salud reviste un acento muy especial. En este sentido, se ha determinado que los diferentes aspectos de lo que se denomina calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL, *health related quality of life*), corresponden a la presencia de síntomas, actividad diaria, estabilidad emocional, funcionamiento social y satisfacción general con la vida.

Existen instrumentos diseñados para medir HRQOL, tales como el SF-36, Calidad y Función Sexual de Heineman, el cuestionario para medir el Impacto de la Menopausia sobre la Calidad de Vida, y la Escala Cervantes. No debe olvidarse que los cuestionarios de CV no deben sustituir a las evaluaciones sintomáticas, analíticas o morfológicas, por el contrario, ser un complemento que permita introducir algo tan trascendente como la visión del propio paciente sobre su percepción de salud (11).

Sin embargo, lo más importante, es el tiempo que los médicos se tomen con la paciente para realmente entender cómo se siente ella en esta etapa de la vida y cómo, modificando el estilo y pensamiento del día a día, asociado, si es necesario, a una terapia hormonal menopáusica (THM), mejorar su bienestar y prevenir complicaciones a futuro.

También es importante considerar que las mujeres que reciben una mejor atención al momento de enfrentarse al diagnóstico, con un equipo profesional que resuelve sus dudas e informa de acuerdo a sus inquietudes, demuestran sentirse más seguras y apoyadas en esta experiencia, lo que revela mejores índices de CV en relación a las pacientes que no reciben este tipo de atención (12).

De esta forma, al evaluar la calidad de vida en todas sus dimensiones, se puede tener idea del impacto de la menopausia en el bienestar de la mujer, y así determinar los beneficios del tratamiento indicado como complemento. Para esto, la IMS, en sus recomendaciones de 2016, señala una serie de puntos (10):

- Se recomienda el ejercicio regular para reducir la mortalidad general y cardiovascular.
- La recomendación óptima de ejercicio es de al menos 150 minutos de ejercicio de intensidad

moderada por semana. Dos sesiones semanales adicionales de ejercicios de resistencia pueden proporcionar beneficio adicional.

- La intensidad recomendada de actividad aeróbica debe tener en cuenta la capacidad de la persona mayor.
- La pérdida de peso de solo el 5 % – 10 % es suficiente para mejorar muchas de los problemas asociados con el síndrome de resistencia a la insulina.
- Los componentes básicos de una dieta saludable son varias raciones/día de frutas y verduras, fibras de legumbres, pescado dos veces por semana, y baja grasa total (pero se recomienda el uso de aceite de oliva). El consumo de sal debe ser limitado y la cantidad diaria de alcohol no debe exceder de 30 g para el hombre y 20 g para la mujer.
- Se debe evitar fumar.
- Las modificaciones de estilo de vida incluyen mantener relaciones sociales, y ser física y mentalmente activa

### 3. Modificaciones del peso y alimentación

El aumento de peso es común en las mujeres mayores, especialmente durante la transición menopáusica. En promedio, las mujeres aumentan alrededor de 0,7 kg por año durante la quinta y sexta décadas de la vida, independientemente del tamaño inicial de su cuerpo o su raza/etnia. En EE. UU., casi dos tercios de las mujeres de 40 a 59 años y alrededor de las tres cuartas partes de las mujeres de  $\geq 60$  años tienen sobrepeso, es decir, un índice de masa corporal (IMC: el peso en kg dividido entre la altura en m<sup>2</sup>)  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> (13).

Por otra parte, casi la mitad de las mujeres de estos grupos etarios son obesas (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Las mujeres posmenopáusicas también experimentan cambios en la distribución de la grasa corporal, con mayor tendencia a la distribución central de grasa (patrón androide) en comparación con las mujeres premenopáusicas de la misma edad e IMC, que tienen una distribución ginecoide de la grasa (parte inferior del cuerpo).

La obesidad y el aumento de la grasa corporal central, particularmente la grasa visceral, se asocian con consecuencias metabólicas adversas y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, que es la causa principal de muerte en mujeres posmenopáusicas. Las mujeres obesas de mediana edad, también tienen más probabilidades de sufrir oleadas de calor severas más frecuentes y/o síntomas de disfunción sexual.

Además del envejecimiento, las mujeres de mediana edad están expuestas a varias influencias particulares y potencialmente interrelacionadas que promueven el aumento de peso. Estas influencias son la privación de estrógenos y los trastornos del estado de ánimo y del sueño, entre otros. Para el control del peso en las mujeres de mediana edad, estos factores deben ser identificados y abordados ofreciendo recomendaciones sobre modificaciones del estilo de vida (14).

El envejecimiento se ha asociado con el aumento de peso en ambos sexos, y en las mujeres de mediana edad existe controversia sobre las contribuciones relativas del envejecimiento vs. la menopausia. Sin embargo, la mayor parte de la literatura existente apoya la teoría de que el aumento de peso en mujeres de mediana edad se debe al envejecimiento y los cambios del estilo de vida, y que la menopausia per se no da lugar al aumento de peso después del ajuste por el envejecimiento. Aunque la privación del estrógeno después de la menopausia aumenta la grasa corporal total, también disminuye la masa corporal magra, de manera que el efecto neto de la menopausia sola sobre la ganancia de peso es escaso.

Las mujeres tienden a aumentar de peso con la edad, independientemente del estado menopáusico; este aumento de peso es el resultado de cambios fisiopatológicos del envejecimiento y del estilo de vida. El envejecimiento se acompaña de la disminución de la masa corporal magra, lo que disminuye la tasa metabólica en reposo. El envejecimiento también se relaciona con una disminución de la actividad física, que puede ser sutil y, por lo tanto, no percibida fácilmente por el individuo (15).

La disminución de la actividad física coincide con la disminución de la masa corporal magra. En estudios de gemelas, el factor ambiental que más afectó el peso fue la actividad física. En un estudio realizado en mujeres

de 50 a 64 años, solo alrededor de la mitad informó practicar actividad física, y solo la cuarta parte informó actividad física de alta intensidad. El envejecimiento puede resultar en una disminución tanto del gasto energético basal como del total y, a menos que la mujer ajuste su ingesta calórica y/o aumente conscientemente su nivel de actividad física, el resultado del balance energético será la ganancia de peso (16).

La alteración del sueño también contribuye al aumento de peso en las mujeres de mediana edad. Entre varios contribuyentes potenciales a las alteraciones del sueño en mujeres de mediana edad se encuentran los síntomas vasomotores nocturnos (sudor nocturno), trastornos del humor, apnea obstructiva del sueño y el efecto directo de la hipoestrogenemia.

La privación crónica del sueño puede aumentar la fatiga diurna y disminuir la actividad física. Los cambios del estado de ánimo que afectan a la cuarta parte de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas también pueden interferir con la adopción de hábitos de vida saludables y contribuir al aumento de peso.

Aunque la menopausia en sí no parece influir sustancialmente en el aumento de peso, la distribución de la grasa central, un efecto que persiste después del ajuste por el envejecimiento, la masa grasa corporal y el nivel de actividad física, aumentan la grasa corporal central en forma independiente (13).

En otras palabras, en las mujeres de edad e IMC comparables, las mujeres posmenopáusicas tienden a tener mayor porcentaje de grasa corporal con distribución central en comparación con las mujeres premenopáusicas. De hecho, los depósitos de grasa visceral pueden aumentar hasta 15 % a 20 % la grasa corporal total en comparación con 5 % a 8 % en el estado premenopáusico (13).

Las mujeres posmenopáusicas obesas tienen mayor riesgo de mortalidad global. Las que tienen un IMC >29 kg/m<sup>2</sup> tienen 4 veces más riesgo de muertes cardiovasculares (13).

La obesidad aumenta el riesgo de consecuencias adversas para la salud metabólica, particularmente si hay un aumento de la grasa visceral, incluyendo la

disglucemia o la diabetes mellitus tipo 2 manifiesta, la dislipidemia y la hipertensión. La obesidad también aumenta el riesgo de ciertos cánceres como el cáncer de mama y el de útero.

Las mujeres con sobrepeso u obesidad también tienden a tener oleadas de calor más graves o más frecuentes durante la transición menopáusica, y tienden a reportar estos síntomas más a menudo que sus pares de peso normal. La pérdida de peso se asocia con la mejoría de los síntomas vasomotores (16). En mujeres posmenopáusicas, el alto IMC y obesidad abdominal son fuentes de disturbios del sueño, disminución de sueño profundo y dormir adecuadamente, aumentando el riesgo de apnea obstructiva del sueño y alterando su calidad de vida. Por eso, además de las recomendaciones dietéticas, se recomienda dormir por lo menos de 6 a 8 horas seguidas. Otros estudios agregan una siesta de 30 minutos al día (17).

Desde un punto de vista psicosocial, el aumento de peso en la mitad de la vida puede afectar adversamente la salud emocional, la autoimagen y las relaciones íntimas de pareja. Cualesquiera de estos factores, solos o combinados, pueden contribuir a la disfunción sexual.

Los clínicos que atienden a mujeres posmenopáusicas deben estar atentos a la presencia de obesidad y ofrecer un manejo adecuado del peso asesorando a las mujeres que experimentan un aumento del IMC, incluso cuando no se trate de la consulta específica de la paciente. La aplicación de un programa para el control del peso ideal es una intervención conductual multicomponente que incluye cambios en los hábitos alimenticios, actividad física y apoyo psicológico.

A pesar de que los servicios especializados no están disponibles para muchos pacientes, las intervenciones para adelgazar se ejecutan mejor con un enfoque de equipo multidisciplinario, con la participación de médicos, psicólogos conductistas, nutricionistas, especialistas en ejercicios y entrenadores del estilo de vida. Para bajar de peso también pueden ser apropiados los medicamentos, la cirugía bariátrica y las terapias bariátricas endoscópicas.

Se deben evaluar los obstáculos médicos para

implementar los cambios en el estilo de vida, como las artralgias, la apnea obstructiva del sueño no reconocida o los medicamentos que afectan el peso. Los cambios en el estilo de vida son un viaje para toda la vida y no una estrategia a corto plazo.

Los médicos desempeñan un papel fundamental en la educación apropiada, el estímulo, el apoyo y la fijación de objetivos realistas para evitar decepciones. Se espera que el resultado de una intervención intensiva en el estilo de vida se traduzca en una pérdida promedio de peso de aproximadamente 6 % a 8 % en 6 a 12 meses; la pérdida de peso  $\geq 5$  % se considera clínicamente significativa.

Cuando no existen complicaciones metabólicas asociadas, la dieta en la menopausia, se suscribe como una alimentación suficiente y equilibrada en función de la edad, talla, clima y actividad física (18).

Es fundamental en esta etapa de riesgo metabólico, disminuir progresivamente el aporte de calorías diarias, aumentar el aporte de calcio y limitar el aporte de grasas saturadas debido a que está demostrado que empeoran la resistencia a la insulina por un fenómeno de regulación descendente del receptor de insulina y los efectos conocidos sobre el receptor LDL (19).

Igualmente hay relación entre lo que se ingiere y la salud mental o declive cognitivo que deteriora la calidad de vida en las mujeres. El consumo de, aproximadamente, 1 porción por día de verduras de hoja verde y alimentos ricos en luteína, nitrato, ácido fólico,  $\alpha$ -tocoferol, puede ayudar a retardar el declive cognitivo que ocurre con el envejecimiento (20).

La mayoría de los escasos estudios sobre este tema concuerdan en que hay que aumentar el consumo de frutas, lácteos descremados y si es posible deslactosados, mejorar la variedad de alimentos y disminuir la cantidad de azúcar y sal, indicando la necesidad de intervención profesional (21).

Las recomendaciones dietéticas deben realizarse respetando lo más posible los hábitos alimentarios y especialmente los hábitos regionales (22).

Las guías de obesidad del *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice* y la guía de la *Obesity Society* recomiendan un déficit calórico diario de 500 a 750 kcal, lo que se traduce en una ingesta calórica de 1200 a 1500 kcal/día para la mayoría de las mujeres y se espera que provoque una pérdida de peso promedio de 0,5 a 0,75 kg/semana (23).

#### 4. Actividad física

Para mantener un correcto estado de salud y reducir las complicaciones asociadas a la menopausia, además de llevar a cabo una dieta adecuada y sana, cuyos aspectos más destacados se han comentado, resulta necesario mantener o incorporar a la vida diaria una serie de estilos de vida considerados también como saludables. Por ejemplo, la práctica diaria de ejercicio físico. Las recomendaciones actuales a este respecto formuladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que establecen la mayoría de los países occidentales, son las de realizar al menos 30 minutos de paseo diario para cualquier grupo poblacional.

A nivel de esta etapa de la vida se recomienda: ejercicio aeróbico moderado durante un mínimo de 30 minutos, 5 días por semana, o ejercicio intenso durante un mínimo de 20 minutos, 3 días por semana. Se recomienda añadir un mínimo de 2 días no consecutivos cada semana para practicar 8-10 ejercicios que desarrollen la fuerza de la mayor parte de grupos musculares (brazos, hombros, tórax, abdomen, espalda, caderas y piernas), con 10-15 repeticiones de cada ejercicio. También es recomendable dedicar 2 sesiones de 10 minutos a la semana para realizar 8-10 ejercicios que mantengan la flexibilidad de la mayor parte de grupos de músculos y tendones. El ejercicio físico puede comportar lesiones del aparato locomotor y un riesgo cardiovascular, pero el beneficio supera al riesgo (24).

En esta etapa de la vida hay que mantener masa muscular, evitando así la sarcopenia, y la pérdida de fortaleza muscular que puede degenerar en pérdida de equilibrio con consecuencias posteriores.

Los ejercicios de resistencia son beneficiosos porque mejoran la masa corporal magra, aumentando así la tasa

metabólica basal y el gasto energético. Independiente de su efecto sobre la pérdida de peso, los ejercicios de resistencia mejoran la composición corporal disminuyendo la grasa abdominal y preservando la masa corporal magra. Además, la actividad física, en general, ayuda a mejorar los problemas relacionados con el peso, incluso en ausencia de pérdida real de peso. Por ejemplo, el ejercicio regular mejora la sensibilidad a la insulina y el control de la glucemia, disminuye el colesterol y la presión arterial, así como las muertes por enfermedades cardiovasculares y por todas las causas (25).

La fatiga y el stress que se pueden presentar en esta etapa de la vida, pueden generar disminución de la calidad de vida y por ello se deben evaluar. El yoga practicado diariamente durante 30 minutos, reduce los síntomas menopáusicos totales (SMD = -1,05; 95 % CI -1,57 a -0,53), psicológicos (SMD = -0,75; 95 % CI -1,17 a -0,34), somáticos (SMD = -0,65; 95 % CI -1,05 a -0,25), vasomotores (SMD = -0,76; 95 % CI -1,27 a -0,25) y síntomas urogenitales (SMD = -0,53; 95 % CI -0,81 a -0,25) (26).

Una buena calidad de vida que incluya ejercicios, yoga y orientación dietética, acompañados de médicos preparados para este enfoque holístico mediante el conocimiento de las variables que perturban a la paciente y el tiempo que ella tarda en volver a su homeostasis, es el éxito en mejorar la salud de las mujeres en esta etapa de la vida (27).

#### 5. Sociabilidad

La mujer en esta etapa de la vida experimenta muchas sensaciones en su entorno social, familiar y de amistades. Por los cambios naturales en su fisonomía y en su vida diaria, muchas veces se asoman los estados de depresión y abandono personal, los cuales alteran la calidad de vida. La orientación que los médicos especialistas deben dar, no solo se debe concretar a la paciente, sino involucrar a su grupo familiar y pareja. Ideas positivas de calidad de vida, tanto física como psíquica e intelectual, deben prevalecer sobre la “belleza física de la juventud” y donde los valores de experiencia, compañerismo y compromiso superen las mismas. Por eso es importante el entorno de amigos,

familia y pareja que estén en “sintonía” con esta etapa de la vida y sus cambios.

Practicar actividades de deporte y recreación en grupos con similares características es fundamental.

En el caso de la mujer menopáusica, específicamente, la disminución de los estrógenos y de la producción de andrógenos ováricos y adrenales relacionados con la edad, puede afectar significativamente su salud y en consecuencia el bienestar personal, produciendo un impacto de muy variada naturaleza, que, como se ha dicho, están directamente relacionados con las características personales y del ambiente sociocultural en el que se desenvuelve la mujer, lo que incide en las diferentes percepciones de los síntomas tales como síntomas vasomotores, cambios en el estado de ánimo, fatiga y alteraciones en las diferentes etapas de la función sexual.

En general, educando y aportando una serie de alternativas con respuestas adecuadas ante la sintomatología que se pueda presentar como consecuencia del proceso menopáusico, se conseguirá que la mujer afronte de una manera más saludable su menopausia, y si se han abordado directamente los factores que mediaban o exacerbaban diversos síntomas, se conseguirá una remisión significativa de estos (28).

## 6. Conclusiones

1. El estado de salud representa el determinante más importante en la calidad de vida de la mujer menopáusica.
2. Los cambios hormonales asociados con el envejecimiento y con la menopausia pueden afectar profundamente la calidad de vida.
3. Las intervenciones terapéuticas, deben incluir, no solo tratamientos hormonales y no hormonales, sino un enfoque donde la calidad de vida con los aspectos físicos, psíquicos, religiosos, familiares y holístico-espirituales son primordiales y tan importantes como los tratamientos hormonales indicados por el especialista. Binomio Calidad de Vida-THM.
4. Los médicos, juegan un papel importante tanto en el diagnóstico como en la difusión de los múltiples aspectos que abarca la menopausia y por ello deben estar en constante preparación y actualización para así dar la mejor orientación a todas las mujeres en esta etapa de la vida.

## REFERENCIAS

1. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQL). Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995; 41 (10): 1403-1409.
2. Jiménez Sánchez LM, Marván Garduño ML. Significado psicológico de la menopausia en mujeres en etapa adulta media. *Psicología 70 y Salud.* 2005; 15 (1): 69-76.
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud [En línea]. Ciudad: Salud en las Américas. Resumen: Panorama regional y perfiles de país; 2017. [Revisado marzo 2018]. Disponible en: <http://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/wp-content/uploads/2017/09/Print-Version-Spanish.pdf>
4. Siseles N, Gutierrez P. Do different cultures really explain differences attitudes to the management of the menopause? *Medicographe.* 2001; 23 (4): 313-314.
5. Siseles N, Gutierrez A, Syegh F. The climacteric in Latin America: Actual state and future trends. New York: The Parthenon Publishing Group; 2000. 108-116
6. Oldenhav 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.* 1996; 168 (3Pt1): 772-780.
7. Bachmann G, Ebert G. Vulvovaginal complaints En: Lobo R editor. *Treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects.* 2da edición, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. P. 195-201
8. Dennerstein L, Smith AM, Morse C. Psychological well-being, mid-life and the menopause. *Maturitas.* 1994; 20 (1): 1-11.
9. Utian W. Rol de la hormonoterapia a largo plazo en el contexto de la medicina preventiva para la mujer menopáusica. En: Gonzalez Campos Editor. *Menopausia y Patologías asociadas.* Santiago de Chile: Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio; 1998. P. 25-33.
10. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2):109–150.
11. Monés J. ¿Se puede medir la calidad de vida? ¿Cuál es su importancia? *Cir Esp.* 2004; 76 (2): 71-77.
12. Cerda P, Pino P, Urrutia MT. Calidad de vida en mujeres histerectomizadas. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006; 71

- (3): 216-221.
13. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med.* 1991; 151 (1): 97-102.
  14. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: A Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause.* 2012; 19 (7): 760-767.
  15. Thurston R, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2009; 170 (6): 766-774.
  16. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017; 23 (3): 300-321.
  17. Naufel MF, Frange C, Andersen ML, Girão MJBC, Tufik S, Beraldi Ribeiro E, et al. Association between obesity and sleep disorders in postmenopausal women. *Menopause* 2018; 25 (2): 139-144.
  18. Gómez G, Alfaro S. Nutrición y menopausia. *Rev Colomb Menopausia.* [En línea]. 2002 [Revisado febrero 2018]; 8 (2): [Alrededor de 5 p.]. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/menopausia/vm-82/meno8202-contribuc2/>
  19. Pisabarro R. Metabolismo y climaterio: la visión de un endocrinólogo. *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 144- 151.
  20. Morris MC, Wang Y, Barnes LL, Bennett DA, Dawson-Hughes B, Booth SL. Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline. Prospective study. *Neurology.* 2018; 90 (3): e214-e222.
  21. Durán E, Soto D, Labraña A, Sáez K. Adecuación de energía y nutrientes en índice de alimentación saludable en mujeres climatéricas. *Rev Chil Nutr.* 2008; 35 (3): 200-207.
  22. Úbeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Hábitos alimentarios, estado nutricional y estilos de vida en una población de mujeres menopáusicas españolas. *Nutr Hosp.* 2007; 22 (3): 313-321.
  23. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (25, pt B): 2985-3023.
  24. Crespo-Salgado J, Blanco-Moure A. Prescripción de ejercicio físico: ¿cómo mejorar la adherencia? *Medicina Clínica.* 2012; 139 (14): 648-649
  25. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, et al. American College of Sports Medicine position stand: appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41 (2): 459-471.
  26. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms—A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2018; 109: 13–25
  27. Taylor-Swanson L, Wong AE, Pincus D, Butner JE, Hahn-Holbrook J, Koithan M, et al. The dynamics of stress and fatigue across menopause: attractors, coupling, and resilience. *Menopause.* 2018; 25 (4): 380-339.
  28. Gutiérrez Gómez S. Tratamiento cognitivo conductual de la Menopausia. [Tesis doctoral]. Madrid (España): Universidad Complutense de Madrid; 2012.