# Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer (II Parte)

JUAN ENRIQUE BLÜMEL M., SOLEDAD VALLEJO M.,

ITALO CAMPODÓNICO G., GUSTAVO GÓMEZ

## El estudio WHI

Con los antecedentes que se disponían en los años noventa sobre el rol preventivo que tendría la TH sobre las enfermedades cardiovasculares se diseñó un estudio en EE.UU. para probar en un RCT esta hipótesis. Este estudio se denominó WHI (Women's Health Initiative) e incluyó predominantemente a mujeres mayores, siendo su edad promedio al inicio del estudio 63 años68. Se asignó aleatoriamente a unas 17.000 mujeres no histerectomizadas a recibir estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) más acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg) o a placebo; y alrededor de 10.000 mujeres con histerectomía fueron asignadas a estrógenos equinos conjugados o placebo. Enel 2002, después de un seguimiento medio de 5.2 años, se interrumpió prematuramente el ensayo en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos debido al aumento inesperado de riesgo de cáncer de mama invasivo, que superó los límites preestablecidos como seguros. Los riesgos para la salud de esta pauta hormonal incluyeron un aumento del 26% del riesgo de cáncer de mama invasivo, un incremento del 29% del riesgo de eventos coronarios, un aumento de 41% en el riesgo de ACV y un aumento del doble del riesgo de tromboembolismo venoso. El mayor riesgo de infarto de miocardio se observó en el primer año de tratamiento y el de ACV, en los primeros dos años. Es importante resaltar que la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio WHI no experimentaron acontecimientos adversos, es decir, se demostró un bajo riesgo absoluto para cada mujer. Los beneficios incluyeron una disminución del 37% del riesgo de cáncer colorrectal, del 33% del riesgo de fractura de cadera y del 24% del riesgo de fractura global. Sin embargo, la suma de los riesgos superaba a los beneficios. Las limitaciones de este estudio incluyen tasas significativas de falta de cumplimiento y/o abandono; por ejemplo, tasas de abandono del 42% en el grupo tratado con estrógenos/ progestágenos y del 38% en el grupo que recibió placebo.

En una publicación posterior de la misma cohorte se analizó el efecto de la TH sobre calidad de vida relacionada con la salud, no demostrándose efectos clínicamente significativos del tratamiento hormonal sobre las variables de salud general, vitalidad, salud mental, síntomas depresivos o satisfacción sexual86. Sólo entre las mujeres más jóvenes, las de 50-54 años de edad que refirieron síntomas vasomotores basales moderados o graves, se identificó una mejoría de dichos síntomas y de las alteraciones del sueño, pero ninguna mejoría en las otras variables de la calidad mde vida relacionada con salud.

El estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS), un ensayo complementario del WHI efectuado en la cohorte tratada con estrógenos/ progestágenos, incluyó a 4.532 mujeres mayores de 65 años sin demencia en el período basal. Aunque el riesgo absoluto de desarrollar demencia era reducido, entre las mujeres que recibieron tratamiento hormonal se identificó el doble de riesgo de demencia (HR: 2.05; IC 95%: 1.21- 3.48). Asimismo, en un reducido porcentaje del grupo de mujeres que recibieron tratamiento hormonal se identificaron deterioros clínicamente importantes del estado cognitivo expresada por una disminución estadísticamente significativa y clínicamente importante en las puntuaciones obtenidas en el Mini Mental State Examination modificado87, 88.

En el año 2004 fueron publicados los resultados del WHI en mujeres histerectomizadas tratadas con estrógenos equinos conjugados solos. Este estudio se interrumpió después de un seguimiento medio de casi siete años, debido a que era poco probable demostrar cardioprotección y/o mayor riesgo de cáncer de mama si se continuaba hasta los nueve años planeados originalmente, pero sí existía riesgo de ACV para las pacientes que continuaran en el estudio, riesgo que era similar al demostrado en el grupo tratado con estrógenos/ progestágenos, detectándose doce eventos más cada año por cada 10.000 mujeres tratadas con 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados. A diferencia del estudio con estrógenos/progestágenos no se observaron efectos sobre el riesgo de cardiopatía coronaria ni de enfermedad tromboembólica venosa. Se apreció una disminución del riesgo de fractura de cadera, una disminución no significativa del riesgo de cáncer de mama y ninguna disminución del riesgo de cáncer de colon89.

Las publicaciones del estudio WHI fueron ampliamente comentadas en la prensa especializada y en la profana, causando un profundo impacto en las conductas de los profesionales de la salud y en las pacientes. Un 65% de los médicos reconocían que el WHI les había cambiado su conducta médica e incluso algunos habían abandonado completamente el uso de la TH90. Las prescripciones de terapia hormonal a los nueve

meses de publicado el WHI habían caído en 32% en EE.UU.91. Como resultado, las mujeres en todo el mundo dejaron de consumir hormonas en forma masiva. En Minnesota casi un tercio de las mujeres usuarias de terapia de estrógenos y progestinas dejaron de usar hormonas en los seis primeros meses después de publicado el WHI92; en Hong Kong, el uso de TH cayó en 46%93; en Alemania, el porcentaje de usuarias disminuyó en 16%94.

**Conclusión.** El estudio WHI mostró que la TH oral de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona en mujeres mayores tenía riesgos que superaban a los beneficios. Esto provocó un fuerte impacto en el uso de TH en posmenopáusicas.

## Análisis crítico del estudio WHI

### *1. La TH no mejora la calidad de vida*

Esta es una conclusión que sólo puede aplicarse a las mujeres que participaron en el estudio WHI, pero no a las mujeres de 45 a 50 años que vemos los médicos con síntomas climatéricos. El estudio WHI reclutó a mujeres mayores, el 70% tenía más de 60 años al inicio del estudio y a esa edad ya la sintomatología propia del climaterio ha declinado. Esto se refleja en que sólo el 12% de la totalidad de las mujeres el WHI tenían síntomas atribuibles al climaterio. En esta escasez de mujeres sintomáticas también influyó el hecho de que las pacientes fueran voluntarias, ya que es poco probable que una mujer con muchos bochornos acepte recibir placebo durante años sólo por el bien de la ciencia. Ahora, si en esta cohorte no había mujeres con sintomatología era poco probable que el uso de estrógenos tuviera algún efecto. Esto se vio claramente reflejado en un estudio chino en que a mujeres con pobre sintomatología les indicaron estrógenos y no observaron, como era de esperar, mejoría en la calidad de vida95. Diferente es la respuesta que presentan las mujeres con sintomatología; Hilditch mostró una clara y fuerte mejoría en la sintomatología vasomotora, psicosocial, física y sexualidad en las mujeres tratadas con TH48. En el estudio Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), el tratamiento hormonal se asoció sistemáticamente con una mejor salud psicológica, observándose menos depresión, agresividad y cinismo96.

Volviendo al WHI, no podemos dejar de mencionar que no se haya evaluado la sexualidad y los síntomas de atrofia urogenital con mayor profundidad, dos áreas que afectan fuertemente la calidad de vida y que responden a la TH10, 48. Por último, no deja de sorprender que se hable de calidad de vida en este estudio y no se usen instrumentos validados que midan calidad de vida específicamente en la menopausia como debiera ser; existe consenso de que se deben usar instrumentos diferentes para cada condición o enfermedad en que se requiera evaluar la calidad de vida.

**Conclusión.** El estudio WHI no fue diseñado para evaluar el efecto de la TH en la calidad de vida, lo que asociado a los sesgos de selección que tiene este estudio, hace que sus conclusiones sobre calidad de vida no sean válidas. Múltiples estudios señalan que la TH mejora significativamente los síntomas climatéricos y la calidad de vida en mujeres sintomáticas.

### *b. La TH aumenta el riesgo cardiovascular*

Es verdad que en el estudio WHI de estrógenos y progestinas se concluyó que existía un aumento del riesgo coronario; sin embargo, esta observación no puede ser proyectada gratuitamente a mujeres más jóvenes que las que integraban el WHI ni tampoco a aquellas mujeres que usan estrógenos por vía transdérmica. El estrógeno conjugado por vía oral aumenta el riesgo trombótico al provocar en su paso hepático cambios de la hemostasis, favoreciendo la procoagulación y deteriorando la anticoagulación97. Este mayor riesgo trombótico aumentaría en las mujeres ancianas, las cuales tienen más probabilidad de tener disfunción endotelial que favorece las obstrucciones agudas al flujo sanguíneo. Así en vasos sanos las propiedades antitrombóticas del endotelio evitan la interacción de las plaquetas con la pared vascular; pero cuando hay disfunción endotelial los factores protrombóticos predominan, conduciendo a la formación de trombos98. En cambio, en mujeres jóvenes, las modificaciones protrombóticas provocadas por los estrógenos orales no tendrían las mismas implicaciones ya que el endotelio es más probable que esté sano y sea más resistente a la trombosis99. La importancia de la edad de inicio de la TH se aprecia en un estudio de Manson (investigador del WHI) que analiza los resultados del WHI de hormonas combinadas, encontrando que las mujeres que inician la terapia en los diez primeros años de posmenopausia el riesgo coronario es de 0.89 comparado con 1.71 en aquellas que inician la TH veinte años después del cese de los ciclos ováricos100. Iguales resultados se observaron en el WHI de estrógenos solos; las mujeres que iniciaron la terapia hormonal entre los 50 y 59 años tenían un RR de 0.56 de enfermedad coronaria, mientras que las que lo iniciaron después de los 70 años de edad tenían un riesgo de 1.0489.

Es interesante consignar que en el estudio WHI el mayor riesgo coronario se observó sólo en las mujeres que usaron medroxiprogesterona asociado a los estrógenos conjugados y no en las que usaron estrógenos solos, sugiriendo este hecho un rol de la progestina en el mayor riesgo coronario. Una de las posibles explicaciones podría ser que la medroxiprogesterona aumenta marcadamente la actividad procoagulante de los vasos sanguíneos al aumentar los receptores de trombina de la pared de las arterias por su actividad glucocorticoide101. Otro factor a considerar en el mayor riesgo coronario observado en las usuarias de TH en el WHI es la Proteína C Reactiva (PCR); se ha observado que la elevación de los niveles plasmáticos de este marcador inflamatorio se asocia a mayor instabilidad, ruptura de placas ateroscleróticas

y mortalidad en pacientes infartados102. En el estudio WHI se encontró que las usuarias de TH tenían más altos niveles de PCR y que estos niveles elevados implicaban duplicar el riesgo coronario103, apuntando este hallazgo a un rol de la PCR en el mayor riesgo observado en el estudio WHI.

**Conclusión.** La combinación de estrógenos orales y medroxiprogesterona aumenta el riesgo cardiovascular en las mujeres mayores. El estudio WHI sugiere que éste mayor riesgo pudiera deberse al inicio tardío de la TH en estas mujeres.

### *c. La TH aumenta el riesgo de cáncer de mama*

El WHI de estrógenos y progestina combinado mostró un leve incremento del riesgo (menos de un caso por cada mil mujeres tratadas durante un año), de cáncer de mama en las usuarias de TH; el WHI de estrógenos solos mostró en cambio una leve disminución del riesgo. La combinación de ambas observaciones nos señala a la medroxiprogesterona como sospechosa del incremento del riesgo de cáncer de mama observado en el estudio de estrógenos y progestinas. Esta sospecha es compatible con los estudios de Franke que muestran que la medroxiprogesterona sola o combinada con estrógenos estimula la proliferación de células cancerosas mamarias, mientras que la progesterona, la dihidrogesterona y la tibolona inducen apoptosis104. En este mismo sentido apunta la observación de De Lignieres que en una cohorte de 3.175 mujeres seguidas por una media de 8.9 años, con un 55% de usuarias, mayoritariamente con estrógenos transdérmicos y progestinas distintas a medroxiprogesterona, encontró un RR de 0.98 (IC 95% 0.65-1.5) de cáncer de mama en la usuarias de TH105. Esta observación fue posteriormente comprobada en otro estudio, el E3N-EPIC; una cohorte de 54.548 mujeres que fue seguida por un promedio de 5.8 años. En este estudio se observó un RR de 1.1 (IC 95%: 0.8-1.6) para las usuarias de estrógenos solos, de 0.9 (IC 95%: 0.7-1.2) para las usuarias de estrógenos con progesterona micronizada y de 1.4 (IC 95%: 1.2-1.7) para las usuarias de estrógenos y progestinas sintéticas, entre las que se incluía medroxiprogesterona106.

**Conclusión.** La medroxiprogesterona podría aumentar el riesgo de cáncer de mama. La combinación de estrógenos con progesterona micronizada no implicaría riesgo.

## Manejo Clínico del Climaterio después del WHI

La evaluación clínica de la mujer climatérica es difícil por la variabilidad de la sintomatología que puede presentar y por los múltiples efectos que tiene el climaterio en los riesgos de enfermedades crónicas. Cuando una mujer de edad media consulta al médico se la puede abordar de dos formas: una, es dejar que la paciente espontáneamente exprese sus molestias; otra, es seguir un esquema estructurado en la entrevista. En la experiencia de los autores es mejor la segunda opción, porque nos permite abordar en forma más sistemática a la paciente y tendremos consignados los mismos ítems en todas las historias clínicas, lo cual nos permitirá una evaluación más integral y ponderar la respuesta terapéutica en los controles siguientes. Además, se deberá evaluar la presencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas propias de la vejez como pueden ser la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y el cáncer.

### *1. Evaluación de la sintomatología climatérica*

Los autores han optado por utilizar la Escala de Greene (Tabla 2) para evaluar la sintomatología climatérica. Esta escala, además de su simplicidad, permite evaluar la respuesta terapéutica que se obtiene en los controles posteriores.

### *b. Evaluación del riesgo cardiovascular*

La principal causa de muerte en mujeres es la enfermedad cardiovascular. Por lo tanto todo médico que evalúa climatéricas debe estudiar los riesgos particulares que tiene cada paciente e iniciar el tratamiento de primera línea. Una evaluación del riesgo cardiovascular se puede hacer con la escala de Framingham, instrumento que ha sido calibrado también en España y que puede estimar el riesgo coronario a diez años, considerando sexo, edad, colesterol total, HDL, presión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo107.

Dentro de los principales factores de riesgo cardiovascular figuran:

1. Hipertensión arterial. Existe una relación directa entre hipertensión arterial y riesgo cardiovascular; así, pues, en personas de 40 a 70 años de edad el riesgo comienza con 115/75 mm de Hg y se incrementa al doble con cada aumento de 20 mm. en la presión sistólica y 10 mm. Hg en la diastólica108. El séptimo reporte del Joint Nacional Committee considera prehipertensos a los individuos con presión arterial sistólica de 120-139 mm. de Hg y diastólica de 80-89; son hipertensos aquellos con presiones superiores a 140/90109. Una vez hecho el diagnóstico, el objetivo del tratamiento a corto plazo es mantener una presión arterial en cifras inferiores a 140/90 mmHg, pero el objetivo verdaderamente importante es reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal. El tratamiento en prehipertensos consiste en lograr cambios en el estilo de vida: disminución de peso, ejercicio físico, dieta baja en sal y consumo moderado de alcohol. En pacientes hipertensos es necesario además un tratamiento farmacológico. Están indicados como fármacos de primera línea los diuréticos tipo tiazidas, ya sea como monoterapia inicial o asociados; la mayoría de las pacientes requieren dos o tres fármacos, usualmente se agrega enalapril, atenolol o nitrendipino. La tabla 3 proporciona una lista de los fármacos antihipertensivos más empleados.

2. Dislipidemia. En la Tabla 4 se señala la clasificación ATP III para los niveles lipídicos. La elevación de los niveles de co-

**Tabla 2.** Escala de Greene

Por favor marque con un número la intensidad con la cual la paciente siente actualmente las siguientes molestias (0 = nada, 1= un poco, 2 = bastante, 3 = intensamente)

| | Fecha | Fecha | Fecha | Fecha | Fecha |
|---|---|---|---|---|---|
| Síntomas | | | | | |
| ¿Siente palpitaciones cardiacas? | | | | | |
| ¿Está más nerviosa o tensa? | | | | | |
| ¿Tiene dificultad para dormir? | | | | | |
| ¿Está nerviosa o asustadiza? | | | | | |
| ¿Tiene ataques de pánico? | | | | | |
| ¿Problemas de concentración mental? | | | | | |
| ¿Cansancio o falta de energía? | | | | | |
| ¿Pérdida de interés en mayoría de las cosas? | | | | | |
| ¿Se siente triste o deprimida? | | | | | |
| ¿Está más llorona? | | | | | |
| ¿Está con peor genio que lo habitual? | | | | | |
| ¿Siente vértigos o mareos? | | | | | |
| ¿Opresión en alguna parte del cuerpo? | | | | | |
| ¿Tiene hormigueo o adormecimiento? | | | | | |
| ¿Tiene dolor de cabeza? | | | | | |
| ¿Dolores musculares o articulares? | | | | | |
| ¿Pérdida de sensibilidad en manos o pies? | | | | | |
| ¿Tiene dificultad para respirar? | | | | | |
| ¿Tiene bochornos? | | | | | |
| ¿Tiene sudores nocturnos? | | | | | |
| ¿Tiene pérdida de interés en el sexo? | | | | | |

Preguntas 1-6 = ansiedad; 7-11= depresión; 12-18 = somático; 19-20 = vasomotor; 21 = sexualidad.

lesterol, particularmente de la lipoproteína de baja densidad LDLC, así como un bajo nivel de HDL-C, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria110. Algunos datos indican que los niveles altos de triglicéridos por sí solos son un factor de riesgo, independiente de los niveles de HDL-C. El tercer reporte del panel de expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Sérico Elevado en Adultos (ATP III) recomienda como primer paso realizar un tamizaje en todo adulto mayor de 20 años que incluya colesterol total, luego de un ayuno de 9 a 12 horas, LDL, HDL y triglicéridos. Si los valores son normales se deberá repetir cada cinco años111.

En toda paciente con dislipidemia se deberá descartar enfermedades que alteren el perfil lipídico como son la diabetes mellitus y el hipotiroidismo. Luego se indica tratamiento cuyo objetivo principal es bajar los niveles de LDL. La Tabla 5 señala las indicaciones y metas terapéuticas sugeridas por las guías del ATP III. Recomiendan primeramente cambios en el estilo de vida que incluyan una dieta hipocalórica que logre una reducción de 10% del peso y que sea baja en grasas saturadas y colesterol; esto puede reducir los niveles de colesterol en 10 a 15%. Se sugiere aumentar la actividad física, ya que treinta minutos al día de ejercicio reducen los niveles de LDL-C en 9.3% después de seis meses. En relación con los tratamientos farmacológicos, el tratamiento de primera línea son las estatinas; una de las más usadas es la atorvatastina que se indica en dosis entre 10 y 80 mg/día. Otras opciones de tratamiento son los fibratos (gemfibrozilo, 300 a 900 mg/día) que han sido usados en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia, el ácido nicotínico para el tratamiento de hipertrigliceridemia y del HDL bajo; y las resinas o secuestrantes de ácidos biliares, que han demostrado reducción de LDL-C en 18% y de triglicéridos en 25%.

**3. Obesidad y sobrepeso.** En 1998 el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos definió el sobrepeso como un índice de masa corporal [IMC: peso(kg)/talla2 (m)] de 25-29.9 Kg/m2 y la obesidad como un IMC =30 kg/m2112. Estas guías establecieron también que aquellos individuos mayores de 18 años con un IMC = 25 Kg/m2 tienen más riesgo para comorbilidades secundarias como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentando en todo el mundo; el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. estima que más del 50% de americanos tienen sobrepeso u obesidad, 20% son obesos, muriendo 300.000 personas anualmente como consecuencia de la obesidad. El objetivo inicial

Tabla 3. Fármacos antihipertensivos.

| Clase | Presentación | Nombre (en Chile) | Dosis |
|---|---|---|---|
| Diuréticos Tiazida | Hidroclorotiazida 50mg | Hidroclorociazida | 1 tableta/día |
| | Clortalidona 50mg | Higroton | 1 tableta/día |
| | Hidroclorotiazida + Triamterene | | 1 tableta/día |
| Beta bloqueantes | Atenolol 50,100mg | Tenormin | 1 tableta/día |
| | Propanolol 40mg | Inderal | 1 tableta/día |
| | Amlodipino 5,10mg | Noloten | 1 tableta/día |
| Bloqueador de canales calcio | Verapamilo 80mg, 240mg | Amlor<br>Norvasc<br>Librapamil<br>Isoptín<br>Verapamilo | 1 tableta/día |
| | Nifedipina 20, 30, 60 mg | Adalat oros | Variable |
| | Nitrendipino 20 mg | Baypresol | ½ a 2 tab/día |
| | Diltiazen 120mg | Corazen<br>Cirilen | cápsula/día |
| Inhibidores de ECA | Captopril 25 mg | Capoten<br>Captopril<br>Librapril | 1 tab/12horas |
| | Enalapril 5, 10, 20 mg | Enalten<br>Clioten<br>Lotrial | 1 tableta/día |
| Asociaciones | Enalapril+hidroclorotiazida | Enalten D | 1 tableta/día |

del tratamiento es la reducción del 10% del peso basal durante los seis primeros meses de terapia. Se indicará una dieta de 1200 a 1500 kcal/día, con 30% de las grasas y disminución de carbohidratos. El ejercicio debe iniciarse lentamente e incrementarse gradualmente; la paciente puede comenzar caminando 30 minutos tres días a la semana y luego 45 minutos cinco días a la semana. Con este régimen perderá 100 a 200 calorías por día. Después, es necesario continuar indefinidamente con un programa para mantener el peso, consistente en dieta, actividad física y cambios en el estilo de vida. Si fracasan estas medidas, puede considerarse el uso de algunos fármacos. La sibutramina, utilizada en dosis de 10 a 15 mg/día, actúa inhibiendo la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina en el SNC. El incremento en la norepinefrina y serotonina produce saciedad, lo que determina una disminución en la ingesta calórica. Los estudios han demostrado que la sibutramina muestra una reducción significativa de peso después de seis meses de tratamiento y esta disminución puede mantenerse por más de un año. Pacientes tratados con sibutramina pueden tener aumento en la presión arterial, boca seca, anorexia, insomnio y constipación. El orlistat inactiva las lipasas, lo que disminuye la absorción intestinal de grasas con la consiguiente reducción de la ingesta calórica y pérdida de peso; lo negativo es la eliminación de grasa por vía rectal. Finalmente, en pacientes con obesidad severa, IMC=40, o en pacientes con IMC=35 y comorbilidades otra opción terapéutica es la cirugía gastrointestinal (restricción gástrica, banda gástrica vertical o bypass gástrico en Y de Roux); una intervención reservada para pacientes que aceptan los riesgos quirúrgicos, la cual deberá acompañarse además de dieta, actividad física y cambios de conducta alimenticia antes y después de la cirugía.

**4. Síndrome metabólico.** La Federación Internacional de Diabetes ha logrado un Consenso Mundial para definir este síndrome113. El diagnóstico se hace en toda mujer que tenga obesidadcentral, definida como circunferencia abdominal mayor de 80 cm y por lo menos dos de los siguientes cuatro parámetros: 1. Triglicéridos =150 mg/dL o tratamiento específico; 2. HDL<50 mg/dL o tratamiento de dislipidemia; 3. presión arterial sistólica =130 o diastólica = 85 mm Hg o tratamiento de hipertensión; y 4. Glicemia =100 mg/dL o tratamiento de diabetes II. Una de cada tres mujeres de origen hispánico en EE.UU. presenta el síndrome metabólico. Su diagnóstico implica un aumento de 3.5 veces del riesgo cardiovascular, de cinco veces el de diabetes mellitus y 2.4 la mortalidad general. El tratamiento consiste básicamente en mejorar el estilo de vida, aumentando la actividad física a por lo menos cuatro veces a la semana durante 30 minutos y reducir la ingesta calórica, de hidratos de carbono y de grasas saturadas; en caso de resistencia a insulina (HOMA mayor de 2.5) se puede asociar metformina de liberación lenta 1000 mg/ día. Igualmente, deben tratarse los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos. Estudios recientes han mostrado que las

modificaciones en la dieta y la actividad física regular pueden ayudar a prevenir la diabetes mellitus. Hay que insistir en la necesidad de mejorar el estilo de vida, combatiendo las dietas inadecuadas, el sedentarismo y el cigarrillo. En resumen, el climaterio es una excelente oportunidad para la aplicación concreta de medicina preventiva.

### *c. Evaluación del riesgo de osteoporosis*

La primera y más importante evaluación para ponderar el riesgo de osteoporosis y fracturas son los antecedentes de la historia clínica. Los factores de riesgo de baja masa ósea (Tabla 6) son los principales elementos clínicos que debiéramos considerar; entre ellos, quisiéramos enfatizar la importancia del bajo peso, del antecedente personal o familiar de fracturas osteoporóticas y del uso de corticoides previos. La evaluación de costos/ beneficios no justifica el solicitar densitometría ósea a todas las mujeres climatéricas, pero si la paciente o el sistema de salud disponen de los medios económicos, creemos que es mejor solicitar densitometría a todas las que nos consultan, ya que no existen instrumentos clínicos que nos permita descartar con certeza absoluta la presencia de baja masa ósea. Si los medios están restringidos, solicitaremos densitometría solamente a las que tengan mayores riesgos. Insistimos en la necesidad de ingerir a lo menos 1200 mg de calcio al día y realizar actividad física en forma regular, especialmente ejercicios de resistencia y de alto impacto. Si la masa ósea es deficitaria, existen antecedentes de fractura previa o uso prolongado de corticoides, indicamos algún antireabsortivo como el alendronato, 70 mg/semanal; residronato 35 mg/semanal; ibandronato 150 mg/mensual o inyectable trimestral y ácido zoledrónico una vez al año y 500 mg de calcio con al menos 400 UI de vitamina D asociada114, 115.

### *d. Evaluación del riesgo de cáncer de mama*

Aunque el WHI de estrógenos solos sindicó a la medroxiprogesterona como el principal sospechoso del leve incremento de riesgo de cáncer de mama observado en las usuarias de terapia de reemplazo hormonal combinada, la evaluación del riesgo debe hacerse a toda mujer independiente de que utilice o no hormonas para el síndrome climatérico. La mamografía nos permite no sólo descartar la presencia de alguna lesión sospechosa sino que también el aumento de la densidad mamográfica nos sugiere mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando se utilizan terapias combinadas continuas con medroxiprogesterona o noretisterona116. Los factores de riesgo: edad, antecedentes familiares de cáncer de mama,edad del primer parto, duración del período reproductivo, etc., los podemos evaluar computacionalmente con el Modelo de Gail117; este programa nos permite predecir el riesgo de tener cáncer de mama en los próximos cinco años de acuerdo a datos epidemiológicos norteamericanos; una probabilidad superior a 1.6% se ha considerado en algunos estudios como la cifra sobre la cual hay que tomar medidas preventivas.

### *e. Terapia hormonal*

**1. Indicaciones de la TH.** La terapia hormonal debemos considerarla hoy, dentro de una serie de intervenciones terapéuticas que puede requerir la mujer de edad media, como un arma más para mejorar su calidad de vida. El tratamiento de los síntomas moderados a severos de la menopausia (por ej., síntomas vasomotores, insomnio, adinamia, etc.) continúa siendo la principal indicación para su uso. No hay indicaciones de la TH para la prevención de enfermedades crónicas ni están claras las ventajas de las hormonas sobre otras terapias ya probadas como el alendronato o la atorvastatina118. Los estrógenos locales son una buena alternativa para tratar la atrofia genitourinaria que se observa en las mujeres posmenopáusicas.

**2. Estrógenos.** El estudio WHI reveló que el estrógeno conjugado oral aumentaba el riesgo cardiovascular, lo que se ha relacionado con cambios en los niveles de factores de coagulación que inducen un mayor riesgo trombótico; y, con un incremento del estado inflamatorio vascular reflejado en el aumento de la PCR, un potente marcador de riesgo coronario. La estrategia para evitar estos efectos cardiovasculares negativos ha sido bajar las dosis de estrógenos orales o administrarlos por vía transdérmica. Terapias que contienen 1 mg de estradiol y 0.5 mg de noretisterona pueden evitar la elevación de la PCR y provocar menos trastornos de coagulación que las dosisconvencionales de TH; este tipo de preparación es pueden ser más confiables para mujeres con elevado riesgo cardiovascular como son las diabéticas o las hipertensas119. El estradiol transdérmico tampoco modifica significativamente la coagulación ni cambia los niveles plasmáticos de PCR120. Este mejor perfil hemostático se refleja en un nulo aumento de fenómenos tromboembólicos que se observa en las usuarias de TH transdérmica, incluso en las portadoras de trombofilia121.

**3. Progestinas.** El estudio WHI orientó las sospechas del incremento de cáncer de mama hacia la medroxiprogesterona. Los estudios europeos104- 106 en cambio han sugerido que la progesterona micronizada, y otras progestinas distintas a la medroxiprogesterona, no implicarían mayor riesgo oncogénico en mama. Por lo tanto, la forma de eludir el riesgo mamario descrito en el WHI es indicar progestinas distintas a la medroxiprogesterona usadas en ese estudio.

**4.Tibolona.** Es un esteroide sintético que ya se ha usado por más de una década para el tratamiento de los síntomas climatéricos122. Además de aliviar los bochornos, la tibolona tiene un buen efecto en el ánimo, la atrofia genitourinaria y la sexualidad. No estimula endometrio, evitando los sangrados vaginales, ni aumenta la densidad mamaria. Hay que vigilar los niveles de HDL ya que en algunas mujeres provoca un fuerte descenso de esta lipoproteína. El estudio Liberate que no demostró que la tibolona fuera superior al placebo en la recidiva de cáncer de mama y fue suspendido podría mostrar en un futuro lejano si su uso es factible en las mujeres con cáncer

de mama. Por otra parte, el estudio LIFT fue suspendido por un aumento en la actividad tromboembólica y aumento de ACV en pacientes en tibolona frente a placebo cuando se estudiaba el riesgo de fractura125.

5. Moduladores selectivos del receptor estrogénico. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) son fármacos no esteroidales que se unen con una afinidad elevada a los receptores de los estrógenos y favorecen sus efectos positivos en diferentes tejidos. El más usado, el raloxifeno, mostró en el ensayo clínico "Raloxifene Use for the Heart" (RUTH) que en mujeres con enfermedad coronaria documentada o con un riesgo elevado de acontecimientos coronarios mayores, no aumenta los eventos coronarios y/o cerebrovasculares, pero reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo en 44% y de fractura en 35%. Dentro de los efectos adversos está el aumento del riesgo de tromboembolismo venoso123. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico no son apropiados para tratar los síntomas menopáusicos ya que inducen bochornos en sus usuarias.

Sin embargo, en un estudio multicéntrico, diseñado específicamente para determinar fogajes, con dosis escalonadas de raloxifeno, se mostró que no había un incremento de los fogajes126.

**6. Fitoestrógenos.** Después de la publicación del estudio WHI el uso de fitoestrógenos se popularizó en todo el mundo. Sin embargo, no hay estudios que muestren claramente que sus efectos sobre los síntomas climatéricos sean superiores al de los placebos. Menos aún hay datos para propugnar su uso en la prevención de las enfermedades crónicas. Sus efectos adversos no son conocidos124. Por lo tanto, hasta que no haya más evidencias, no es prudente su uso en mujeres climatéricas.

## Conclusiones

El climaterio deteriora la calidad de vida e incrementa el riesgo de presentar enfermedades crónicas como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Al enfrentar clínicamente a una paciente climatérica debemos abordarla con una visión holística y usar para ello instrumentos específicos como la Escala de Greene. La principal causa de muerte en la mujer es la enfermedad cardiovascular, por lo tanto debemos dar una especial relevancia a la evaluación de los factores de riesgo involucrados y considerar a la menopausia como una oportunidad de prevención de enfermedades crónicas. Igualmente, los factores de riesgo de baja masa ósea y de fractura nos orientarán en la necesidad de solicitar densitometría ósea.

Por otra parte, el riesgo de cáncer de mama lo estimaremos de acuerdo a la presencia de factores de riesgo específicos, pudiendo para ello utilizar el Modelo de Gail; y, a la presencia de mayor densidad mamográfica, un conocido predictor de riesgo. Hormonas, antirresortivos óseos, hipolipemiantes, antihipertensivos, antidepresivos, etc. son parte del arsenal terapéutico que el médico puede utilizar para tratar y/o prevenir los efectos del climaterio en la mujer. Los efectos negativos que se han atribuido a la terapia hormonal se relacionan con el uso de estrógenos por vía oral y con la medroxiprogesterona; la investigación actual sugiere que estos efectos se pueden atenuar con el uso de la vía transdérmica para administrar los estrógenos y con el uso de progesterona micronizada o de progestinas "no medroxiprogesterona". Finalmente, el médico no debe dejar de incentivar estilos de vida saludable, sugiriendo dietas, aumento de la actividad física y abandono de hábitos nocivos como el tabaco y/o el alcohol.

## Referencias


86. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on healthrelated quality of life. N Engl J Med 2003; 348: 1839-1854.
87. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651- 2662.
88. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2663-2672.
89. 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: 1701-1712.
90. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, Sarra S. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. Menopause 2004; 11: 57-61.
91. Majumdar SR, Almasi EA, Stafford RS. Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative. JAMA 2004; 292: 1983- 1988.
92. Barber CA, Margolis K, Luepker RV, Arnett DK. The impact

of the Women's Health Initiative on discontinuation of postmenopausal hormone therapy: the Minnesota Heart Survey (2000-2002). J Womens Health (Larchmt) 2004; 13: 975-985.

93. Leung KY, Ling M, Tang GW. Use of hormone replacement therapy in the Hong Kong public health sector after the Women's Health Initiative trial. Maturitas. 2005; 52: 277-285.

94. Clanget C, Hinke V, Lange S, Fricke R, Botko R, Pfeilschifter J. Patterns of hormone replacement therapy in a population-based cohort of postmenopausal German women. Changes after HERS II and WHI. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 529-533.

95. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, Lam CW, Lau EW, Ng MH, Chin , Lee DT. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. Maturitas 2003; 44: 207-214.

96. Olson MB, Merz CNB, Shaw LJ, Mankad S, Reis SE, Pohost GM, et al, for the WISE Study Group. Hormone replacement, race, and psychological health in women: A report from the NHLBI-sponsored WISE Study. J Women's Health 2004; 13: 325-332.

97. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, Vardy MD, Cruz JD, Nieves W, Zion M, Lindsay R. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. Thromb Res 2005; 116: 1- 13.

98. Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, Tangelder GJ, Heemskerk JM, Reneman RS, Slaaf DW. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. Microcirculation 2005; 12: 287-300.

99. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2006; 8: 84-89.

100. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-534.

101. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. Circulation 2001; 104: 2826-2831.

102. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Yoshikawa J. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 1594-1599.

103. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. JAMA 2002; 288: 980-987.

104. Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. Maturitas 2003; 46 (Suppl 1): S55-S58.

105. de Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttenn F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. Climacteric 2002; 5: 332-340.

106. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer 2005; 114: 448-454.

107. Marruga J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 253-261.

108 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet 2002; 360: 1903-1913.

109. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.

110. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S. Kannel WB. Incidence of coronary heart y levels: The Framingham Study. JAMA 1986; 256: 2835-2838.

111. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA 2001; 285: 2486- 2497.

112. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the

Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication No. 98-4083. September 1998.

113. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, 2005. http: //www. idf.org/webdata/docs/metac_ syndrome- _def.pdf (accedido Enero 2007).

114. National Institutes of Health, USA. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000; 17: 1-45.

115. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14: 2-12.

116. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 30-37.

117. National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool. http: //bcra.nci.nih.gov/brc/ q1.htm; accedido 12/01/2007

118. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003; 10: 497-506.

119. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, Greer IA, Rumley A, Petrie JR, Lowe GD, Paterson K, Sattar N. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk?. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59: 682-689.

120. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. Menopause 2006; 13: 643-650.

121. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation 2005; 112: 3495-3500.

122. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas 2005; 51: 21-28.

123. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al., for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH)Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125-137.

124. Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, Atkins S, Cross H, Manios Y, Wolk A, Steiner C, Branca F. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. Proc Nutr Soc 2006; 65: 76-92.

125. Organon. Comunicado acerca del LIBERATE (Livial intervention Following breast Cancer). Actualidad Inmediata. Rev Col Menop 2007; 2: 167-169.

126. Palacios S, Farias ML, Gómez G, et al. Raloxifene is not associated with biologically relevant changes in hot flushes in postmenopausal women for whom therapy is appropriate. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 121-131.