**ARTÍCULO ORIGINAL**

# Terapia hormonal en casos especiales. Terapia hormonal oral y no oral en el síndrome metabólico

Recibido para publicación: enero 12 de 2011. Revisado y aceptado: febrero 11 de 2011

FABIO SÁNCHEZ ESCOBAR*


## RESUMEN

Como consecuencia de las investigaciones del WHI en pacientes en menopausia sometidas a terapia hormonal y sus efectos deletéreos que la investigación informó, ha habido mucha controversia en donde las opiniones médicas en pro y en contra de la terapia hormonal han olvidado en muchas oportunidades las condiciones y necesidades de la paciente y se ha llegado al consenso de la necesidad de que estas pacientes sean adecuadamente estudiadas y se evalúen los factores de riesgo antes de ser sometidas a terapia hormonal estrogénica. En el presente artículo se hace una revisión de la terapia hormonal oral o transdérmica en pacientes con síndrome metabólico y se propone un esquema de la necesidad de tomar determinaciones individuales de acuerdo con las condiciones de cada uno de los componentes del síndrome y las vías de administración del medicamento


**Palabras clave**. Síndrome metabólico, terapia hormonal estrogénica, terapia transdérmica, terapia oral, progestágenos, tibolona, fitoestrógenos.


## SUMMARY

Following the WHI research on menopause in patients undergoing hormone therapy and its deleterious effects that the research reported, there has been much controversy over where the medical opinions for and against of hormone therapy have been forgotten in many occasions the conditions and needs of the patient and has reached consensus on the need for these patients are properly studied and evaluated the risk factors before undergoing estrogen hormone therapy. In this article we review the oral or transdermal hormonal therapy in patients with metabolic syndrome and propose an outline of the need to make individual determinations based on the conditions of each of the components of the syndrome and ways of administrationof medicine.


**Key words.** Metabolic syndrome, estrogen therapy hormone, therapy transdermal, oral, progestin therapy, phytoestrogens, tibolone.

En Estados Unidos más del 60% de los adultos son obesos o con sobrepeso[1].

La prevalencia de obesidad en los últimos 30 años pasó del 15% al 30%. De las mujeres obesas, el 46.5% tienen síndrome metabólico[2]. Siendo el síndrome metabólico una de las mayores complicaciones del sobrepeso, es necesario hacer campañas para su prevención a nivel mundial[1].

Ha habido múltiples definiciones del síndrome metabólico (SM); la más reciente es la definición de la OMS en 1998, la cual tiene como principio básico la glicemia anormal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o

* Ginecólogo- Endocrinólogo

diabetes más dos de los siguientes parámetros: presión arterial mayor de 130/85, obesidad central medida por relación cintura-cadera o IMC, triglicéridos mayor de 150 mg/L y HDL menor = 39 mg d/L en mujeres y micro albuminuria. De los más recientes publicados son el ATP III en el 2001 y el IDF en el 2004, para el ATP III, el SM es el resultado de la conjugación de 3 o más de los 5 factores descritos: 2 clínicos (obesidad abdominal e hipertensión arterial) y 3 bioquímicos (niveles de triglicéridos y glicemia en ayunas elevados, c-HDL bajo), en tanto para el IDF tiene como requisito esencial tener un perímetro abdominal mayor de 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres para la población hispana, dimensión que es diferente para otras poblaciones y más de 2 de los 4 factores restantes. Otros autores definen el síndrome como un "cluster" o una constelación de factores de riesgo o de anormalidades cardio-metabólicas[3-4].

La prevalencia de esta entidad es variable de acuerdo a las diferentes clasificaciones, géneros y edades; para el NHANES III 1988-94 en 8814 personas encuestadas en Estados Unidos es del 23.1% y del 23.5% para las mujeres. La prevalencia se incrementa con la edad, es así como según el ATP III en las 4.549 mujeres es del 23.5%, en niñas adolescentes del 2.1%, 6.7% entre los 20 a 29 años, asciende a 43.5% en personas entre 60 a 69 años y 42.0% entre 70 o más años[4].

En el estudio (NHANES III) 2003–2004 en 3.423 adultos entre 20-79 años, con los criterios del SM según NCEP, la prevalencia fue de 34%, sin diferencias importantes por sexo pero si con relación a la edad es así como la prevalencia en personas entre 20 a 29 años fue de 16%, en mayores de 40-59 fue 3 veces más y las mayores de 60 años es 3 veces: OR= 3.20; 95% CI: 2.32-4.43), con relación a las menores de 40 años. Con relación al peso las mujeres obesas tuvieron 17 veces más riesgo de SM que las mujeres de peso normal (RR= 17.14; 95% CI: 12.54-23.44)[5].

Al comparar las 2 últimas clasificaciones con respecto a la prevalencia en edad, en 3601 hombres y mujeres mayores de 20 años entre 1999 y 2002 se aprecia para la población total según ATP III de 34.5 ± 0.9% y según la IDF 39.0 ± 1.1% y para el grupo de en 1.776 mujeres según ATP III es de 35.4 ± 1.25 y según IDF 38.1±1.2%. En 316 mujeres entre 40 a 59 años el porcentaje se incrementó a 42.8 ± 2.9% según ATP III y 50.7±3.4 según IDF, lo que se puede apreciar una mayor prevalencia en las pacientes con respecto a IDF[6].

Cada vez se tienen mayores publicaciones con relación al SM en la mujer, es así como según la clasificación del estudio Framingham Offspring Study en 3.224 personas de 30 a 79 años, la prevalencia de SM es de 26.7% en la población total y 21.4% en 1.721 mujeres según el ATP III[7].

Esta diferencia entre las dos clasificaciones se conserva, es así como según ATP III en mujeres entre los 40-49 años es de un 37.0 ± 3,4 y entre 50-59 años 47.4 ± 3,6, porcentaje que se incrementa un 8% cuando se clasifica según IDF[6].

En Latinoamérica según en 11.502 participantes entre septiembre del 2003 a agosto del 2005, en el estudio CARMELA el SM fue más prevalente en mujeres que en hombres 22% vs. 20%, respectivamente y en mujeres mayores la prevalencia osciló en un rango entre 25% a 49%[8].

En el estudio Latinoamericano de REDLINC en 3.965 mujeres en menopausia entre 40-44 años el SM es del 28.1% y entre los 45-64 años del 42.9%, en este mismo orden de ideas Gómez G., en 2005 informa un 31% en 300 mujeres en menopausia y Sánchez F., un 20.8% en mujeres entre 40-64 años, porcentaje que se incrementó al 26.1% en mayores de 65 años[9-11].

Hasta ahora pocas publicaciones se han realizado según la clasificación del IDF, en nuestro medio, Sánchez F. pudo apreciar como el porcentaje se incrementa según IDF en un 6% en personas mayores (ATP III 20.8% vs. IDF 26%)[11].

Todos estos estudios de prevalencia confirman el riesgo que tienen las personas mayores de padecer un síndrome metabólico con todos los riesgos que él genera, por lo cual es importante orientar la práctica médica en los programas de prevención de este síndrome y en el manejo adecuado del mismo.

## Descripción del problema

Datos de la literatura demuestran que la morbilidad y mortalidad son más altas en

pacientes con SM que las que no lo presentan, especialmente en adultos de mediana edad. Mottillo S. publicó una revisión sistemática y meta análisis con el fin de evaluar la relación entre riesgo cardiovascular y síndrome metabólico con respecto a las dos últimas definiciones ATP III e IDF. Seleccionaron 87 estudios prospectivos y observacionales con 951.083 pacientes: 172.548 hombres, 164.768 mujeres, y 172.367 pacientes no diabéticos de las bases de datos publicados en Cochrane Library, EMBASE, y Medline databases desde el 2001 hasta junio del 2009, en donde se pudo apreciar la existencia de asociación entre SM y riesgo de enfermedad cardiovascular.

La mortalidad por todas las causas es 6 veces mayor en las pacientes con SM que la población general 12% vs 2.2%, riesgo que es mayor en mujeres RR 1.86 (1.37-2.52) vs hombres 1.42 (1.16-1.74)[12], en tanto la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con SM es el doble con respeto a la población general en 951.083 pacientes, RR 2,4 (1.87-3.08)[12]. Y con relación al sexo su comportamiento es más grave en mujeres que en hombres, el RR de mortalidad en hombres es de 1,94 vs. 2.55 en mujeres[12]. Porcentaje que también se incrementa en pacientes con diabetes tipo II. Dekker J. también describe un riesgo de morbilidad cardiovascular no fatal en mujeres europeas de 2 veces RR 2.05 (1.29-3.26)[13].

Mcneill A.M. evalúo el riesgo de enfermedad cardiovascular correspondiente a cada uno de los componentes del síndrome metabólico, apreciándose como los mayores riesgos significativos eran para la hipertensión y el HDL bajo, en donde la hipertensión arterial es el mayor riesgo en mujeres RR 2.89 (2.18-0.80) que en hombres 1.55 (1.32-1.83). El HDL bajo el RR es 1.70 (1.30-2.22); triglicéridos elevados 1,05 (0.84-1.50); perímetro abdominal 1.05(0.79-1.39) e hiperglicemia 0.99 (0.60-1.42). Resultados que en conjunto son de mayor riesgo que el síndrome como tal[14]. El RR del síndrome es de solo 2.35 (2.02-2.73) mucho menor que la suma de los demás componentes lo que confirma que el SM es solo un cluster o una pléyade de factores de riesgo[12].

El SM, representa un riesgo de mortalidad es muy alto en mujeres para enfermedad cardio y cerebro vascular por todas las causas, RR 1.27 (0.90 a 1.78), mortalidad por enfermedad coronaria 1.82 (1.38-2.38) según ATP III, riesgo que es más grave si se clasifica por los parámetros de la OMS en donde mortalidad por todas causas es 1.37 (1.09 -1.74) y mortalidad por enfermedad coronaria de 2.60 (1.55 a 4.38)[6].

Los mecanismos que explican el mayor riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico en mujeres con respecto a hombres no son claros; sin embargo varias teorías han sido postuladas.

1. La obesidad central suele ser mayor en mujeres postmenopáusicas que en hombres de su edad.
2. El perfil de colesterol es diferente. En la post-menopausia el HDL colesterol disminuye y el LDL colesterol se aumenta en partículas pequeñas convirtiéndose en más densas y por lo tanto más aterogénicas.
3. Hay evidencias de que los triglicéridos elevados en mujeres están más asociados a ECV que en el hombre. Se demostró en un meta-análisis que el aumento de triglicéridos de 18 mg/dL se asocia a aumento del 76% de riesgo cardiovascular en las mujeres en comparación con un 32% de riesgo en hombres.
4. Hay factores únicos de riesgo para las mujeres como es el síndrome de ovario poliquístico, el uso de anticonceptivos orales y la diabetes gestacional, además de la menopausia que pueden ser responsables de una asociación más fuerte entre el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular[15].

## Terapia hormonal. Mecanismo de acción

Durante la menopausia ocurre una serie de cambios importantes sobre el metabolismo de los lípidos y a nivel del endotelio vascular que facilita la aterogénesis lo que se agrava con la presencia del síndrome metabólico. La terapia hormonal puede tener efectos benéficos o perjudiciales en función de los factores de riesgo que presente la paciente, edad, años desde la menopausia, estado de salud del sistema vascular y metabólico, naturaleza de los compuestos hormonales, dosis y vías de administración oral,

transdérmica o vaginal, como también del progestágeno asociado, efectos que se siguen investigando.

La administración de la terapia oral (TE oral) presenta incremento del metabolismo a nivel hepático, hay mayor relación estrona/estradiol en el torrente sanguíneo como resultado de la mayor conversión de una gran parte del estradiol ingerido a estrona y sus conjugados, la cual es una hormona que tiene menos actividad estrogénica que el estradiol.

La terapia oral puede tener efectos metabólicos benéficos tales como, aumentar los niveles de HDL-C, la síntesis de proteínas hepáticas como las globulinas transportadoras SHBG responsable de la regulación los andrógenos libres, globulina unida a la tiroxina (TBG) y la globulina unida al cortisol (CBG), aumenta la producción apolipoproteína A1 (apoA1), mejora la tolerancia a los hidratos de carbono e inhibe la lipasa hepática[15].

Pero a la vez produce efectos indeseables tales como aumento de los factores de coagulación, producción excesiva del sustrato renina, aunque disminuye los niveles circulantes de LDL-C, modifica el tamaño de las partículas a más pequeñas de LDL-C, las cuales son más aterogénicas e incrementan la concentración de triglicéridos generando mayor riesgo de pancreatitis y cálculos en vesícula.

Comparando las nuevas evidencias entre los efectos de la terapia oral vs las transdérmica con respeto a riesgos beneficios en mujeres sanas, Moderna describe los efectos benéficos de la terapia transdérmica con respecto a la disminución de la síntesis de sustancias trombogénicas y su efecto benéfico sobre los triglicéridos[16].

Salpeter en un meta análisis de 107 publicaciones entre abril de 1966 a octubre de 2004 en las bases de datos de investigaciones controladas y randomizadas en pacientes menopáusicas no diabéticas con síndrome metabólico y terapia hormonal oral vs. terapia transdérmica por más de 8 semanas de seguimiento y con el interés de evaluar los efectos metabólicos, inflamatorios y trombóticos, y evaluar los efectos de estos medicamentos en pacientes diabéticos pudo apreciar con la terapia oral disminución de la presión arterial y la grasa abdominal y mejoría en la disminución de la glucosa, resistencia a la insulina, fibrinógeno, lipoproteína(a), PAI, LDL y efectos indeseables como incremento de la proteína C (PCR) y disminución de la proteína S, efectos que no se ven con la terapia transdérmica[15].

En un estudio multicéntrico en Francia (ESTHER Study) entre 1999 y 2005, en mujeres posmenopáusicas de 45 a 70 años de edad, y con historia de un primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) idiopático se seleccionaron un total de 259 casos y 603 controles. Después de ajustar por factores confusión, el OR de las pacientes con terapia oral para TEV fue de 4.2 (CI 95% 1.5-11.6) y las usuarias de transdérmicos OR de 0,9 (CI 95% 0.4-2.1), además al comparar entre terapia oral y transdérmica fue 4 veces mayor el riesgo para la terapia oral. El uso de progesterona micronizada el OR 0.7 (CI 95%, 0.3-1.9) y para los derivados didrogesterona medrogestona, acetato clormadinona, acetato ciproterona, o acetato medroxiprogesterona el OR es 0.9; (CI 95%, 0.4-2.3) en tanto para los nor pregnanos el OR fue de 3.9; (CI 95%, 1.5-10.0), o sea 4 veces mayor riesgo de TEV con relación a la progesterona.

En conclusión: los estrógenos orales y los no pregnanos se asocian a mayor riesgo de TEV, en tanto la terapia transdérmica y la progesterona micronizada han demostrado en numerosos estudios, tener menos riesgos dado los pocos efectos sobre las proteínas hepáticas, no modifica las globulinas transportadoras SHBG, TBG Y CBG, los factores de coagulación: fibrinógeno, antitrombina III, fibrinopéptido, factor VII, factor de von Willebrand, fragmentos de protrombina 1 y 2 y proteína C reactiva (PCR)[17].

## Otras terapias

### *Tibolona (T) y microdosis de estrógenos conjugados (THL)*

Koh K.K. en 41 mujeres postmenopáusicas sanas con un promedio de edad de 59.4+1,0 años, tratadas con micro dosis de 0.3 mg de estrógenos conjugados equinos y 100 mg de progesterona micronizada (THL) vs tibolona (T) 2.5 mg diariamente durante 2 meses con 2

meses de descanso, apreció como la tibolona reduce los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, la relación triglicéridos/HDL excepto la relación colesterol total/HDL. Ambos medicamentos no modifican la PCR ultrasensible. La THL reduce la antitrombina III comparada con la T que no produce cambios. La T incrementa los fragmentos de protrombina 1 y 2 y la THL no produce cambios. La T reduce el PAI-1 y la THL no produce cambios. La THL y La T sobre el PAI-1 y los fragmentos de protrombina 1 fueron significativamente diferentes. La THL y la T mejoran el flujo de la arteria braquial en una magnitud semejante.

No hay estudios con estos dos medicamentos en el manejo del síndrome metabólico[18-20].

En el estudio LIFT, efectuado en 4.538 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis o evidencia radiológica de fracturas de cadera quienes se trataron con tibolona a la dosis diaria de 1.25 mg comparadas con placebo durante un promedio de 34 meses. La investigación se suspendió prematuramente por el aumento de mayor riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores con osteoporosis con un RR 2.19; (95% CI, 1.14 a 4.23). No hubo diferencias significativas con el placebo con relación a enfermedad cardiovascular y tromboembolismo venoso[21].

**Fitoestrógenos**

Los fitoestrógenos son sustancias que tienen la capacidad de actuar a nivel principalmente del receptor estrogénico (RE) por lo que se denominan (fitoserms). Un meta-análisis de 38 publicaciones de estudios controlados con un total de 730 pacientes y 47 g de proteína de soya encuentra reducción significativa en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, siendo la disminución mayor en mujeres dislipidémicas, hallazgo que no ha sido corroborado por otros investigadores por lo que el uso de fitoestrógenos, en ningún caso debe ser utilizado como estrategia de prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular en la mujer madura. Muchos autores han considerado que sus efectos no superan a los observados con el placebo, pero de igual manera otros respaldan su uso en situaciones clínicas especiales. Se carece de estudios grandes y sus efectos relacionados con el síndrome metabólico[22].

## Ventajas de la terapia oral

La terapia oral tiene ventajas tales como:

1. Aumentar los niveles de HDL-C, y disminuir la LDL y la lipoproteína A1.
2. Aumenta la síntesis de proteínas hepáticas como las globulinas transportadoras: SHBG, TBG y CBG.
3. Además mejora la tolerancia a los hidratos de carbono, mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la lipasa hepática.

## Efectos indeseables de la terapia oral

Incrementa las partículas pequeñas de LDL y triglicéridos, 2. Aumenta los factores de coagulación, proteína C ultrasensible y disminuye la proteína S, por lo tanto incrementa los riesgos de trombosis venosa.

## Ventajas de la terapia transdérmica

1. Administra estradiol directamente al torrente sanguíneo.
2. Administración en dosis más bajas que los orales.
3. Mínima estimulación de la síntesis de proteínas hepáticas.
4. Varias tecnologías disponibles de aplicación del estradiol transdérmico: geles tópicos, parches, crema vaginal y aerosol transdérmico.
5. Efecto positivo sobre las oleadas de calor y la densidad de masa ósea.

No modifica:

1. Las partículas pequeñas de LDL, triglicéridos.
2. Los factores de coagulación.
3. Proteína C Ultrasensible[23].

## Clasificación de los estrógenos según dosis y vías de administración

Como respuesta a los resultados publicados por el WHI se han originado una serie de estudios dirigidos a conocer su efecto en las diferentes patologías de la mujer con la aplicación de la

terapia hormonal en diferentes entidades clínicas, dosis y vías de administración de hormonas que reemplacen la vía oral[24] (ver Tabla 1).

## Terapia hormonal en pacientes con síndrome metabólico

Wild RA evaluó el riesgo-beneficio que tiene la TH en pacientes con diagnóstico de SM en 359 mujeres, sumando los dos estudios del WHI, a quienes se les administró estrógenos solos y estrógenos y progestágenos en comparación con ECV incidente (antecedentes de infarto cardiaco fatal y no fatal) vs. 817 pacientes del grupo control que no presentaron ningún problema cardiovascular incidente y se apreció en 243 pacientes sin síndrome metabólico y terapia hormonal un RR de 0,98 (0.66-1.48), en tanto que si tienen el diagnóstico de SM y TH en 172 pacientes el RR es de 1.72 (1.20-47).

De los resultados de las diferentes publicaciones originadas de las investigaciones del WHI se puede apreciar que hay diferentes respuestas de acuerdo con las condiciones de salud, edad, años desde la menopausia, etc., por lo que se puede inferir que los resultados de los ensayos clínicos no se pueden generalizar a todas las poblaciones y que es necesario hacer estudios selectivos de esa población estudiada, como ocurre en la presente revisión[24].

Como consecuencia de estos resultados, en la última reunión de la Sociedad Americana de Menopausia en noviembre del 2010 en Chicago se concluyó:

"Hormone therapy (HT) increased the risk for coronary heart disease (CHD) in women who had metabolic syndrome at the time they started HT, but had no effect on CHD risk in women without metabolic syndrome, according to new research reported here"[25].

Una de las mayores complicaciones de la terapia oral es el tromboembolismo venoso que se agrava en pacientes con SM, riesgo que es el resultado de los efectos de la sumatoria de la predisposición genética, edad, obesidad, sedentarismo, menopausia, años desde la menopausia, alteraciones metabólicas que se suman a los efectos tromboembolicos de las altas dosis de estrógenos orales que oscilan entre 0.5 a 2.0 mg diarios, a diferencia de las dosis bajas orales y transdérmicas que pueden tener poco impacto sobre el aumento de riesgo VTE.

Se ha podido demostrar el efecto benéfico de la terapia transdérmica a nivel de los diferentes síntomas climatéricos, óseo, cardiovascular, genitourinario, vagina y endometrio, estudios comparativos abiertos, aleatorizados, doble ciego o contra placebo han demostrado un aumento entre 1.5%-2.5% de cambios en la densidad ósea a nivel lumbar y de fémur[26]. Además alivia las oleadas de calor en porcentajes muy altos y no tiene los riesgos de la terapia oral, sin embargo son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para determinar la seguridad de la terapia transdérmica con lo que respecta a TEV.

Es por ello que se propuso en la 21 reunión de NAMS que la terapia ideal era la transdérmica:

"Lower doses of estrogen, when used in estrogen plus progestin hormone formulations, such as the transdermal patch, for the treatment of menopausal symptoms are associated with a significantly reduced risk for cardiovascular events, according to research presented here"[27].

**Tabla 1.** Dosis y vías de administración de la terapia hormonal.

| **Dosis** | **Estrógenos conjugados equinos mg/día** | **Estradiol vía oral mg/día** | **Estradiol vía transdérmica mg/día** |
|---|---|---|---|
| Alta dosis | 1.25 | 2.0 | |
| Dosis estándar | 0.625 | 1.0 | 0.050 |
| Bajas dosis | 0.45-0.3 | 0.5-0.25 | 0.025 |
| Ultra baja dosis | 0.3 | 0.5-1 | 0.25-0.75 |

La terapia oral presenta elevaciones de estradiol en suero hasta 160 pg/ml con descensos al final del día en tanto la terapia transdérmica permite mantener una concentración permanente alrededor de los 50 a 70 pg/mL. Es por ello que siendo el SM, una entidad de alto riesgo para enfermedad coronaria hasta un 36.5% en mujeres, contrario a lo que se decía antes, es necesario antes de prescribir la terapia hormonal, reevaluar el riesgo cardiovascular y prescribir tratamiento adecuado para su patología cardiovascular[28].

De acuerdo a la revisión anterior de los efectos de la terapia hormonal y contrario a las conductas emanadas de EMAS consideró que el síndrome metabólico debe ser tratado basándose en los riesgos de cada uno de sus elementos que lo constituyen y para ello me apoyo en las conclusiones de Mottillo[12]. Sugirió el siguiente esquema de tratamiento (ver Tabla 2).

En los casos de pacientes hipertensas se pudiera dar terapia oral en el momento en que esta patología sea controlada con el fin de evitar complicaciones cerebro o cardiovasculares[12]. En los caso de hiperglicemia se indicaría la TE oral debido a que esta se asociaría a disminución de la resistencia a la insulina y la aparición de la diabetes. Tanto la terapia oral como transdérmica han demostrado incrementar HDL-C, siendo más rápida la acción de la terapia oral. En tanto la terapia transdérmica no tiene ningún efecto indeseable con respecto a los lípidos. La terapia transdérmica da seguridad a mujeres que tienen riesgo de utilizar la vía oral y que presenta problemas hepáticos, gastrointestinales y especialmente tienen el diagnóstico de SM.

## Conclusiones

La terapia de reemplazo hormonal oral en el síndrome metabólico es benéfica en cuanto reduce la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la aparición de diabetes, los lípidos principalmente el colesterol y la presión arterial. Sin embargo debido a la obesidad y a los múltiples factores de riesgos asociados al SM que padecen estas pacientes, la terapia hormonal puede no ser de interés y solo se pudieran considerar en el momento de estar controlados todos sus factores de riesgo o cuando la paciente este gravemente incapacitada por su sintomatología menopáusica.

Es por lo tanto necesario revaluar el riesgo global de cardiopatía coronaria que tiene cada una de las pacientes y efectuar un tratamiento adecuado de su patología cardiovascular antes de prescribirle terapia hormonal[29].

Las pacientes con SM tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular si se prescribe terapia oral, es por ello que el médico debe tener criterios y parámetros muy claros para la selección de la terapia hormonal en pacientes con SM. La TH debe considerarse siempre bajo el análisis clínico juicioso e individual de cada una de nuestras pacientes.

La TH en la menopausia es una decisión no solo individual por parte de la paciente sino que es el resultado de una evaluación integral por parte del médico en donde se descarten los factores de riesgo metabólico y cardiovascular. Se le debe dar la suficiente información a la paciente sobre la medicación, dosis indicaciones y contraindicaciones antes de tomar esta

**Tabla 2.** Esquema de tratamiento hormonal propuesto para pacientes con síndrome metabólico.

| Evento | Riesgo CV | 95% CI | Terapia aconsejada |
|---|---|---|---|
| Hipertensión | 2.89 | 2.18 - 3.80 | Transdérmica |
| HDL bajo | 1.70 | 1.30 - 2.22 | Terapia Oral |
| Triglicéridos elevados | 1.22 | 0.84 - 1.50 | Transdérmica |
| Perímetro abdominal | 1.05 | 0.79 - 1.39 | Terapia Oral |
| Hiperglicemia | 0.99 | 0.69 - 1.42 | Terapia Oral |

decisión, debido a que la terapia debe ser un compromiso médico/ paciente de la necesidad de una evaluación periódica.

Independientemente de la vía, se ha demostrado que luego de 2 años cerca del 75% de las mujeres han suspendido la TH. Las principales razones para la suspensión son el sangrado uterino, la mastodinia, el aumento de peso y el temor al cáncer de mama.

## Referencias


1. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006;331:166-174.
2. Kevin E. Kip, Oscar C. Marroquin, David E. Kelley, B. Delia Johnson, Sheryl F. Kelsey, Leslee J. Shaw, William J. Rogers and Steven E. Reis Clinical Importance of Obesity Versus the Metabolic Syndrome in Cardiovascular Risk in Women: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Circulation* 2004;109:706-713.
3. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO.
4. Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults *JAMA* 2002; 287:356-359.
5. Ervin RB. Prevalence of Metabolic Syndrome among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003-2006.
6. Ford ES Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749.
7. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan, DM, D'Agostino RB, Williams K. and Haffner SM. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52:2160-2167.
8. Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet C P, Vinueza R, Torres M, Hernandez R, Wilson E. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:52.
9. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women and for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007;10:164-170.
10. Gómez G, Carvajal JA, Benavides J.P. Síndrome metabólico en la menopausia. Rev Colomb Menopausia 2005;11:152.
11. Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverri JG, Alviar CL, Echavarría E, Montoya L, Torres Y. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica Las Américas, en Medellín - Colombia *Rev Colomb Cardiol* 2008;15:102-110.
12. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin El, Eisenberg M.J. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-1132.
13. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the horrn study. *Circulation* 2005;112:666-673.
14. Mcneill AM. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390.
15. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis; effect of hormone-replacement therapy on components of methabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes obesity and metabolism* 2006;538-554.
16. Modena MG. Sismondi P, Mueck AO, Kuttenn F, de Lignières B, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 2005;52:1-10.

17. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N. Barrellier M T, Wahl D, Emmerich J. Scarabin PY. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840-845.

18. Koh KK, Han SH, Shin1M.-S, Ahn JY, Lee Yo, and Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *European Heart Journal* 2005;26:1362-1368.

19. Shin MS, Ahn JY, Lee Yo, and Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *European Heart Journal* 2005;26: 1362-1368.

20. Skouby O, Sidelmann JJ, Nilas L, Gram J, and Jespersen J. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors 2008;11:489-497.

21. Koh KK, Han SH, Cummings SR. Ettinger B. Delmas PD. MD, Kenemans P, et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.

22. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. 1995 Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276-282.

23. Field CS, Ory SJ, Wahner HW et al. Preventive effects of transdermal 17b-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:114-121.

24. Wild RA. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago.

25. Lowry F. Hormone Therapy Raises CHD Risk in Women With Metabolic Syndrome. North American Menopause Society 21st Annual Meeting: Abstract 3 http://www.medscape.com/viewarticle/730307.

26. Lowry F. Hormone Therapy Raises CHD Risk in Women With Metabolic Syndrome North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago. http://www.medscape.com/viewarticle/730307.

27. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. Lancet 1990;336:265-269.

28. Lowry F. Lower Doses of Estrogen in Hormone Therapy Carry Less Cardiovascular Risk. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago. http://www.medscape.com/viewarticle/730361.

29. Hoang, KC, Ghandehari H, Lopez VA, Barboza, MG. and Wong ND. Global Coronary Heart Disease Risk Assessment of Individuals With the Metabolic Syndrome in the U.S. *Diabetes Care* 2008;31:1405-1409.