Actualizaciones

La menopausia: un estado fisiológico complejo

Kenny Alexandra Rodríguez, William Onatra

En la medida en que el conocimiento y el progreso tecnológico nos permiten mejorar las condiciones de salud, ambientales, sociales y económicas, la expectativa de vida humana también se incrementa, hasta el punto de considerarse que para el año 2080 ésta superará en la mujer los 90 años (1). Si tenemos en cuenta que hacia los 50 años finaliza en la mujer la edad reproductiva, la menopausia comprenderá una gran parte de su vida, la cual se estima en la actualidad aproximadamente en 1/3 de la misma (2).

La menopausia se acompaña de una serie de fenómenos hormonales secuenciales determinados básicamente por la incapacidad ovárica de responder al estímulo hipofisiario. Con el tiempo, los estrógenos circulantes serán sintetizados exclusivamente en los tejidos periféricos, careciendo esta producción de la potencia ideal. La mayoría de las mujeres presentan entonces una serie de síntomas y signos dependientes de la deficiencia de estimulación estrogénica en órganos blanco.

Es en este punto, donde el médico que se enfrenta a la paciente menopáusica debe enfocar su atención, puesto que así como en forma manifiesta se pueden evidenciar estas alteraciones, en forma subclínica la paciente puede desarrollar patologías mucho más graves, que pueden incluso atentar contra su vida, como ocurre principalmente con las enfermedades cardiovasculares y óseas. Estas, aunque constituyen fenómenos normales que hacen parte del envejecimiento, son susceptibles de la manipulación farmacológica indirecta y que hace posible, en la actualidad, ofrecer una mejor calidad de vida a la mujer en este período de su vida.

El término menopausia deriva del griego men-menos (mes) y pausia (interrupción, suspensión). La mejor definición para este estado fisiológico podría contemplar el cese definitivo de la menstruación por agotamiento de la respuesta ovárica sensible a gonadotropinas.

Se ha acuñado la palabra climaterio para hacer referencia al período durante el cual se pierde la función reproductora. Este comprende cerca de 20 años en la mujer, se inicia desde la edad máxima en la madurez sexual (aproximadamente 40 años) y se prolonga hasta la senectud (60 a 70 años). En el climaterio reconocemos fácilmente la pre. peri y postmenopausia, como una serie de etapas bien establecidas durante las cuales se suceden eventos fisiológicos que detenninarán una serie de consecuencias subclínicas o que pueden manifestarse clínicamente mediante síntomas o signos específicos, como se observa en la Figura 1.

Durante los ciclos ováIicos previos a la menopausia, la concentración sérica de estradiol es aproximadamente 2/3 o menos (50 a 120 pg/ml) de la que podría determinarse en la mujer en vida reproductiva (150 pg/ml), y la concentración de FSH, al no recibir la retroalimentación de la res-

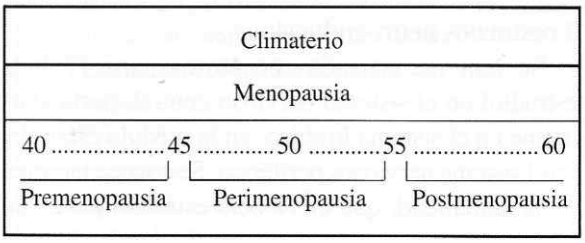

Figura 1. *Cronología del climaterio.*

Dra. Kenny Alesandra Rodríguez M.: Residente III Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva. Granada, Clínica San Rafael; Dr. William Onatra -Herrera: Profesor asistente Departamento de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Endocrinología Ginecológica. Instituto Materno Infantil, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá, D. C.

Solicitud de separatas a la Dra. Rodríguez.

puesta ovárica, se incrementa hasta en 50%. La paciente se encuentra entonces en su etapa premenopáusica y con relativa frecuencia puede presentar sangrado uterino anormal, tensión premenstrual o patología mamaria y encontrarse en riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial.

Al instaurarse la menopausia los niveles circulantes de FSH y LH se elevan dramáticamente, existiendo un predominio de la primera que se relaciona con disminución de la secreción de inhibina. La menor elevación en los niveles de LH probablemente está mediada por beta endorfinas. Los niveles de estradiol caen hasta valores de 20 pg/ml o menos. Generalmente la progesterona también se encuentra disminuida y hay alteración en los pulsos de GnRh. En esta etapa predominan los cambios vasomotores por alteración en el centro termorregulador (3).

Finalmente la síntesis de estrógenos en la mujer postmenopáusica dependerá en forma casi exclusiva de su conversión periférica a partir de andrógenos sintetizados en el estroma oválico en respuesta a los niveles exagerados de gonadotropinas. especialmente LH. Esta producción extraglandular de estrógenos aporta básicamente estrona, la cual, desafortunadamente no posee la potencia estrogénica suficiente y la mayoría de las mujeres presentan entonces una serie de síntomas y signos dependientes de la deficiencia de estimulación estrogénica en órganos blancos (4, 5). La Figura 2 ilustra la relación entre los síntomas clínicos y la etapa de climaterio en la cual se presentan con mayor frecuencia.

La Tabla 1 presenta algunas consecuencias fisiológicas en diferentes órganos y sistemas que son debidas a la caída de los niveles de estrógenos circulantes. A continuación desarrollaremos aquellas de mayor importancia, indicando el tratamiento de elección en cada uno de estos casos.

Trastornos neuroendocrinos

Se han identificado receptores para 17 beta estradiol en el sistema nervioso central, particularmente en el sistema límbico, en la médula espinal y en el sistema nerviosos periférico. Se conoce también en la actualidad, que el 17 beta estradiol posee un efecto eléctrico intrínseco capaz de regular la liberación de neurotransmisores a nivel pre y

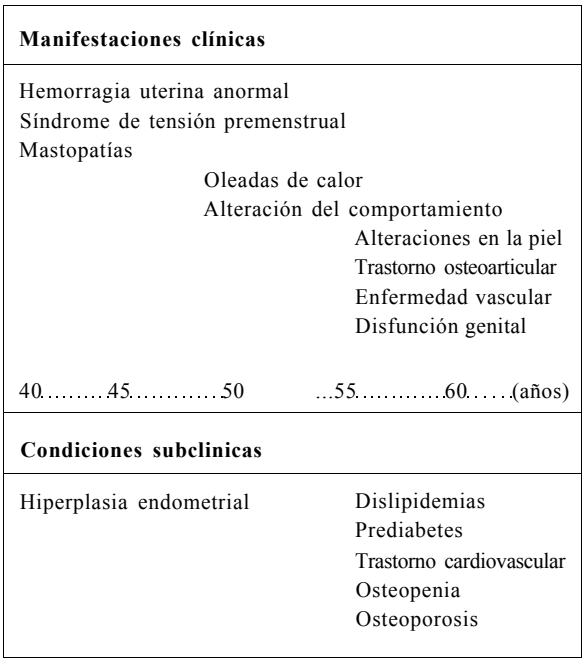

Figura 2. *Manifestaciones clínicas frecuentes y patología subyacente que se presentan durante el climaterio.*

postsináptico y la transmisión del impulso nervioso. Posiblemente sea la falta de estímulo hormonal la que determina, en la menopausia, el desarrollo de trastornos de tipo neurológico como son alteraciones de la percepción táctil, del equilibrio y de la memoria. Un trabajo de la Universidad de Yale presentado en el Fifth International Menopause Congress en 1987 demostró que la administración exógena de estrógenos en pacientes postmenopáusicas mejora significativamente la sensibilidad vibratoria y la discriminación entre dos puntos al ser comparada con placebo (6).

Desde el punto de vista neuroendocrino también podemos anotar la presencia de síntomas vasomotores referidos básicamente como oleadas de calor. Este cuadro clínico se presenta hasta en 85% de las mujeres peri y postmenopáusicas. Como mecanismo desencadenante se ha postulado la "reprogramación" del centro termorregulador hipotalámico en un nivel inferior al previo, efecto dependiente de GnRh y LH, y mediado por norepinefrina, dopamina y opiáceos endógenos (7, 8). La mayoría de las mujeres refieren calor de inicio súbito principalmente en cara, cuello y tórax

Tabla 1. *Problemas potenciales de la menopausia no tratada. Modificado de Utian WH, referencia No. 5.*

Organo blanco	Posible síntoma o problema
Sistena neuroendocrino	Oleadas de calor Trastornos psicológicos
Sistema cardiovascular	Arteriosclerosis Angina Enfermedad coronaria
Huesos	Osteoporosis con fracturas asociadas Dolor dorsal y lumbar
Piel y mucosas	Atrofia Sequedad o prurito Pérdida de la elasticidad y fexibilidad Cabello seco y pérdida del mismo Hirsutismo facial leve Sequedad de la boca
Cuerdas vocales	Cambios de la voz
Senos	Reducción del tamaño Flacidez Pérdida de la consistencia
Vulva	Atrofia, distrofia prurito vulvar
Vagina	Dispareunia Flujo o sangrado Vaginitis
Vejiga y uretra	Cistouretritis, ectropion Frecuencia y/o urgencia Incontinencia de esfuerzo
Utero y piso pélvico	Prolapso útero-vaginal

con otros síntomas secundarios a la vasodilatación como sudoración, cefalea y palpitaciones. Los episodios pueden permanecer entre 30 segundos y cinco minutos y pueden repetirse múltiples veces en el día o ser ocasionales.

Las mujeres que desarrollan esta sintomatología en la menopausia característicamente mejoran con la terapia de sustitución con estrógenos. Los progestágenos asociados o solos también han mostrado efectividad para mejorarlos. La terapia no hormonal no ha mostrado igual eficacia, pero es un buen recurso para pacientes sintomáticas en quienes se contraindica el uso de estrógenos (9, 10).

Las oleadas de calor suelen acompañarse de trastornos de sueño, sudoración nocturna y alteraciones psicológicas, algunas de las cuales se anotan en la Tabla 2 (2).

Función sexual

La mayoría de las mujeres postmenopáusicas experimentan trastornos en su vida sexual. Los síntomas que con mayor frecuencia se presentan incluyen sequedad vaginal, dispareunia, disminución de la respuesta sexual y pérdida del deseo. La terapia de elección para estas pacientes la constituyen los estrógenos. Son evidentes la recuperación del deseo y la desaparición de los síntomas a nivel vaginal. Parte de estas respuestas puede estar medida por la mejoría desde el punto de vista fisiológico de los sistemas genitourinario, nervioso y cardiovascular, asociada a la sensación de bienestar que manifiestan las pacientes que reciben terapia de sustitución a largo plazo (6. 11).

Arteriosclerosis

La arteriosclerosis es una de las consecuencias potencialmente letales en la deprivación de estrógenos en la mujer.

Tabla 2. *Síntomas psicológicos en mujeres postmenopáusicas. Modificado de Utian WH. referencia 5.*

Pérdida del entusiasmo
Falta de energía
Dificultad para concentrarse
Irritabilidad
Agresividad
Agotamiento
Intolerancia a la soledad
Patrones de comportamiento antisociales
Fluctuaciones del estado de ánimo
Tensión
Depresión
Introversión
Sentimientos de frustración
Ansiedad
Insomnio

Desde la identificación de los diferentes factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en el estudio Framingham y el reconocimiento del incremento del riesgo que se presenta en la mujer postmenopáusica al compararla con premenopáusicas de su misma edad, se han publicado numerosos estudios que evalúan tanto los lípidos séricos como las diferencias en cuanto a mortalidad en grupos de mujeres pre y postmenopáusicas con y sin tratamiento con estrógenos (12). Al iniciarse la menopausia se ha demostrado un incremento marcado de LDL hasta niveles muy superiores a los del hombre en la misma edad. En este momento se favorece el riesgo de enfermedad coronaria y éste aumenta a medida que avanza la edad (13, 14).

El efecto benéfico de los estrógenos se manifiesta en los lípidos séricos por un aumento en la concentración sérica de lipoproteínas de alta densidad (HDL) principalmente de la subfracción HDL2, y disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL).

Estos efectos han logrado demostrarse con todas las formas de administración exógena de estrógenos, parenteral. oral o transdérmica y al parecer se trata de un efecto dependiente de la dosis (15, 19).

Este cambio favorable en el perfil lipídico se considera cardioprotector y se relaciona como predictor de disminución del riesgo de enfermedad coronaria. Estudios epidemiológicos han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal reduce, en forma significativa, los índices de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria y los de mortalidad total. Uno de los más importantes estudios en este sentido es el de Henderson y cols, estudio prospectivo de 8.881 mujeres postmenopáusicas con un seguimiento de 7.5 años. Demuestra cómo la mortalidad decrece en la medida en que se prolonga la terapia de reemplazo hormonal al ajustar estas tasas por edad hasta en 40% luego de completar 15 años de suplencia. La mortalidad por cáncer también fue menor en este tipo de pacientes, aunque no en forma significativa (20).

Estos estudios han demostrado que la estrogenoterapia no agrava la hipertensión arterial preexistente, ni la induce, inclusive algunos de ellos sugieren una tendencia a disminuir las cifras de presión arterial, mecanismo mediado al parecer por prostaciclina, excepto en algunos casos muy raros de reacción idiosincrásica en los cuales se presenta una hipertensión inducida por la medicación (15, 20).

La adición de progestágeno no parece incrementar la respuesta favorable de los lípidos séricos a los estrógenos (21, 22).

Osteoporosis

La desmineralización ósea es una de las más graves consecuncias de la deprivación de estrógenos. Se ha convertido esta patología en los países industrializados en una causa importante de mortalidad y morbilidad por fracturas asociadas. Aunque tanto el hombre como la mujer pierden masa mineral ósea en forma progresiva a partir de la quinta década de la vida, este proceso es más marcado en la mujer y acelerado, como demuestran ya múltiples estudios, por la déprivación de estrógenos, especialmente de estradiol, sea cual sea la causa (23-26).

La osteoporosis dependiente de deprivación de estrógenos se presenta con un patrón claramente definido. Generalmente el hueso trabecular se afecta tres o cuatro veces más que el hueso cortical. El primero se encuentra principalmente en los cuerpos vertebrales y en las epífisis óseas y su desmineralización se encuentra en mujeres postmenopáusicas en 15 a 20% más (5 a 8% por año), mientras que en el hueso cortical se aumenta en 10 a 15% (1 a 3% por año) (27). Así. la mujer postmenopáusica puede perder desde 1/3 hasta la mitad de su masa ósea, lo cual explica el enorme riesgo de éstas para sufrir fracturas no traumáticas o patológicas, especialmente después de diez a 15 años de menopausia (28). La incidencia de fracturas de antebrazo en la mujer postmenopáusica se incrementa unas diez veces, y la de fractura de cadera hasta unas 100 veces, con respecto a las mujeres en edad reproductiva. La tercera consecuencia de la osteoporosis postmenopáusica es la fractura vertebral por compresión, la cual se presenta hasta en 25% de la problación femenina

mayor de 60 años y explica tanto la pérdida de varios centímetros de estatura después de la menopausia como el dolor dorsal o lumbar por el cual frecuentemente consultan (29-31).

Existen algunos factores que pueden o no influir en la velocidad con que se desarrolla la osteopenia postmenopáusica. Los niveles de calcitonina se encuentran disminuidos en la paciente. Al parecer, el proceso de envejecimiento deprime la capacidad secretora de las células C del tiroides en ambos sexos, pero este hecho fisiológico se ve acelerado por la menopausia y se hace patente con las pruebas de estimulación con calcio (32, 33).

Por otra parte la absorción intestinal de calcio disminuye también con la edad al igual que la concentración de 1-25 dehidroxi-vitamina D, al parecer por deficiencia de la hidroxilación a nivel renal. Ha intentado determinarse el papel de la hormona paratiroidea en la regulación de la forma activa de la vitamina D en estas pacientes sin establecerse hasta el presente una clara relación (34, 35).

A favor de un factor genético determinante de osteoporosis se anota la demostración de su mayor frecuencia en la raza blanca que en negros o latinos; la dieta rica en calcio es aún motivo de controversia, pues no ha podido demostrarse hasta la fecha una exacta relación entre nutrición y desarrollo o no de osteoporosis; el ejercicio físico intenso y, al parecer, la amenorrea secundaria al mismo, suelen favorecer la reducción de la masa ósea, la cual puede recuperarse al restablecer los ciclos menstruales nuevamente y, en último lugar, factores ambientales como el cigarillo, alcohol y medicamentos, también han sido involucrados (36, 37).

La clara relación existénte entre osteoporosis y fracturas de origen patológico ha estimulado el desarrollo de técnica de cuantificación de la masa ósea en un intento por determinar los casos de mayor riesgo y por evaluar el resultado de los diferentes tratamientos. Vale la pena mencionar algunas de ellas como la absorciometría de fotón simple (SPA), de fotón dual (DPA), de rayos X dual y la tomografía computarizada cuantitativa. Todas estas técnicas utilizan medios no invasivos y garantizan una dosis mínima de radiación (38).

De igual manera se han identificado algunas sustancias que se relacionan con el estado de la masa ósea en paciente con riesgo. Se han descrito marcadores de formación ósea entre los cuales podemos anotar la fosfatasa alcalina sérica, la osteocalcina sérica también conocida como proteína ósea Gla, los péptidos de extensión del procolágeno I, osteonectina y sialoproteína ósea II. Otras sustancias se han identificado como marcadoras de resorción ósea al ser excretados en la orina como la hidroxiprolina, glicósidos de hidroxilicina y componente de colágeno maduro, o, al hallarse elevados sus niveles en plasma, como la fosfatasa ácida tartrato resistente o .el ácido gamma carboxiglutámico (39).

El desarrollo a nivel mundial de éstas y otras técnicas de densitometría ósea simplemente nos demuestra la importancia que adquiere cada día la osteoporosis como problema de salud pública. Por una parte su papel como factor determinante de morbimortalidad en la tercera edad y por otra parte su reconocimiento como la principal enfermedad del metabolismo óseo (40).

En la actualidad los estrógenos son el tratamiento de elección para reducir la pérdida de tejido óseo. Su administración está indicada tanto en forma profiláctica como terapéutica. La dosis mínima efectiva por día es de 0.625 mg de estrógenos conjugados o estrona sulfato equivalentes a 2 mg de 17 beta estradiol, o a 50 a 100 Ug de estradiol transdérmico. Estudios epidemiológicos demuestran que el mantenimiento de este tratamiento por al menos cinco años reduce las fracturas de Colles hasta en 50% y las fracturas vertebrales hasta en 90% (41-44).

La administración de progestágeno no parece mejorar la respuesta del tejido óseo inducida por los estrógenos (45).

Se encuentran en investigación otras sustancias que han mostrado efectividad para prevenir, al igual que los estrógenos, la pérdida de masa mineral ósea. En primer lugar tenemos los difosfonatos, análogos sintéticos del pirofosfato que inhiben la mineralización y la reabsorción óseas. Los principales compuestos de este grupo son el pamidronato

y el etidronate, los cuales han mostrado buenos resultados. Su mecanismo exacto de acción no ha podido determinarse hasta el momento (46, 47).

Otras sustancias que también han mostrado eficacia en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis son el fluoruro de sodio, la hormona paratiroidea y la calcitonina (48-51). El papel del calcio es un poco menos claro. Es indispensable para garantizar la masa ósea, pero por sí mismo no previene o mejora la osteoporosis. No ha demostrado ser eficaz en ausencia de estrógenos pero debe reconocerse su importancia como factor coadyuvante en el mantenimiento de la masa mineral ósea. La Conferencia de Consenso en Osteoporosis de 1984 recomienda un consumo diario de un gramo de calcio para mujeres en vida reproductiva y de 1.5 gramos para mujeres postmenopáusicas, como mínimo (52).

Atrofia del sistema genitourinario

En todos los tejidos del aparato reproductor femenino, al igual que en la uretra, se ha demostrado la presencia de receptores para 17 beta estradiol (E2) (53). Esto explica su involución de manera directamente proporcional con la velocidad en que estos niveles de estrógenos circulantes van disminuyendo. Los epitelios de la vulva y la vagina se adelgazan y pierden su capacidad de sintetizar glicógeno. La vagina pierde su aspecto rugoso y su elasticidad y, con el tiempo, se va acortando y estrechando en su tercio superior; su pH normalmente ácido se va haciendo básico lo que favorece el crecimiento de flora microbiana anormal y el desarrollo de infecciones. El epitelio cervical también se adelgaza y el estroma fibromuscular sufre atrofia, al igual que los ligamentos de sostén, lo cual se traduce en distopias genitales. El cuerpo uterino puede disminuir su tamaño hasta 50% luego de una prolongada deficiencia de estrógenos y el endometrio se torna atrófico (54, 55).

Estos cambios físicos en los órganos genitales femeninos suelen ocasionar diferentes síntomas clínicos que son motivo de consulta frecuente. Los síntomas iniciales generalmente son locales e incluyen flujo, prurito, sequedad vaginal, ardor, sangrado, vaginismo, dispareunia y sensación de peso o de masa vaginal. La progresión de estos síntomas generalmente afecta *per se* la vida sexual de la mujer y es motivo frecuente de ansiedad, influyendo desfavorablemente en su autoestima y disminuyendo la libido (56).

La terapia con estrógenos ha mostrado ser efectiva para mejorar y prevenir los cambios atrófícos del aparato reproductor. Con este fin pueden ser administrados en forma periódica o continua y en conjunto o no con progestágenos. La terapia de progestágeno sola no ha demostrado ser suficiente para prevenir estas alteraciones. La administración puede hacerse oral, vaginal, intramuscular, sublingual o transdérmica. La administración vaginal en contra de la creencia general, no garantiza un tratamiento local estricto, ya que por esta vía los estrógenos son absorbidos eficazmente, se encuentran en niveles significativos en la circulación y pueden producir efectos sistémicos (6). Lo efectos terapéuticos comprenden desde el engrosamiento del epitelio vaginal hasta su nivel previo, recuperación de la elasticidad de la vagina y los tejidos adyacentes, desaparición de la sequedad y normalización del pH. El tratamiento debe ser individualizado. Inicialmente puede requerirse una dosis diaria de estrógenos naturales (E2 de 1 a 2 mg estrógenos equinos conjugados de 0.3 a 0.625 mg, estrona 0.3 a 1.25 mg), estrógenos sintéticos (etinilestradiol 10 a 20 Ug) o estrógenos no estereoideos (dietil estil bestrol 0.1 a 0.5 mg) por dos a doce semanas y con la mejoría de los síntomas puede establecerse la terapia intermitente (6, 57).

Existe, sin embargo, un grupo de mujeres que en la menopausia producen enormes cantidades de estrona periférica; generalmente son pacientes obesas, con enfermedad hepática o anovulación crónica. Este grupo de pacientes generalmente no presenta signos ni síntomas de deficiencia estrogénica, ni se beneficiará de la terapia de suplencia con estrógenos; pueden presentar hemorragias uterinas postmenopáusicas y son de alto riesgo para desarrollar carcinoma endometrial (4, 58).

El epitelio de la uretra, el cual deriva al igual que la porción distal de la vagina, del seno urogenital, responde en igual forma que ésta a los niveles de estrógenos circulantes (53). La presión de cierre

uretral favorecida por el espesor del epitelio se ve alterada al hacerse éste atrófico, la unión uretrovesical, que idealmente debe encontrarse intraabadominal para garantizar la continencia urinaria, desciende al perderse la elasticidad de los tejidos parauretrales y vaginales. Por otra parte, al perderse el tono del soporte uretral, es imposible la contracción efectiva del músculo estriado periuretral, el cual garantiza la continencia en situaciones de estrés. Estos cambios fisiológicos son la causa de la incontinencia urinaria que se presenta en la mayoría de las mujeres postmenopáusicas (59-61).

Cualquiera de los regímenes recomendados para la administración de estrógenos puede ser adecuado para el tratamiento de la uretritis atrófica y mejora los síntomas de disuria, urgencia y frecuencia secundarios; los estrógenos se recomiendan inclusive para la profilaxis durante dos o tres meses (62). Una vez obtenida la mejoría la dosis de 1.25 mg de estrógenos conjugados equinos (equivalente a 2 mg de 17 beta estradiol) puede disminuirse a la mitad. Algunos estudios demuestran que hasta 50% de las mujeres postmenopáusicas con incontinencia urinaria responden favorablemente a la terapia con estrógenos (55, 63).

Tabla 3. *Modificado de Notelovitz M, referencia 59.*

Contraindicaciones absolutas para administrar suplencia hormonal con estrogenos en mujeres postmenopausicas
Infarto reciente de miocardio
Accidente cerebrovascular reciente
Isquemia cerebral transitoria
Enfermedad hepática severa o aguda
Presencia o antecedente de tumores estrógeno-dependientes:
- Cáncer de seno
- Cáncer de endometrio
Enfemedad tromboembólica recurrente, activa o espontánea
Contraindicaciones relativas
Hipertensión
Enfermedad cardíaca, isquemia establecida
Enfermedad hepática crónica
Colelitiasis
Enfermedad tromboembólica reciente
Diabetes mellitus
Hiperlipidemia
Pancreatitis
Cefalea migrañosa
Epilepsia
Leiomiomatosis

Determinación del mejor tratamiento hormonal de sustitución

Existen tres indicaciones básicas para establecer terapia de sustitución hormonal en la mujer postmenopáusica: la presencia de síntomas, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (64). Asimismo, existen algunas contraindicaciones para su administración. Estas pueden apreciarse en la Tabla 3.

Riesgo de cáncer

Cáncer de seno. Existe gran controversia respecto al riesgo de cáncer de seno en la mujer postmenopáusica que recibe suplencia hormonal con estrógenos. Múltiples estudios epidemiológicos se han publicado y no existe uniformidad en las conclusiones. Mientras algunos demuestran que el riesgo de cáncer de seno no se modifica, otros sugieren, y algunos concluyen, que la terapia hormonal se relaciona con un incremento hasta de 75% de desarrollar esta patología a los 15 años de tratamiento (65-68). Se sabe hoy día que ciertos grupos de población son más susceptibles para este riesgo como el de mujeres postmenopáusicas con antecedente familiar de cáncer de seno o mujeres con enfermedad benigna de seno diagnosticada por patología, especialmente si la terapia fue instaurada posteriormente al diagnóstico de la enfermedad benigna (69).

El beneficio de asociar progestágeno con el fin de disminuir los riesgos es mucho más controvertido. Inclusive se han reportado casos que demuestran que el progestágeno puede elevar el riesgo de cáncer de seno posiblemente por un efecto independiente de su asociación al estrógeno como lo sugieren algunos estudios en mujeres premenopáusicas (65).

Se ha demostrado, además, que las pacientes postmenopáusicas que reciben estrógenos y desarrollan cáncer de seno muestran un índice de supervivencia mayor que aquellas pacientes con el mismo tipo de cáncer que no reciben estrógenos (70).

Cáncer de endometrio. La estimulación del endometrio por parte de los estrógnos, sin ningún tipo de antagonismo y en forma prolongada, ha demostrado favorecer el desarrollo de hiperplasia adenomatosa y el riesgo de cáncer de endometrio. Los primeros estudios al respecto datan de 1975, y lograron establecer que el riesgo de presentar esta patología se incrementa entre cuatro y ocho veces en las pacientes que emplean estrógenos, al ser comparadas con pacientes que no reciben tratamiento (65).

Este riesgo se relaciona con algunas variables como son el tiempo de terapia, la dosis y el intervalo libre de administración. Este riesgo no desaparece al suspender la suplencia hormonal (71).

La administración concomitante de progestágeno ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de endometrio hasta niveles incluso por debajo de los encontrados para la población general (72). Su empleo, puede, sin embargo, influir en forma adversa para desarrollar enfermedad cardiovascular y cáncer de seno, por lo que se recomienda minimizar la dosis (70).

Como puede apreciarse, la mujer menopáusica es candidata a recibir tratamiento hormonal de suplencia por el resto de su vida; sin embargo, la selección del tratamiento no es tan sencilla. El grupo de pacientes que mayor claridad ofrece para esta elección es el constituido por las mujeres histerectomizadas postmenopáusicas en las cuales está indicada la administración única de estrógenos, si son consideradas de bajo riesgo para cáncer de seno.

Las conclusiones del Sixth International Congress on the Menopause realizado en 1990 orienta la terapia de sustitución hormonal en las pacientes restantes que son la gran mayoría, hacia la forma combinada. Pueden emplearse en administración diaria estrógenos conjugados 0.625 mg, estrona sulfato 0.25 a 1.25 mg, 17 beta estradiol micronizado 1 a 2 mg, o, 17 beta estradiol transdérmico 0.25 a 1 mg. Los progestágenos pueden ser acetato medroxiprogesterona 2.5 a 10 mg, norgestrel 150 a 500 Ug o acetato de noretindrona 1 a 5 mg (73).

Existen tres principales métodos de administración combinada, los cuales han demostrado similar eficacia y tolerancia. Esto se esquematiza en la Figura 3.

La administración clínica del estrógeno y progestágeno puede mantener el sangrado mensual por tiempo indefinido. La terapia continua, por el contrario, suele acompañarse de la desaparición definitiva del sangrado apoximadamente hacia los seis meses de instaurado el tratamiento con la desventaja de favorecer sangrados irregulares durante este período de tiempo (70).

La dosis de estrógeno a administrar está determinada sólo por la respuesta individual de cada paciente. Idealmente los niveles séricos de estradiol se deben encontrar ligeramente por encima de los 50 pg/ml. Este rango terapéutico se relaciona con el alivio de la sintomatología y los beneficios en el sistema cardiovascular y el tejido óseo y no suelen acompañarse de efectos colaterales importantes (mastalgia, retención de líquido). Debe recomendarse a la paciente evitar el cigarrillo o aumentar la dosis en mujeres fumadoras, para mejorar la biodisponibilidad de los estrógenos (74). La dosis de progestágeno usual varía entre

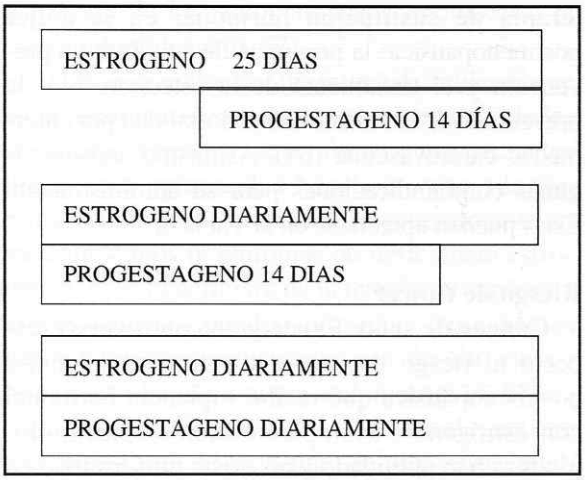

Figura 3. *Esquemas de terapia hormonal de sustitución (modificado de Ettinger B. referencia 68).*

10 mg/día en las pacientes que reciben 10 días de tratamiento al mes o puede ser mucho menor en las pacientes que reciben 14 días de tratamiento o más. Si se presenta sangrado en los últimos días de la terapia con progestágeno (días 12 al 14), éste debe aumentarse. Por el contrario, si el sangrado se presenta durante la primera semana de tratamiento, debe aumentarse la dosis de estrógeno. Generalmente el sangrado ocurre entre los días 15 y 22. Cualquier sangrado en una fecha inapropiada, requiere una biopsia de endometrio para descartar patología maligna.

Los efectos colaterales de los progestágenos incluyen depresión, acné, sensibilidad mamaria y tensión premenstrual.

El segundo punto importante es la selección de la vía de administración. La administración oral mantiene niveles de estrógenos circulantes superiores a los obtenidos por vía parenteral o transdérmica. Sin embargo, se acompaña de una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa hepática. Con un aumento en la síntesis de sustrato hepático de renina y de algunos factores de la coagulación, trastornos del metabolismo hepático que, en algunas pacientes, no son deseables (73,74).

La tolerancia al tratamiento, en general, es buena; sin embargo, algunas mujeres refieren síntomas de tensión premenstrual, irritabilidad, dismenorrea, que suelen mejorar con el ajuste de la dosis y con una información adecuada (75). En este sentido tanto la educación de la paciente, respecto a los cambios en su fisiología, como del médico, son requisito *sine qua non* para establecer una buena relación médico paciente, la cual es fundamental en la adecuada tolerancia de este tipo de tratamiento por tiempo indefinido (76. 77).

ABSTRACT

It is felt that by the year 2080 life expentancy for women will surpass 90 years. If the end of reproductive stage remains around 50. menopause will make up a large part of women's lives. Nowadays it constitutes about 1/3 of their lives. Menopause is accompanied by a series of sequential hormonal phenomena, basically determined by the ovarian inability to respond to pituitary stimuli. With time, the circulating estrogens will be synthesized exclusively in peripheral tissues; this production lacks the ideal potency. Most women will then suffer a series of symptoms and signs caused by deficient estrogenic stimulation of target organs. Physicians taking care of menopausal patients must focus their attention on this point, since these alterations may become evident in clinical or sub-clinical ways; the patient can develop much more serious pathologies which might even endanger her life, such as those which occur in cardiovascular and bone tissues. While they are normal phenomena that occur during aging, they are susceptible to pharmacological manipulation. It is thus possible, nowadays, offer a better standard of life to women during this stage of their lives.

Key words: menopause, climacteric, substitute hormone therapy, post-menopause.

REFERENCIAS

1. **Schneider EL, Brody JA.** Aging, natural death and the compression of morbidity: another view. *New Engl J Med 1983:* **309**:854.
2. **Worley R.** The menopause. Sciarra Gynecology and obstetrics. *JB Lippincott Co, Philadelphia* 1987:**1(24)**: 1-33.
3. **Mishell DR Jr, Nakamura RM, Crosignani PG et al.** Serum gonadotropins and steroid patters during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971; **111**: 60-65.
4. **MacDonald PC, Edman CD. Hemsell DL et al** Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978; **130**:448.
5. **Utian WH.** Biosynthesis and physiologyc effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 1828-31.
6. **Sarrel PM.** Estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1988; **72**:2S.
7. **Freedman R.** Alfa adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; **76**: 573.
8. **Seifer D, Collins R.** Current concepts of beta endorphin physiology in female reproductive dysfunction. *Fertil Steril* 1990; **54**: 757.
9. **Ravn ikar V**. Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; **75**: 3S.
10. **Albrecht BH, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan K.** Objective evidence that placebo and oral medroxyprogesterone acetate therapy diminish menopausal vasomotor flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1981; **139**: 631-35.
11. **Sarrel PM.** Sexuality in the middle years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; **14**: 49-62.
12. **Castelli W.** Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 1984; **76**: 4-12.
13. **Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC.** Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978; **89**: 157-61.
14. **Fahraeus L.** The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988; **72**: 18S.
15. **Hazzard WR.** Estrogen replacement and cardiovascular disease: Serum lipids and blood pressure effects. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 1847-53.
16. **Petitti DB, Perlman JA, Sidney S.** Postmenopausal estrogen use and heart disease. *N Engl J Med* 1986: **315**: 131-32.

17. **Stubblefield PG.** Postmenopausal estrogen and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1987; **316**: 342-43.
18. **Henderson BE, Ross RK. Paganini-Hill A.** Estrogen use and cardiovascular disease. *J Reprod Med* 1985: **30**: 814-20.
19. **Knopp RH.** The effects of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of arteriosclerotic vascular disease. *Obstet Gynecol* 1988: **72**: 23S.
20. **Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK.** Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991:**151**: 75-8.
21. **Egeland GM, Kuller LH, Metthews KA et al.** Hormone replacement therapy and lipoprotein changes during early menopause. *Obstet Gynecol* 1990: **76**: 776-82.
22. **Wahl P. Waiden C, Knopp R. et al.** Effect of estrogen/progestagen potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983: **308**: 862-7.
23. **Nachtigall LE, Nachtigall RH, et al.** Estrogen replacement therapy. I. A 10 year prospective study in the relationshhip to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1979: **53**: 277.
24. **Worly RJ.** Age, estrogen and bone density. *Clin Obstet Gynecol* 1981: **24**: 203.
25. **Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB.** Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984: **251**: 626-29.
26. **Ettinger B, Genant HK, Cann CE.** Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 40-45.
27. **Horsman A, Jones M, Francis R, Nordin C.** The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *Obstet Gybecol* 1984: **63**: 759-63.
28. **Ettinger B.** Prevention of osteoporosis: Treatment of estradiol deficiency. *Obstet Gynecol* 1988: **72**: 12S-17S.
29. **Lindsay R, Hart DM, et al.** Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; **2**: 1151-54.
30. **Lindsay R, Thome J.** Estrogen treatment of patients with established posmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990: **76**: 290-95.
31. **Lindsay R.** Estrogens, bone mass and osteoporotic fracture. En Consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1991:**91(suppl 5B)**: 10S-13S.
32. **Riggs BL.** Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1273.
33. **Chesnut CH.** Basal plasma immunorreactive calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1980; **29**: 559.
34. **Bullamore JR.** Effects of age on calcium absorption. *Lancet* 1970:**11**:535.
35. **Riggs BL.** Impaired vitamin D metabolism with aging in women. *J Clin Invest* 1984; **78**: 1668.
36. **Chesnut CH.** Theoretical overview: Bone development, peak bone mass, bone loss and fracture risk. In consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1991: **91(suppl 5B)**: 2S-4S.
37. **Eisman JA, Sambrook PN, Kelly PJ, Pocock NA.** Exercise and its interaction with genetic influences in the determination of bone mineral density. En consensus development conference on osteorporosis. *Am J Med* 1991; **91(suppl 5B)**: 5S-9S.
38. **Genant HK, Faulkner KG, Gluer CC.** Measurements of bone mineral density: current status. In consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1991: **91(suppl 5B)**: 49S-53S.
39. **Delmas PD.** Biochemical markers of bone turnover: methodology and clinical use in osteoporosis. In consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1991: **91(suppl 5B)**: 59S-63S).
40. **Riis BJ.** Biochemical markers of bone turnover in diagnosis and assessment of therapy. In consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1991: **91 (suppl 5B)**: 64S-68S.
41. **Hul SL, Slemenda CW, Johnston CC.** Baseline measurements of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989; **111**: 355-61.
42. **Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, et al.** Decreased risk of fractures of the hip and lower with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; **303**:1195-98.
43. **Paganini-Hill A. Ross RK, Gerkins VR, et al.** Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981; 95-28.
44. **Horsman A, Jones M, Francis R, Nordin C.** The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1983: **309**: 1405.
45. **Christiansen C.** Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Conference report. *Am J Med* 1991: **90**: 107-110.
46. **Storm T, Thamsborg G, Sorensen OH, et al.** Etidronate for postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1210.
47. **Parfitt Am.** Use of bisphosphonates in the prevention of bone loss and fractures. In consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1991: **91 (suppl 5B)**': 42S-46S:
48. **Heaney RP. Baylink DJ, Johnson CC, et al.** Flouride therapy for vertebral crush fracture syndrome: a status report. *Ann Intern Med* 1989; **111**: 678-80.
49. **Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM.** Effect of flouride tratment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990: **322**: 802-9.
50. **Riggs BL.** Treatment of osteoporosis with sodium fluoride or parathyroid hormone. En consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1991: **91(suppl 5B)**: 37S-41S.
51. **Maclntyre I, Stevenson JC, et al.** Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; **1**: 900-902.
52. Consensus Conference. Osteoporosis. *JAMA* 1984; **252**: 799-802.
53. **Iosif CS, Batra S, EK A, Astedt B.** Estrogen receptors in the woman female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; **141**: 817-20.
54. **Brenner PF.** The menopausal syndrome. *Obstet Gynecol* 1988; **72**: 6S.
55. **Notelowitz M.** Gynecological problems of menopausal women: Part I. Changes in senital tissue. *Geriatrics* 1978: **33**: 24-30.
56. **Semmens JP, Wagner G.** Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982: **248**: 455-58.
57. **Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS.** Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983: **61**: 403.
58. **Castelli W.** Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 1984; **76**: 4-12.
59. **Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM.** Menopause and coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; **89**: 157-61.
60. **Fahraeus L.** The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988; **72**: 18S.
61. **Hazzard WR.** Estrogen replacement and cardiovascular disease: Serum lipids and blood pressure effects. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**:1847-53.
62. **Petitti DB, Perlman JA, Sidney S.** Postmenopausal estrogen use and heart disease. *N Engl J Med* 1986; **315**: 131-32.
63. **Stubblefield PG.** Postmenopausal estrogen and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1987: **316**: 342-43.
64. ACOG technical bulletin. Estrogen replacement therapy. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington D.C. April 1986.
65. **Notelovitz M.** Estrogen replacement therapy: Indications, contraindications, and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 1989 :**161**: 1832-41.
66. **Henderson BE.** The cancer question: An overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 1859-64.
67. **Hammond CB, Jelovsek FR, et al.** Effects of long-term estrogen replacement therapy. II. Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1979; **54**: 74-79.
68. **Steinberg KK, Thaker SB, Smith SJ.** A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991*;* **256**:1985-90.
69. **Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Hennekens CH et al.** Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; **264**: 2648-53.
70. **Charles AG.** Estrogen replacement after menopause. When is it warranted? *Postgrad Med* 1989: **85(4)**: 99-104.

71. **Chu J, Schweid AI, Weiss NS.** Survival among women with endometrial cancer: a comparison between users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **143**: 569-73.

72. **Cumming SR.** Evaluating the benefits and risks of postmenopausal hormone therapy. In consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; **91(suppl 5B)**: 14S-18S.

73. Hormone replacement therapy. Highlights from the Sixth International Congress on the Menopause. Bangkok, Thailand October-November 1990.

74. **Ettinger B.** Optimal use of postmenopausal hormone replacement. *Obstet Gynecol* 1988; **72**: 31S-36S.

75. **Hahn RG.** Compliance considerations with estrogen replacement: withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**:1854-58.

76. **Samsioe G.** Introduction to steroids in the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **166**: 1980-5.

77. **Harlap S.** The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **166**: 1986-92.