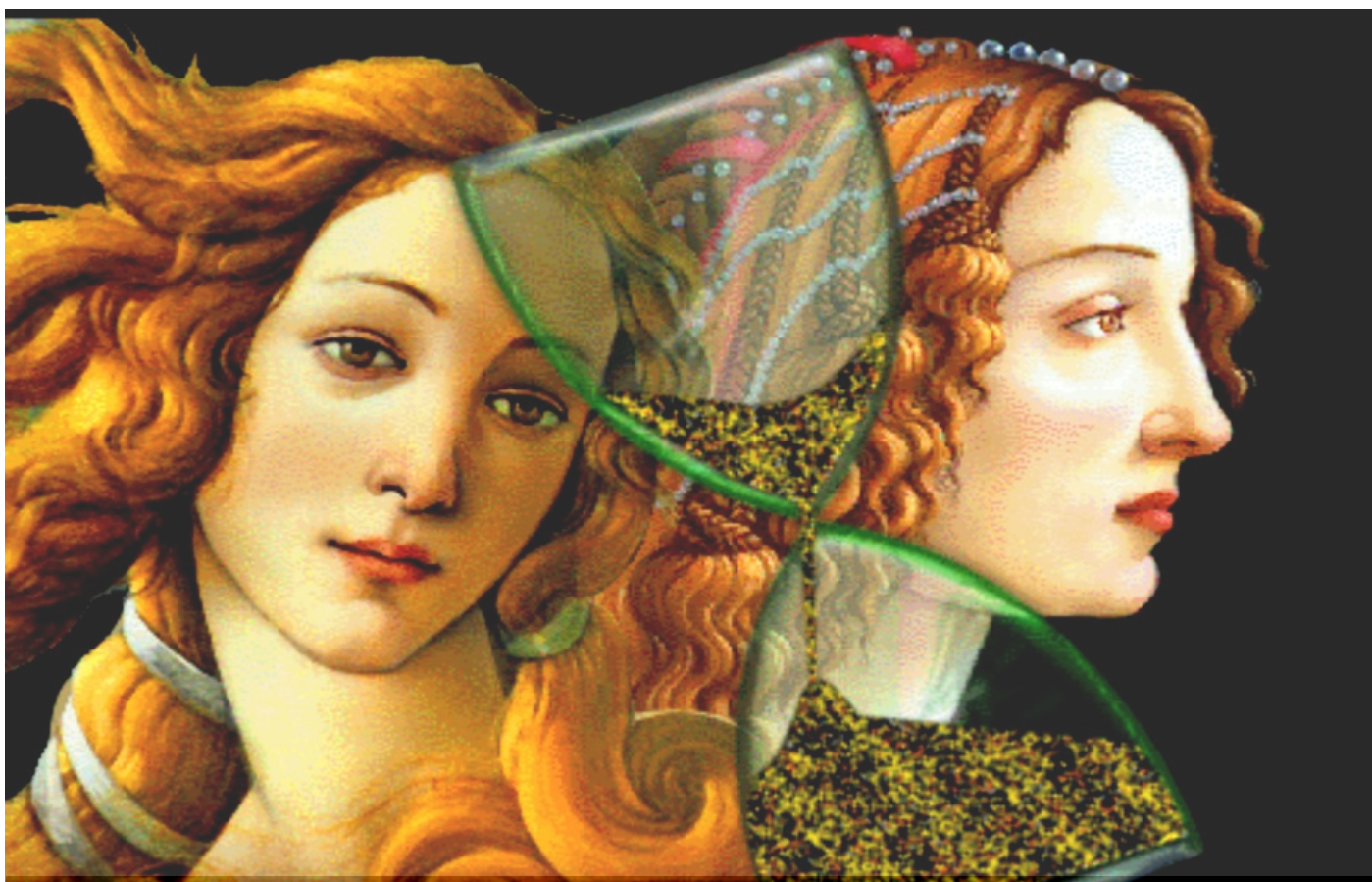




SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO  
INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY  
SOCIEDAD CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

## II BOARD SCHOOL CHILENO EN MENOPAUSIA

CERTIFICADO POR SOCHICLIM - IMS- SOCHOG  
en el XXXIII Congreso Chileno de Ginecología y Obstetricia



[www.climaterio.cl](http://www.climaterio.cl)

Versión revisada *post hoc* en enero del 2012, aprobada para publicación en WEB por el Directorio de SOCHICLIM

SOCHICLIM- IMS – SOCHOG  
II BOARD WORKSHOP 2011  
CERTIFICADO DE ACTUALIZACIÓN EN MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Sociedad Chilena de Climaterio  
International Menopause Society  
Sociedad Chilena de Ginecología y Obstetricia

Invitados Extranjeros



**Prof. Dr.  
Martin Birkhäuser**

Presidente de la Sociedad Suiza de Osteología

Profesor Titular, es el jefe de la División de Endocrinología Ginecológica de la Universidad de Berna, Suiza.

Obtuvo su título en 1969, en la Universidad de Basilea y se especializó en Medicina Interna y luego en Endocrinología Ginecológica.

Su especial interés en la menopausia se refleja en su producción científica destacando investigaciones en el campo de la menopausia, en osteología, lípidos, terapias hormonales, calidad de vida, ovario poliquístico, anticoncepción hormonal, progestinas, transexualismo, neuroendocrinología y fertilidad, acumulando mas de 120 publicaciones indexadas y numerosas citaciones.

Fue editor principal del Health Plan for the Adult Woman el primer manual de manejo integral publicado por IMS en 2005.

Es miembro de numerosas sociedades científicas y ha sido distinguido como miembro honorario de sociedades de menopausia de Portugal, Rumania, Hungría, Turquía y Chile.

Fue presidente de la Sociedad Europea de Menopausia y de la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS) y miembro del comité ejecutivo de la International Menopause Society (IMS).



**Prof. Dr.  
Javier Ferrer Barriendos**

Presidente de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). 2006-2010

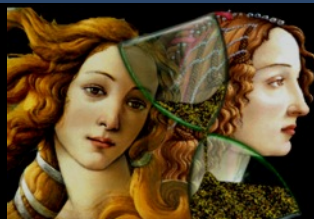
Catedrático y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital universitario Central de Asturias (Oviedo) desde 1983.

Concluyó la especialización en Obstetricia y Ginecología en el Hospital Clínico de Valencia en 1973. Como Profesor Adjunto por oposición dirigió la Unidad de Endocrinología Ginecológica y Esterilidad de dicho Hospital. Completó la formación con estancias en el Hôpital Edouard Herriot de Lyon (Francia), Istituto di Tumori de Milán (Italia) y Clinica Mayo en Scottsdale (Arizona, USA).

Ha publicado numerosos artículos en revistas nacionales e internacionales (más de 200), así como diversos libros y ha participado en numerosos clinical trials.

Es miembro de numerosas sociedades médicas internacionales, habiendo desempeñado la Vicepresidencia de la SEGO (Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología) desde 1988 hasta 1991. Ha organizado los Congresos Nacionales de la SEGO (1987), AEEM (1993) y SEGE (Sociedad Española de Ginecología Endoscópica) (1999).

Académico Numerario de la Real Academia de Medicina desde 2001



[www.climaterio.cl](http://www.climaterio.cl)





SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO  
INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY  
SOCIEDAD CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**II BOARD SCHOOL CHILENO EN MENOPAUSIA**

**CERTIFICADO POR SOCHICLIM - IMS - SOCHOG  
en el XXXIII Congreso Chileno de Ginecología y Obstetricia**

Directores

**Dr. Sergio Brantes** (Chile) SOCHICLIM

**Prof.Dr. Martin Birkhäuser** (Suiza) IMS

Comité organizador:

**Dr. Juan E. Blümel, Dr. Luis Cruzat, Dr. Pablo Lavín, Dr. Jaime Martínez, Dr. René Montaña,  
Dr. Isidoro Navarrete, Dr. Eduardo Osorio, Dr. Manuel Parra**

Invitados Extranjeros

**Prof. Dr. Martin Birkhäuser** (Suiza)

Profesor titular Universidad de Berna  
Presidente Sociedad Suiza de Osteología

**Prof. Dr. Javier Ferrer** (España)

Profesor Titular Universidad de Oviedo  
Pastpresidente Sociedad Española de Menopausia

Auspicia: Ministerio de Salud de Chile

Patrocinan:

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral, Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica, Sociedad Chilena de Mastología

Universidad de Chile, Universidad Católica de Chile, Universidad de Valparaíso, Universidad de Concepción, Universidad de La Frontera, Universidad de Los Andes, Universidad de Santiago, Universidad Andrés Bello, Universidad Austral, Universidad del Desarrollo, Universidad Mayor, Universidad San Sebastián, Universidad Finis Terrae

Sochiclim agradece el auspicio irrestricto de laboratorios:

Bayer Pharma, Merck Sharp and Dohme (MSD), Pfizer, Grünenthal, Gynopharm, Silesia, Pasteur, Laboratorio Chile



SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO  
INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY  
SOCIEDAD CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

## II BOARD SCHOOL CHILENO EN MENOPAUSIA

**CERTIFICADO POR SOCHICLIM - IMS - SOCHOG**  
**en el XXXIII Congreso Chileno de Ginecología y Obstetricia**

### *Palabras del Presidente*

Estimados socios, amigos y colegas,

El rol del médico a cargo del cuidado de mujeres se ha vuelto cada vez más complejo y comprometido: además de enfocarnos en la detección de enfermedades que causan morbilidad y mortalidad, hoy día asistimos a nuestras mujeres en el manejo de numerosos estados co-mórbidos, que requieren ser coordinados con otras especialidades, destacando la diabetes y la hipertensión por su prevalencia cercana a la mitad de todas las mujeres. Por eso, estos temas ocupan un espacio importante en este curso.

No obstante, el rol del médico se extiende mucho más, por ser un consejero de confianza y un decisivo agente en la promoción de conductas preventivas y en cuanto pueda mejorar la calidad de vida de las mujeres.

Obtener una buena calidad de vida es una finalidad de altísima importancia, tal como es el hecho de contribuir a que los seres humanos se pueda proyectar hacia sus diversas formas de realización, para bien de sí mismos y de quienes los rodean.

Es cada vez más esencial para el médico a cargo del cuidado de mujeres en edad de la peri y posmenopausia, estar al día en los fundamentos basados en conocimientos objetivos y metodologías comprobables, especialmente en la época que nos toca vivir, que se caracteriza por la abundancia de información contradictoria, que fluye desde diversas fuentes, a menudo sin rigurosidad o basada en la mitología.

No trabajamos solamente para reducir morbilidad y mortalidad, tratamos de preservar la autonomía, de lograr autocuidado además de reducir todos los padecimientos que sea posible. Además de acoger las múltiples guías de buen manejo de los estados mórbidos y premórbidos, hemos llegado a consensuar el uso rutinario de algunos instrumentos estandarizados que logran detectar los principales problemas subjetivos de las pacientes, para apoyar decisiones terapéuticas, de manera simplificada pero eficiente y basadas en la mejor evidencia disponible,

Este es el espíritu de este curso, reunir a médicos y especialistas para hablar de la evidencia en los temas más prácticos del manejo del climaterio y hacerlo en conjunto con nuestras sociedades más afines es motivo de honda satisfacción.

Deseo a todos una muy provechosa jornada y una cordial convivencia

Dr. Sergio Brantes Glavic



[www.climaterio.cl](http://www.climaterio.cl)





**PROGRAMA**  
**II BOARD SCHOOL CHILENO EN MENOPAUSIA**  
**DOMINGO 13 DE NOVIEMBRE 2011**

**08:30** Acreditación y entrega de materiales. Diaporama de temas selectos

**08:50** Inauguración - Palabras del presidente y de los directores del curso

***“Redefiniendo el Síndrome climatérico”.*** **Presiden: René Montaña - Luis Cuitiño**

**09:00** La ética de tratar o no, a la mujer en el climaterio. **Prof. Dr. Javier Ferrer** (España)

**09:25** Particularidades del climaterio en SOP, obesidad y síndrome metabólico. **Prof. Asoc. Dra. Paulina Villaseca**

**09:50** ¿Qué es climaterio sintomático?, ¿a quién debiéramos tratar con TRH?. **Prof. Dr. Martin Birkhäuser** (Suiza)

**10:15** MRS y otras puntuaciones para caracterizar clínicamente el climaterio. **Prof. Asoc. Dr. Juan E. Blümel**

**10:40** Preguntas y respuestas.

***“Controversias en Climaterio”.*** **Presiden: Prof. Dr. Angelo Castiglione - Dr. Patricio Barriga**

**11:00** ¿Pueden los estrógenos proteger contra el cáncer de mama?, WHI y otros estudios. **Prof. Dr. Javier Ferrer** (España)

**11:25** Riesgo cardiovascular y estrógenos, ¿dónde estamos hoy?. **Dr. Mauricio Fernández**

**11:50** Osteoporosis: estrógenos, bisfosfonatos y R. de estroncio: ¿Qué para quién?. **Prof. Asoc. Dra. Claudia Campusano**

**12:15** Tratamientos hormonales cuando hay factores de riesgo mamario. **Dr. Carlos Rencoret**

**12:40** Preguntas y respuestas

**Simposio Almuerzo: *“Terapias”.*** **Presiden: Dr. Patricio Silva - Dr. Leoncio Fuentes**

**13:30** Puesta al día, la evidencia esencial en tibolona. **Dr. Luis Cruzat**

**13:55** Nuevas fronteras en terapias: antidepresivos, SERMS. **Prof. Dr. Javier Ferrer** (España)

**14:20** Manejo clínico de la mujer hipertensa en el climaterio. **Prof. Dr. Martin Birkhäuser** (Suiza)

**14:45** preguntas y respuestas

***“Manejo de aspectos específicos en el climaterio”.*** **Presiden: Prof. Dr. Italo Campodónico - Dr. Mauricio Villarroel**

**15:30** Comienzo seguro de una terapia de reposición: las edades y factores críticos. **Prof. Dr. Martin Birkhäuser** (Suiza)

**15:55** Manejo del Climaterio en pacientes con diabetes mellitus y/o hipotiroidismo. **Dr. Carlos Grant**

**16:20** Evaluación del endometrio en las mujeres posmenopáusicas. **Prof. Asist. Manuel Parra**

**16:45** Preguntas y respuestas

***“Posturas oficiales en manejo del climaterio”***

**17:00** Recomendaciones para el manejo del climaterio. Síntesis. **Prof. Asist. Sergio Brantes**

**17:30** Prueba y discusión de la prueba, cierre.

**PLENARIA INAUGURAL DEL XXXIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA:**

**18:00** La obstetricia en los próximos 10 años. **Prof. Dr. Roberto Romero** (EEUU)

**19:00** Inauguración Congreso SOCHOG.

**19:00** Ceremonia Inaugural.



## La ética de tratar o no, a la mujer en el climaterio

### Javier Ferrer

Past President de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

Catedrático y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

La misión de la medicina consiste no solo en curar la enfermedad, sino también el mantenimiento de la salud definida por la OMS en 1946 como "bienestar físico, mental y social". Esta ya clásica definición puede considerarse como preludio de lo que hoy entendemos como Calidad de Vida Relacionada con la Salud. Por lo tanto, el personal sanitario se encuentra con el reto del mantenimiento de la salud durante la menopausia en sentido amplio, es decir el mantenimiento de la calidad de vida de nuestras pacientes.

La ética de nuestros tratamientos, incluso del no tratamiento depende de la conjunción de tres aspectos:

- a) la evaluación de la calidad de vida en pacientes sintomáticas;
- b) la existencia de riesgo elevado fundamentalmente de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y osteoporosis.
- c) el balance entre los riesgos y los beneficios de nuestro tratamiento.

El análisis de la calidad de vida introduce una nueva dimensión en la evaluación de las pacientes. Actualmente disponemos de una amplia batería de herramienta psicométricas capaces de medir la calidad de vida desde un punto de vista genérico, específico (referido al período menopáusico), o ultraespecífico analizando parcelas muy concretas (por ejemplo, la sexualidad, la ansiedad, la depresión, etc). La mayoría de los datos parecen indicar un deterioro de la calidad de vida vinculado a la aparición de la sintomatología, aunque existe una influencia notable de factores culturales, raciales e incluso de la actitud con la que se aborda transición menopáusica.

No hay evidencia de que la menopausia asintomática se acompañe de alteración de la calidad de vida. Desde el punto de vista de la ética médica puede ser no ético la abstención terapéutica en aquellos casos en que la menopausia se convierte en un auténtico infierno para la mujer, o simplemente se vivencia como un importante deterioro de la calidad de vida.

Por otra parte, la atención sanitaria de la menopausia ofrece una gran oportunidad para identificar los factores de riesgo (FR) para la prevención de las enfermedades que causan una alta mortalidad o discapacidad. Siempre es necesario promover un estilo de vida saludable e identificar FR con el fin de estratificar a las personas según su riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer (especialmente de mama) y osteoporosis. Varios sistemas de evaluación del riesgo nos permiten evaluar el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular mortal o grave, la aparición de cáncer en la mama o una fractura en los próximos años. En pacientes de alto riesgo, se deben introducir intervenciones terapéuticas que minimicen en lo posible dicha posibilidad. En el campo de la ética una abstención terapéutica no sería adecuada, por ejemplo, en una paciente osteoporótica con una fractura vertebral.

Finalmente, cualquier fármaco presenta efectos secundarios. Debe individualizarse cada intervención terapéutica, de tal modo que los beneficios superen los riesgos. □□□

### Bibliografía

1. Ferrer-Barriendos J. Guía de calidad de vida en la menopausia. Doctoractive Ed, Barcelona, 2007.
2. Ferrer J. Cáncer de mama en la menopausia. Doctor Active Ed, Barcelona;2008.
3. Ferrer J. Calidad ósea en la menopausia.. Doctor Active Ed, Barcelona; 2009
4. Ferrer J, Neyro JL, Estevez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic post-menopausal women. Maturitas 2005; 52 S: S7-S22.
5. Castelo-Branco C, Ferrer J, Palacios S, Cornago S, Peralta S. Spanish post-menopausal women's view points on hormone therapy. Maturitas 2007;56(4):420-8.
6. Llana P, Iñarrea J, Gonzalez C, Alonso A, Arnott I, Ferrer-Barriendos J. Differences in health related quality of life in a sample of Spanish menopausal women with and without obesity. Maturitas 2007;58 (4):387-94.
7. Cancelo MJ, Castelo-Branco C, Neyro JL, Palacios S, Sánchez-Borrego R, Ferrer J
8. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal osteoporotic women: a prospective spanish cohort study. Climacteric 2008;11, suppl 2 :243, PS-287.
9. Castelo-Branco C. palacios S, Ferrer-Barriendos J, Parrilla JJ, Manubens M, Alberich X, Martí A and the Cervantes Study Group.
10. Understanding how personality factors may influence quality of life: development and validation of the Cervantes Personality Scale. Menopause 2008;15:914-8.



## Particularidades del climaterio en obesidad, síndrome metabólico y síndrome de ovarios

**Dra. Paulina Villaseca,**

Ginecóloga. Prof. Asociada de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

La menopausia se asocia a un mayor riesgo cardiovascular relacionado a la aparición o incremento de diversos y múltiples factores de riesgo cardiovascular. Entre ellos, la obesidad, que es una condición heterogénea con respecto a la posibilidad de complicaciones metabólicas. La evidencia sugiere que la acumulación central de grasa es un factor crítico en la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular. Los adipocitos de la cavidad abdominal son altamente lipolíticos comparados con adipocitos de otros depósitos de grasa. Ocurre un aumento de flujo de ácidos grasos libres al hígado resultado de las células adiposas intra-abdominales altamente lipolíticas, lo que explica en parte el estado dislipidémico e hiperinsulinémico en la obesidad central. Las anormalidades metabólicas asociadas a la obesidad abdominal se traducen en un aumento sustancial de riesgo cardiovascular: concentraciones plasmáticas elevadas de apolipoproteína B, de insulina y de LDL pequeñas y densas, características frecuentes en la obesidad visceral, son factores de riesgo significativos para enfermedad coronaria<sup>1</sup>.

La transición a la menopausia ha demostrado un aumento global de la grasa corporal y abdominal, ya desde la perimenopausia<sup>2</sup>, y la acumulación de tejido adiposo visceral con la edad se acelera con la menopausia<sup>3</sup>. Estudios longitudinales determinan un aumento en 2 veces del índice cintura/cadera en el estatus posmenopáusico versus el premenopáusico<sup>4,5</sup>. En un estudio longitudinal con DEXA se confirma el aumento de la masa grasa total y troncal en la posmenopausia PM<sup>6</sup>. La TH puede prevenir el aumento de grasa central que se observa en la posmenopausia<sup>7</sup>. Por otro lado, en el climaterio hay una disminución del gasto energético; tanto el metabolismo basal como el metabolismo durante actividad son menores en la PM que en la premenopausia<sup>8</sup>, llevando a un balance energético positivo hacia la acumulación de grasa.

La obesidad central se asocia a un perfil más androgénico, con niveles aumentados de testosterona libre y disminuidos de SHBG, tanto en la pre como la postmenopausia<sup>9,10</sup>.

Por otro lado, el síndrome de ovarios poliquísticos SOP se asocia a síndrome metabólico aproximadamente en un 60% de las mujeres en edad fértil, y muchas de ellas presentan obesidad central. En su etapa de vida climatérica y postmenopáusica, estas pacientes tienen SHBG baja e índice de andrógenos libres alto, y son más hiperandrogénicas que las menopáusicas no SOP<sup>11</sup>. Los ovarios liberan cantidades mayores de andrógenos también en las etapas más tardías de la vida reproductiva, y las glándulas suprarrenales continúan produciendo andrógenos de tal manera que los niveles de andrógenos permanecen relativamente altos y estables<sup>12</sup>. Además, estas pacientes tienen menores niveles de FSH comparadas con controles y tienen menos síntomas propios de climaterio<sup>13</sup>. En la postmenopausia la conversión intracrina de los precursores androgénicos en estrógenos ocurre en el tejido adiposo, que aumenta en el climaterio como se explica arriba. Las pacientes con SOP están más expuestas a tener más cánceres desde la premenopausia<sup>14</sup>, en especial del endometrio<sup>15,16</sup> o que se relaciona con la deficiente oposición progestativa asociada a la anovulación, y también con la resistencia a la insulina, que tiene

su propio rol en la predisposición al cáncer. Este riesgo persiste en la PM y es mayor que el de mujeres no SOP.

El riesgo cardiovascular está aumentado en este síndrome<sup>17</sup>. Hay evidencia que las alteraciones metabólicas persisten al llegar a la menopausia<sup>18</sup>: obesidad, HOMA-IR más elevado, mayor índice de masa corporal y circunferencia de cintura. Un metanálisis reciente encuentra que el SOP aumenta al doble el riesgo de enfermedad coronaria, pero si se ajusta según IMC, el riesgo relativo es sólo un 50% más alto que los controles, indicando que la obesidad es un factor de riesgo decisivo e independiente<sup>19</sup>.

### Referencias

- <sup>1</sup> Lamarche B, Tchernof A, y cols. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:1955-1961
- <sup>2</sup> Gambacciani M, Ciaponi M, y cols. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric*, 1999;2:37-44
- <sup>3</sup> Kotani K, Tokunaga K, y cols. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes* 1994;18:207-212
- <sup>4</sup> Björkelund C, Lissner L, y cols. Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *Int J Obes* 1996;20:213-219
- <sup>5</sup> Poehlman ET, Toth MJ, y cols. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673-675
- <sup>6</sup> Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes* 2010;34:1265-1274
- <sup>7</sup> Salpeter SR, Walsh JM, y cols. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554
- <sup>8</sup> Poehlman ET, Toth MJ, y cols. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673-675
- <sup>9</sup> Evans DJ, Hoffmann RG, y cols. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol metab* 1983;57:304-310.
- <sup>10</sup> Kaye SA, Folsom AR, y cols. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1991;20:151-156
- <sup>11</sup> Markopoulos MC, Rizos D, y cols. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:623-631
- <sup>12</sup> Puurunen J, Piltonen T, y cols. Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1973-1978
- <sup>13</sup> Schmidt J, Brännström M, y cols. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome PCOS: a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2178-2185
- <sup>14</sup> Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Obesity and familial obesity and risk of cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011;20:438-443
- <sup>15</sup> Friedenreich CM, Biel RK, y cols. Case-Control Study of the Metabolic Syndrome and Metabolic Risk Factors for Endometrial Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 Oct 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21921255.
- <sup>16</sup> Toulis KA, Goulis DG, y cols. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011;17:741-760
- <sup>17</sup> Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas* 2011;68:13-16
- <sup>18</sup> Puurunen J, Piltonen T, y cols. Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1827-1834
- <sup>19</sup> de Groot PC, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:495-500



## Qué es climaterio sintomático, ¿a quién debiéramos tratar con TRH?

El efecto del climaterio sobre el trofismo y funciones celulares es muy amplio, acorde con la distribución universal de receptores estrogénicos. Coincide una mayor abundancia de síntomas con grados mayores de hipoestrogenismo. Algunas mujeres ya tienen síntomas atribuibles desde antes de la menopausia y no todos se explican tan solo por los niveles de estrógenos. El papel de las gonadotropinas y de otros cambios es apenas conocido.

Un porcentaje de las pacientes llega al climaterio sin síntomas reconocibles o de magnitudes poco importantes, por no causar trastornos subjetivos y prosiguen así el resto de su vida; sin embargo, más de la mitad de las mujeres tiene síntomas específicos, es decir, son causados directamente por el hipogonadismo y responden a la reposición de las hormonas carenciadas.

A más temprana la instalación de la menopausia, mayores repercusiones tiene sobre la salud a largo plazo, especialmente duplicando el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y fracturas graves, independiente de la mayor o menor adaptación a los síntomas funcionales que haya podido conseguir la paciente. Por eso, las sociedades científicas coinciden en recomendar la terapia de reposición hormonal a toda menopáusica precoz o temprana, que no tenga contraindicaciones, a lo menos hasta la edad promedio de la menopausia natural.

La magnitud de los síntomas funcionales es variable de una paciente a otra y se consigue alivio espontáneo en algunos de ellos, en coincidencia con la atenuación del grado de hipoestrogenismo que pueda otorgar la esteroidogénesis remanente, especialmente suprarrenal, y en otras, como resultado de la adaptación a la atrofia. Por eso, vemos pacientes que muestran signos claros de atrofia de órganos estrógenos dependiente, tales como los tejidos genitales y cutáneo, pero que no declaran síntomas funcionales.

Aproximadamente la mitad de las pacientes tienen bochornos o sudoración durante los cinco años que siguen a la menopausia, de magnitud tal, que debieran ser tratadas. Después el porcentaje declina hasta los diez años, pero sin desaparecer porque de ahí en adelante, persiste o incluso recién aparece, hasta en un 10% de las mujeres.

El bochorno y la sudoración son reconocidos por su especificidad, pero no son los síntomas más frecuentes, ya que una mayor proporción de pacientes sufre artralgias, cuya especificidad aumenta si asocia con la proximidad temporal con la menopausia y más aún si se agregan síntomas vasomotores.

Es durante la transición a la menopausia cuando bruscamente comienzan a manifestarse, de forma pandémica, los síntomas emocionales y cognitivos: depresión, agresividad, angustia, insomnio, olvidos y otros. Fácil resulta reconocer un trastorno serotoninérgico en estos síntomas, pero la causa directa es la insuficiencia gonadal y su especificidad crece a medida que se suman síntomas atribuibles. Por ejemplo, depresión sin bochornos tiene baja especificidad, especialmente si concurren muchos factores psicosociales y anhedonia, pero insomnio, irritabilidad o depresión coincidiendo con bochornos y sudoración, tiene muy alta especificidad.

De acuerdo a la lógica y a la experiencia demostrada por evidencia, los trastornos deberían tratarse corrigiendo la anomalía que los provoca, con intervenciones eficaces, a menos que estas causen daño o produzcan un balance inaceptable entre riesgos y beneficios. Por eso la recomendación de cómo tratar, pondera cuidadosamente estos factores para no caer en daños por exceso ni por omisión.

También la lógica y la experiencia demuestran que el tratamiento de cada uno de los síntomas por separado es aceptable cuando hay contraindicaciones para la corrección de la causa directa, es decir para la reposición con estrógenos, pero puede significar una suma de fármacos analgésicos, antiinflamatorios, inhibidores de recaptación de serotonina, hipolipemiantes y una cantidad apreciable de recursos gastados en medidas cosméticas para la atrofia genital y cutánea, en circunstancias que el estrógeno adecuado puede bastar por sí solo, y llegar a evitar parcial o totalmente el uso de todos ellos, siempre que no haya contraindicaciones.

Si bien la tendencia natural es a adaptarse a los síntomas asociados al trastorno serotoninérgico hipoestrogénico y a los derivados de la disfunción endotelial, hay síntomas atrofícos de alta especificidad que nunca desaparecen, tales como los de la esfera urogenital, los cuales se suman a su vez a otros efectos sistémicos del hipoestrogenismo, para afectar también la vida sexual de las mujeres.

Además de los síntomas y efectos del climaterio descritos hasta aquí como una selección de alta importancia epidemiológica y de condiciones tratables, existen muchísimas descripciones de trastornos atribuibles al hipoestrogenismo, lo que hace imposible su reconocimiento en el acto médico de la consulta cotidiana, pero su ponderación resulta indispensable para una correcta valoración del balance entre riesgos y beneficios en cada caso particular.

Esto ha llevado a la formulación de numerosos instrumentos que pretenden recopilar y cuantificar variados síntomas; algunos de estos cuestionarios son muy adecuados para propósitos de investigación pero pocos con verdadera aplicabilidad en el contexto de una consulta estándar, por su extensión.

Otra conferencia se hace cargo en este curso de esta parte fundamental de la semiología médica.

Deberíamos tratar con estrógenos a todas las pacientes en quienes se reconocen riesgos y/o síntomas específicos asociados al hipoestrogenismo, en quienes la intervención hormonal no signifique un riesgo objetivo mayor o esté contraindicada.

Por tanto, las terapias paliativas no hormonales son una segunda línea, aceptables en pacientes en riesgo de recidiva de tromboembolismo, en riesgo de complicaciones por macroangiopatía o portadores de cánceres hormono-sensibles y las demás situaciones transitorias que se describen en las guías, tales como sangrado genital sin diagnóstico o condiciones agudas, tales como hepatitis o inmobilizaciones sin protección antitrombótica.

La recomendación final, se orienta a adquirir la destreza suficiente para aplicar e interpretar los instrumentos diseñados para cuantificar síntomas a considerar en el balance entre beneficios y riesgos, al momento de decidir una terapia. □□ SBG.



## MRS y otras puntuaciones para caracterizar clínicamente el climaterio.

Se han utilizado numerosos cuestionarios para tratar de agrupar y ponderar los múltiples síntomas del climaterio. Algunos de estos instrumentos son muy sensibles y específicos para determinados aspectos del climaterio, pero no fáciles de implementar. Otros son muy detallados y precisos, como la Escala Cervantes, pero requieren mayores ajustes de validación transcultural y también mayor dedicación para su aplicación.

De entre varios de estos instrumentos, uno de ellos ha recibido mayor atención en nuestro medio, por su adaptabilidad a la realidad de la consulta, y por estar validado en poblaciones chilenas. Esta es la escala MRS (Menopause Rating Scale), elaborada en Alemania por hace dos décadas. Se inspiró en modelos estadísticos que ponderaron frecuencia y especificidad de síntomas, cuantificados por la representación gráfica de la percepción subjetiva de la paciente, o sea mediante escalas análogas.

La segunda fase consistió en la comprobación de especificidad de síntomas, de tal manera que una puntuación determinada sirviera para identificar pacientes a tratar y predijera los resultados de un tratamiento de reposición hormonal. La misma escala repetida más adelante serviría para cuantificar la evolución de los síntomas, ya sea de forma espontánea o como resultado de alguna intervención terapéutica.

Todo lo descrito ha ocurrido y su utilidad ha quedado demostrada, a pesar de su inferioridad en aspectos de detalle, en cuyo caso es necesario recurrir a cuestionarios más precisos.

Nuestra sociedad recomienda el uso de la escala MRS para ser aplicada como cuestionario a todas las pacientes desde la perimenopausia. Recomienda también cuantificar los resultados, ojalá por medios informáticos, y mejor aún, mantener una planilla de resumen de resultados para análisis prospectivos.

El cuestionario debería ser aplicado tal como ha sido validado en nuestro idioma.

Para su interpretación, las preguntas del cuestionario se agrupan en tres grupos o dominios, el primero de los cuales reúne síntomas somáticos y autonómicos. Cuatro de los ítems de la MRS se cuantifican en este grupo y comprende síntomas vasomotores (bochornos y/o sudoración), palpitaciones, trastornos del sueño y molestias articulares o musculares. La suma de 8 puntos en este dominio, obtenidos al aplicar una escala análoga (0=ausente, 1=leve, 4=severo), indica que los síntomas son con alta probabilidad específicos y la paciente tendría indicación de terapia de reposición estrogénica, si no hay contraindicaciones.

En el caso de los síntomas del grupo "psicológico", se ponderan por separado la presencia de angustia, ansiedad, agresividad y abatimiento. Seis puntos bastan en este dominio para justificar un tratamiento.

Las tres restantes preguntas se agrupan de forma bastante arbitraria como síntomas "urogenitales". En este grupo bastan 3 puntos para decidir a favor de una terapia, dada la alta especificidad de los síntomas.

Si bien la escala MRS se demuestra eficiente para tamizaje, determinados aspectos son evaluados con más precisión con cuestionarios específicos. □□□SBG

### Bibliografía

- Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric*. 2000 Mar;3(1):50-8.
- Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric*. 2000 Mar;3(1):59-64.
- Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jul 30;1:28.
- Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, Do MT. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Sep 2;2:45.
- Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Nov 22;2:67.
- Zöllner YF, Acquadro C, Schaefer M. Literature review of instruments to assess health-related quality of life during and after menopause. *Qual Life Res*. 2005 Mar;14(2):309-27.
- Dinger J, Zimmermann T, Heinemann LA, Stoehr D. Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 May 31;4:32.
- Aedo S, Porcile A, Iribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. *Rev. Chil. Obstet Ginecol* 2006; 71(6): 402-409
- Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas*. 2007 Jul 20;57(3):271-8
- Prado M, Fuenzalida A, Jara D, Figueroa R, Flores D, Blümel JE. [Assessment of quality of life using the Menopause Rating Scale in women aged 40 to 59 years]. *Rev Med Chil*. 2008 Dec;136(12):1511-7.
- Jara D, Fuenzalida A, Figueroa R, del Prado M, Flores D, Blümel JE, Chedraui P. Is the Menopause Rating Scale accurate for diagnosing sexual dysfunction among climacteric women? *Maturitas*. 2009 Mar 20;62(3):321-3.
- Chedraui P, Pérez-López FR, Aguirre W, Calle A, Hidalgo L, León-León P, Miranda O, Martínez N, Mendoza M, Narváez J, Sánchez H, Schwager G, Quintero JC, Zambrano B, Barreuzeta J, Hernández D, Paredes JE. Beliefs regarding menopausal hot flushes among climacteric women as assessed with the Hot Flush Beliefs Scale. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):298-304.
- Bhattacharya SM, Jha A. A comparison of health-related quality of life (HRQOL) after natural and surgical menopause. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):431-4.
- Chedraui P, Pérez-López FR, Mendoza M, Leimberg ML, Martínez MA, Vallarino V, Hidalgo L. Factors related to increased daytime sleepiness during the menopausal transition as evaluated by the Epworth sleepiness scale. *Maturitas*. 2010 Jan;65(1):75-80.
- Llaneza P, Fernández-Iñarrea JM, Arnott B, García-Portilla MP, Chedraui P, Pérez-López FR. Sexual function assessment in postmenopausal women with the 14-item changes in sexual functioning questionnaire. *J Sex Med*. 2011 Aug;8(8):2144-51.
- Arakane M, Castillo C, Rosero MF, Peñafiel R, Pérez-López FR, Chedraui P. Factors relating to insomnia during the menopausal transition as evaluated by the Insomnia Severity Index. *Maturitas*. 2011 Jun;69(2):157-61.
- Chedraui P, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, San Miguel G, Avila C; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Assessing predictors of sexual function in mid-aged sexually active women. *Maturitas*. 2011 Apr;68(4):387-90.



ESCALA MRS VALIDADA EN CHILE

**¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad?**

Marque la casilla pertinente de cada molestia con una "X".  
Ejemplo, marque en la casilla "0" cuando "no tiene molestia" y en la casilla 1 a la 4 según como siente la intensidad de la



PUNTOS	0	1	2	3	4
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					

- 1 Bochornos, sudoración, calores
- 2 Molestias al corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión al pecho)
- 3 dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco)
- 4 Estado de animo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste, a punto de llorar, sin ganas de vivir)
- 5 Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa, sentirse intolerante)
- 6 Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta, tendencia al pánico)
- 7 Cansancio físico y mental (rinde menos, se cansa fácil, olvidos frecuentes, mala memoria, le cuesta concentrarse)
- 8 Problemas sexuales (menos ganas de sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales, menor satisfacción sexual)
- 9 Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia al orinar, se le escapa la orina)
- 10 Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en los genitales, malestar o dolor con las relaciones sexuales)
- 11 Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones, dolores reumáticos)

**Cuadro tabulador con dominios agrupados**

Fecha	(Anotar día/mes/año)				
Síntomas Somato-vegetativos	Molestias o palpitaciones cardiacas Insomnio, problemas de sueño Dolores musculares y/o articulares	<b>&gt;8</b>			
Puntaje Somato-vegetativo (Trat. Si >8)					
Síntomas Psicológicos	Irritabilidad, agresividad Ansiedad (impaciencia, p nico) Agotamiento físico y mental	<b>&gt;6</b>			
Puntaje Psicológico (Trat. Si >6)					
Síntomas Urogenitales	Problemas sexuales (deseo, actividad) Dificultad para orinar, incontinencia Resequedad vaginal (dolor en el sexo)	<b>&gt;3</b>			
Puntaje Urogenital (Trat. Si >3)					
<b>Puntaje Total (somato + psico + uro)</b>	<b>Tratar si total &gt;8</b>				

1. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric*. 2000 Mar;3(1):50-8.
2. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric*. 2000 Mar;3(1):59-64.
3. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jul 30;1:28.
4. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, Do MT. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Sep 2;2:45.
5. Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Nov 22;2:67.
6. Dinger J, Zimmermann T, Heinemann LA, Stoehr D. Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 May 31;4:32.
7. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas*. 2007 Jul 20;57(3):271-8.
8. Aedo S, Schiattino I, Cavada G, Porcile A. Quality of life in climacteric Chilean women treated with low-dose estrogen. *Maturitas*. 2008 Nov 20;61(3):248-51.
9. Prado M, Fuenzalida A, Jara D, Figueroa R, Flores D, Blumel JE. [Assessment of quality of life using the Menopause Rating Scale in women aged 40 to 59 years]. *Rev Med Chil*. 2008 Dec;136(12):1511-7.





## Tratamiento de Osteoporosis Postmenopáusicas: ¿Estrógenos, Bisfosfonatos o Ranelato de estroncio?

### Dra. Claudia Campusano

Profesor Asociado de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más frecuente, y es la causa de las fracturas por fragilidad de las mujeres en el periodo posmenopáusico con el consiguiente problema de salud pública mundial.

Es importante destacar que la pérdida acelerada de hueso comienza un par de años antes de la menopausia y se acelera más en los primeros 2 a 4 años posteriores a ella. La edad también es un condicionante independiente de los otros factores de riesgo, asumiéndose que el riesgo de fractura osteoporótica se duplica cada 8 años después de los 50.

Las medidas no farmacológicas son la base de la prevención de la osteoporosis posmenopáusica pero también la base del tratamiento integral de la osteoporosis establecida. Las medidas dietéticas, con ingesta láctea adecuada y evitando el exceso de café y alcohol, han demostrado su utilidad. La suplementación con vitamina D debe ser enfatizada debido a que diversos estudios han demostrado altas tasas de déficit en la población posmenopáusica, incluso en países relativamente soleados como Chile. La promoción del ejercicio, especialmente en los que se ejerza efecto de la gravedad sobre el esqueleto, promueven la mantención o mejoría de la masa ósea y disminuyen el riesgo de caídas.

La decisión de iniciar tratamiento farmacológico se basa en la valoración del riesgo de fractura futuro y esta condicionado a la edad de la paciente, la densidad ósea, el riesgo de caídas, medicamentos concomitantes, etc. En los últimos años, diversos algoritmos han pretendido ayudar en esta toma de decisión y es de especial utilidad el propuesto por la OMS: FRAX. Si bien aún no está disponible una versión ajustada para Chile, esta herramienta permite establecer un riesgo estimado para fracturas de cadera u otras fracturas osteoporóticas, considerando la densidad ósea medida por DXA, pero puede también prescindir de ella. En la experiencia de centros donde está en uso clínico habitual, la herramienta FRAX permite postergar el inicio de medidas farmacológicas más específicas y acotar la población que realmente requiere tratamiento.

Hay consenso en que no se debe iniciar tratamiento farmacológico a pacientes con causas de osteoporosis secundaria que no hayan sido estudiadas y corregidas cuando esto sea posible.

El objetivo de todos los tratamientos específicos anti-osteoporosis es la prevención de fracturas, ya sea frenando la pérdida ósea, como ocurre con los antiresortivos o aumentando la formación ósea, como ocurre con los pro-formadores o anabólicos. La elección de alguno de los diferentes tipos dentro de cada categoría dependerá de la gravedad y características de la enfermedad y de la etapa de la vida en que se diagnostique.

Dentro de las diferentes opciones farmacológicas están los antiresortivos que incluyen en la actualidad a estrógenos, bisfosfonatos, SERMS, tibolona, calcitonina y denosumab. Dentro de los pro-formadores se reconoce en la actualidad a la PTH o

fragmentos de esta molécula, como el teriparatide. Sin clasificación definida está además el ranelato de estroncio, con actividad antiresortiva pero también con algún grado de actividad estimulante de osteoblastos.

Los estrógenos son, fisiopatológicamente, la estrategia más lógica para la prevención de osteoporosis posmenopáusica. Desde hace muchos años, numerosos estudios observacionales, ensayos clínicos y metanálisis han probado la utilidad de la terapia de reemplazo estrogénica en la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Una de las mejores evidencias es el estudio WHI, donde se trató a una población que no tenía un riesgo especialmente aumentado de fractura (como ocurre en la mayoría de los pacientes enrolados en los ensayos de otros medicamentos) pero donde se demostró una gran eficacia antifracturas vertebrales y de cadera. Los otros efectos de los estrógenos, como el manejo de la sintomatología vasomotora y urogenital hacen que puedan ser de primera elección en una paciente postmenopáusica reciente. Sin embargo, los riesgos cardiovasculares y tromboembólicos desaconsejan su uso en paciente postmenopáusicas más tardías.

Los bisfosfonatos son antiresortivos clásicos; la mayoría de sus representantes, ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera. Actúan inhibiendo la actividad osteoclástica y aumentando la apoptosis de ellos. Los diferentes estudios han demostrado aumento de la densidad ósea y eficacia antifracturas relacionada con ella. Dentro de los efectos colaterales están los gastroesofágicos para las formulaciones orales y las infrecuentes complicaciones derivadas del eventual exceso de supresión del metabolismo óseo, como son la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas subtrocantéricas de fémur.

El ranelato de estroncio es una sal que produce inhibición de la resorción ósea y posiblemente, por un mecanismo no completamente establecido aún, un efecto pro-formador de hueso. En estudios en población osteoporótica ha demostrado eficacia antifractura a nivel vertebral y en fracturas no vertebrales en globo. Solo en subpoblaciones de mayor riesgo ha sido probada la eficacia en fracturas de cadera. Los efectos colaterales incluyen molestias gastrointestinales, hipersensibilidad al medicamento y aumento de eventos tromboembólicos. Su uso diario puede limitar la adherencia al tratamiento. Debe destacarse que la densidad ósea puede ser artificialmente aumentada debido al mayor peso atómico de estroncio con respecto al calcio.□□□

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Guías de NAMS: Menopause. 2010 Jan-Feb;17(1):25-54
2. Guías de NOF: [www.nof.org/professionals/clinical-guidelines](http://www.nof.org/professionals/clinical-guidelines)
3. Guías IMS: Climacteric, 2007, 10(s2) :79-82
4. FRAX: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>



## Tratamientos hormonales cuando hay factores de riesgo mamario.

Después de la parcial y asimétrica difusión de los resultados de los primeros estudios aleatorizados de gran tamaño que evaluaban un tipo específico de terapia hormonal para la menopausia, quedó la impresión que los estrógenos eran los grandes causantes del cáncer de mama, impresión que aún perdura en la mente de mucha gente, pese a que los estudios completos han mostrado que los mismos estrógenos utilizados en el estudio WHI, pero sin adición de medroxiprogesterona, no solamente no mostraron aumento de la incidencia de cáncer de mama<sup>1</sup>, hoy se ha visto una disminución estadísticamente significativa<sup>2</sup>.

Esto permite reexaminar con más tranquilidad toda la evidencia en torno a los factores de riesgo para cáncer de mama y su posible influencia recíproca.

### Modelo de Gail

En el primer brazo del estudio WHI, se puso especial atención a los desenlaces de cáncer en pacientes que reunían el mejor modelo predictivo de cáncer de mama en ese momento<sup>3, 4</sup>, el modelo de Gail. No hubo significativamente más casos con cáncer en pacientes con factores de riesgo, así tuvieran uno o cinco puntos en dicho modelo<sup>5</sup>. Esto no quiere decir que esas paciente no van a presentar un cáncer durante una terapia con hormonas, solo dice que la frecuencia con hormonas o sin ellas es la misma.

La conclusión del clínico sigue siendo recomendar perseverancia en la pesquisa periódica, pero no hay razones de esta naturaleza para negar una TH cuando está indicada.

### Riesgo de Cáncer de mama en primer informe WHI: Estrógenos conjugados equinos + Medroxiprogesterona acetato<sup>5</sup>

	ECE+AMP	Placebo	HR	95% IC	
EDAD					
	50-59	0,31	0,26	1,2	0,80-1,82
	60-69	0,44	0,36	1,22	0,90-1,66
	70-79	0,54	0,41	1,34	0,88-2,04
PUNTAJE GAIL					
	<1.25	0,3	0,22	1,35	0,87-2,09
	1.25-1.74	0,45	0,35	1,27	0,89-1,80
	>1.74	0,49	0,43	1,33	0,81-1,57

### Otros factores de riesgo

La falta de ejercicio en la juventud, la tardanza en exponerse a un primer embarazo, tal vez por ausencia de alguno de los múltiples factores placentarios, beber alcohol regularmente<sup>6,7</sup>, son todos factores con mayor peso estadístico que la mezcla ECE/AMP para incidir en la frecuencia de cáncer de mama aunque pueden depender de factores de susceptibilidad individual<sup>8</sup>.

No obstante, la mayor incógnita se encuentra en los cánceres heredables. La probabilidad de tener un cáncer de mama cuando

se hereda un BRAC1 o BRAC2 desde ambos padres es de cerca de un 80% a lo largo de la vida.

Una persona en esa situación debería pensar en medidas preventivas más radicales tales como la mastectomía profiláctica. Sin embargo esta situación es poco frecuente en la realidad clínica. Se recomienda conocer la herramienta desarrollada por el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU y la Universidad de Stanford para ayuda en las decisiones en portadoras de BRAC<sup>9</sup>. (<http://brcatool.stanford.edu/>)

Menos de un 8% de la población tiene algún alelo BRAC, la frecuencia de cáncer en heterocigotos es mucho más baja que en monocigotos y la prevalencia de otros genes relacionados con cáncer, como HER2 es aún menor.

La recomendación es estudiar la condición de portador de genes de riesgo, a partir de un caso comprobado, cuando se observan parientes consanguíneos afectados, y valorar las medidas preventivas, mayoritariamente una actitud dispuesta a la pesquisa precoz. □□□SBG

### Referencias

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.
- La Croix AZ, Cheblowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy. *JAMA* 2011;305:1305-1314.
- Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Oct 22. [Epub ahead of print]
- Freedman AN, Seminar D, Gail MH, Hartge P, Colditz GA, Ballard-Barbash R, Pfeiffer RM. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst*. 2005 May 18;97(10):715-23.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53
- Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007;18:361-373.
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-540.
- McCarty CA, Reding DJ, Commins J, Williams C, Yeager M, Burmester JK, Schairer C, Ziegler RG. Alcohol, genetics and risk of breast cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb 14. [Epub ahead of print]
- Kurian AW, Munoz DF, Rust P, Schackmann EA, Smith M, Clarke L, Mills MA, Plevritis SK. Online Tool to Guide Decisions for BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):497-506. Epub 2012 Jan 9.



## Nueva frontera en terapia: Serm's; antidepresivos.

### Javier Ferrer

Past President asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

Catedrático y jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

La industria farmacéutica busca incansablemente una molécula Serm's que cubra todas las demandas de la mujer menopáusica: control de los sofocos; prevención y tratamiento de la osteoporosis; acción beneficiosa cardiovascular; acción antiprolifertiva en la mama e inerte en el endometrio.

Son múltiples los desarrollos que han evolucionado hasta casi su comercialización. El último fracaso fue arzoxifeno que tras una inversión millonaria de Lilly, finalmente no alcanzó la meta al no presentar superioridad sobre raloxifeno.

Actualmente tenemos pendientes de introducirse en el mercado a lasofoxifeno, quien tras concluir su estudio pivotal PEARL ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales (Hazard Ratio=0.58) y no vertebrales (HR=0.76); disminución de los cánceres de mama con receptores de estrógenos positivos (HR=0.19) e incluso disminución de ictus (HR=0.64). Como todos los Serm's aumenta la incidencia de tromboembolismo venoso (HR=2.67) <sup>1</sup>. No es diferente a placebo en cáncer de endometrio<sup>2</sup>. En dosis de 0,5 mg/día reduce eventos cardiovasculares mayores a 5 años<sup>3</sup>. Su comercialización está expensas de estrategias comerciales ya que es una molécula desarrollada por Pfizer quien acaba de introducir en Europa otro Serm: bazedoxifeno.

También próximo a aparecer en el mercado un Serm que presenta una especial acción sobre el trofismo vaginal administrado oralmente. Ospemifene ha demostrado su utilidad a dosis de 60mg frente a placebo en el tratamiento de la atrofia vaginal y su sintomatología. Se va a comercializar con esa indicación <sup>4</sup>.

Bazedoxifeno es un Serm que ha demostrado su eficacia antifracturaria tanto a nivel vertebral (HR=0.58), como mediante la reducción de fracturas no vertebrales en un subgrupo posthoc de alto riesgo (HR=0.50) <sup>5</sup>. Se está utilizando en Europa (Conbriza) con indicación en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Sin embargo, lo mas relevante de bazedoxifeno es que despliega una potente acción antiproliferativa endometrial, de tal manera que ha surgido un nuevo concepto Tissue Selective Estrogen Compound (TSEC) que combina este Serm con los estrógenos conjugados equinos. En el endometrio la acción de bazedoxifeno neutraliza la acción estrogénica proliferativa endometrial con un efecto neutro. La sintomatología menopáusica mejora por la acción de los estrógenos, la acción sobre el hueso se mantiene y en la mama no hay datos experimentales de

proliferación. Se espera pronto su aparición en el mercado con la denominación de Aprela.

Otra moléculas que se han venido experimentando para el control de las sofocaciones son los derivados de la recaptación de la serotonina utilizados habitualmente en el tratamiento de la depresión. Han sido múltiples los ensayos clínicos realizados con efectos escaso para su comercialización Sin embargo desvenlafaxina ha evidenciado en tres ensayos clínicos su eficacia que se sitúa en la reducción de sofocos ente un 65.4% y 66.6% dependiendo de la dosis, en todo caso superior a placebo. Los efectos secundarios son escasos reportándose en algunos casos la aparición de sensación nauseosa en la primera semana del tratamiento, siendo este efecto secundario superior a placebo <sup>6</sup>. □□□

### Referencias

- <sup>1</sup> Cummings SR, Ensrud K, Delmas P, La Croix AZ, Vikicevic S, et al. Lasofoxifene in ostmenopausal women with osteoporosis. NEJM 2010;362:686-96.
- <sup>2</sup> Goldstein SR, Neven P, Cummings S, Colgan T, Runowicz CD, et al. Postmenopausal Evaluation and Risk Reduction With Lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecological outcomes. Menopause. 2011 Jan;18(1):17-22.
- <sup>3</sup> Ensrud K, LaCroix A, Thompson JR, Thompson DD, Eastell R, Reid DM, et al. Lasofoxifene and cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis: Five-year results from the Postmenopausal Evaluation and Risk Reduction with Lasofoxifene (PEARL) trial. Circulation. 2010 Oct 26;122(17):1716-24.
- <sup>4</sup> Bachmann GA, Comí JO, Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. Menopause 2010;17:480-6.
- <sup>5</sup> Silverman SL, Christiansen C, Geneant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, De Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fractures risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3 years, randomized, placebo and active controller clinical trial. J Bone Miner Res 2008;23:1923-34.
- <sup>6</sup> Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. A double blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Am J Obstet Gynecol 2009;172.1-10.

	Lasofoxifeno	Basedoxifeno
Fractura vertebral	HR=0,58	HR=0,58
Fractura no vertebral	HR=0,76	HR=0,50
Cáncer de mama ER+	HR=0,19	Placebo 0,4% Bazedox 0,2%
Ictus	HR=0,64	Placebo 3,0% Bazedox 3,1%
Cardiovascular	HR=0,68	Placebo 0,4% Bazedox 0,3%
Trombo Venoso	HR=2,67	HR=1,7
Cáncer de Endometrio	Placebo 0,13% Lasofox 0,08 %	Placebo 0,2% Bazedox 0,1%



## Puesta al día, la evidencia esencial en tibolona.

Dr. Luis Cruzat

La tibolona es una prohormona, después de su absorción por el tubo digestivo se transforma en tres metabolitos que además de la actividad específica de cada uno ellos por afinidad a receptores estrogénicos, androgénicos y de progesterona, tienen una especial característica: Se distribuyen en distinta proporción en cada tejido y su actividad es regulada por varios mecanismos, no solo por afinidad a receptores, también modulan enzimas tisulares que determina una especial biodisponibilidad para cada microambiente, modulando no solo la actividad de sus propios metabolitos, también la de otras hormonas, tales como el estradiol. Uno de los grupos enzimáticos así modificados son las que regulan la sulfatación de los esteroides: sulfotransferasas que aumentan por ejemplo en la mama y sulfatasas que disminuyen en este tejido. Por eso, este tipo de hormona se distinguen como "tejido específicas". A más sulfatada una hormona menos activa es en el tejido local, lo inverso ocurre cuando la acción de las sulfatasas predomina liberando a los esteroides, por ejemplo en músculo.

Desde su introducción en 1980 por Robert Lindsay (British Medical Journal; May 17, 1980:1207) bajo el nombre ORG 014 se han publicado 953 ensayos hasta la fecha. Las primeras observaciones notaron que este fármaco mejoraba la masa ósea, luego se vio su eficacia en el tratamiento de síntomas y los últimos diez años han estado enfocados en la demostración con estudios multicéntricos, aleatorizados, prospectivos y ciegos contra placebo, con alto poder estadístico dadas sus grandes poblaciones, sobre una selección de objetivos que se consideran claves en el manejo de mujer posmenopáusica: su seguridad en los riesgos cardiovasculares<sup>1</sup>, tanto por el seguimiento de eventos como por sus efectos sobre los marcadores cardiovasculares<sup>2, 3, 4</sup>, su seguridad y eficacia para el control del endometrio<sup>5, 6, 7</sup>, su seguridad en la mama, su eficacia como agente para prevenir osteoporosis<sup>8</sup> y para tratarla, sus efectos sobre la atrofia urogenital y sus potenciales ventajas en determinados aspectos de la sexualidad<sup>9, 10, 11</sup>. (continúa...)

En la tabla se resumen los principales trabajos aleatorizados que reúnen 13.095 pacientes con un total de 21.210 años mujer. Contrario a lo esperado, la tibolona aumentó la frecuencia de

recidivas en pacientes con síntomas climatéricos que habían tenido cáncer de mama<sup>12, 13</sup>. El estudio LIFT por otra parte, no solo cumplió su objetivo al demostrar reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, también mostró el doble de la protección mamaria contra cáncer que la que se conoce para tamoxifeno y raloxifeno<sup>14</sup>, pero informó el único efecto adverso serio que se conoce del fármaco, una tasa de AVE habitual para el grupo de edad, mayores de 65 años, pero mayor que la que obtuvo el grupo asignado a placebo en el mismo estudio<sup>15</sup>.

No obstante, existe gran cantidad de evidencia clínica y preclínica en otros aspectos menos difundidos con este fármaco, tal vez los más relevantes sean sus efectos bastante neutros en los parámetros de coagulación y los escasos reportes de enfermedad tromboembólica<sup>16</sup> y su utilidad como terapia preventiva de osteoporosis en pacientes que reciben análogos de GNRH para tratar la endometriosis.□□□

### Referencias Manejo clínico de la mujer hipertensa en el climaterio.

<sup>1</sup> Bots ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE; OPAL Investigators. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(6):746-55.

<sup>2</sup> Vassalle C, Cicinelli E, Lello S, et al. Effects of menopause and tibolone on different cardiovascular biomarkers in healthy women. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Mar;27(3):163-9.

<sup>3</sup> Koh KK, Han SH, Shin MS, Ahn JY, Lee Y, 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. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(14):1362-8.

<sup>4</sup> Skouby SO, Sidelmann JJ, Nilas L, Gram J, Jespersen J. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors. *Climacteric*. 2008;11(6):489-97.

<sup>5</sup> Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA; OPAL Investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1320-7.

<sup>6</sup> Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG*. 2007 Dec;114(12):1522-9.

<sup>7</sup> Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, Felix J, Gallagher JC, Rymer J, Skouby SO, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA; THEBES Study Group. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):866-78.

<sup>8</sup> Delmas DF, Davis SR, Hensen J, et al. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008 Aug;19(8):1153-60.

<sup>9</sup> Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Nov;26(11):804-14.

<sup>10</sup> Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Norman RJ, Mulder RJ, Davis SR; LISA study investigators. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med*. 2008 Mar;5(3):646-56.

<sup>11</sup> Nijland EA, Nathorst-Boös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, Birkhaeuser MH, von Mauw E, Mulder RJ, Schultz WC; LISA study investigators group. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric*. 2009 Apr;12(2):114-21.

<sup>12</sup> Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):135-46.

<sup>13</sup> Speroff L. The LIBERATE tibolone trial in breast cancer survivors. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):1-3.

<sup>14</sup> Nelson HD, et al. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):703-15, W-226-35.

<sup>15</sup> Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708.

<sup>16</sup> Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas*. 2011 Oct 22. [Epub ahead print]

Estudios aleatorizados y controlados con Tibolona publicados en los últimos 6 años

Estudio	Objetivos primarios	N	Muj-año
OPAL Bots et al. <i>Eur Heart J</i> 2006	Compara efectos de tibolona, ECE/AMP y placebo sobre la íntima media carotídea y factores de riesgo cardiovascular.	886	2,658
THEBES Archer et al. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007	Confirmar la seguridad de tibolona en endometrio.	3,240	6,480
TOTAL Hammar et al. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 2007	Compara la tolerabilidad y patrón de sangrado vaginal entre tibolona y 17 beta estradiol 1 mg + NETA.	572	528
STEP Delmas et al. <i>Osteoporos Int</i> 2008	Compara los efectos de tibolona y raloxifeno sobre densitometría ósea.	308	616
LISA Nijland et al. <i>J Sex Med</i> 2008; Nijland et al. <i>Climacteric</i> 2009	Compara mejoría en varios aspectos De disfunción sexual al tratar con tibolona vs 17 beta estradiol 1 mg + NETA.	403	186
LIFT Cummings et al. <i>NEJM</i> 2008	Demostrar reducción de fracturas vertebrales	4,538	2,967
LIBERATE Kenemans et al. <i>Lancet Oncol</i> 2009	Comprobar si hay recurrencia de cáncer de mama en pacientes que lo han tenido y reciben tibolona por síntomas climatéricos.	3,148	7,775
		<b>13.095</b>	<b>21.210</b>

Muj-año = Mujeres año



## Manejo clínico de la mujer hipertensa en el climaterio.

La hipertensión arterial aumenta su prevalencia a partir de los 35 años y con el advenimiento de la menopausia aumenta más. La mayoría de las hipertensas en el climaterio son idiopáticas o esenciales, sin embargo, estudios que evalúan la respuesta a eplerenona demuestran que pese a no haber una anomalía aparente en las glándulas suprarrenales, en dos tercios de las pacientes o más, existe un mecanismo que involucra a los receptores mineralocorticoides o a sus ligandos, y por lo tanto es relevante conocer las propiedades de las progestinas que pueden interactuar con receptores de aldosterona.

Otro mecanismo predominante tiene como origen a la disfunción endotelial, en la que se reduce la actividad del óxido nítrico como agente vasodilatador, por disminución de la óxido nítrico sintasa. Esta enzima es estrógeno-dependiente. La carencia de estrógenos acentúa no solo las alteraciones de la distensibilidad vascular, también favorece la remodelación por proliferación y migración de miocitos vasculares.

Este somero resumen de la fisiopatología plantea tres interrogantes:

¿Deberíamos considerar medidas tales como incluir espironolactona en el tratamiento de la mujer climatérica hipertensa?

¿Deberíamos administrar preferentemente vasodilatadores o antagonistas del calcio?

¿Deberíamos evitar los estrógenos cuando se sabe que son capaces de elevar el angiotensinógeno, un precursor de vasoconstrictores endógenos?

La respuesta a la primera es sí: la espironolactona y sus análogos son útiles para controlar la hipertensión y para evitar la remodelación vascular y cardíaca. Con el advenimiento de nuevas progestinas disponemos de algunas cuyo efecto antiminerlocorticoide es relevante en clínica, algún efecto tiene la progesterona micronizada y mucho más la drospirenona, cuyas dosis en menopausia (2 mg), equivalen a tres cuartos de una tableta de espironolactona de 25 mg.

La segunda respuesta puede ser no, los antagonistas de canales de calcio no son por lo general de primera línea, ya que atendiendo a la fisiopatología y a la protección CV y renal, la evidencia favorece a los IECA o a los ARA2 por cuanto influyen también en los mecanismos de remodelación. Si la paciente recibe estrógenos orales y antagonistas de calcio puede aumentar el edema por dilatación venosa, por otra parte, son eficientes como segundo o tercer fármaco cuando la primera línea es insuficiente.

La tercera respuesta, relacionada con los efectos de estrógenos sobre la síntesis hepática de angiotensinógeno también es no. El estrógeno por vía transdérmica no aumenta niveles de angiotensinógeno, como tampoco aumenta los niveles de

proteínas reactivas, por lo tanto no está contraindicado e incluso es preferible esta vía en la hipertensa, por lo general, aunque pacientes bien controladas de su hipertensión pueden recibir TRH orales.

□□□SBG

### Bibliografía

Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens.* 2011 Jul;24(7):740-9. doi: 10.1038/ajh.2011.71.

Nuzzo A, Rossi R, Modena MG. Hypertension alone or related to the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Nov;8(11):1541-8.

Leuzzi C, Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011 Mar 1;18(1):13-8.

Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, Khalil RA. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Drug Metab.* 2010 Oct;11(8):693-714.

Khalil RA. Potential approaches to enhance the effects of estrogen on senescent blood vessels and postmenopausal cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2010 Jan;8(1):29-46

Pérez-Torres I, Guarner V, El Hafidi M, Baños G. Sex hormones, metabolic syndrome and kidney. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(13):1694-705.

Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling. *J Endocrinol.* 2012 Jan;212(1):3-12.

Andersson H, Garscha U, Brittebo E. Effects of PCB126 and 17 $\beta$ -oestradiol on endothelium-derived vasoactive factors in human endothelial cells. *Toxicology.*

2011 Jul 11;285(1-2):46-56.

Barton M, Meyer MR, Prossnitz ER. Estrogen-independent activation of estrogen receptors. *Hypertension.* 2011 Jun;57(6):1056-7.

Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1797-804.

Torggrimson BN, Meendering JR, Kaplan PF, Minson CT. Depot-medroxyprogesterone acetate and endothelial function before and after acute oral, vaginal, and

transdermal estradiol treatment. *Hypertension.* 2011 Apr;57(4):819-24.

Fung MM, Poddar S, Bettencourt R, Jassal SK, Barrett-Connor E. Across-sectional and 10-year prospective study of postmenopausal estrogen therapy

and blood pressure, renal function, and albuminuria: the Rancho Bernardo Study. *Menopause.* 2011 Jun;18(6):629-37.

Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 Mar;20(2):133-8.



## Comienzo seguro de una terapia de reposición: las edades y factores críticos.

### Límites de edad para el comienzo de una terapia. Significado del umbral de los 60 años.

El principal factor crítico es definir la edad máxima para el inicio seguro de una terapia. Los datos provienen de los grandes estudios aleatorizados: iniciar la administración de estrógenos aumenta el riesgo de accidentes de placa en pacientes que ya son portadoras de macroangiopatía ateromatosa, ya sea que estas se encuentren en territorios coronario o cerebral. Esta es una condición dependiente de factores aterogénicos sumados a la edad; según estudios epidemiológicos y estudios clínicos prospectivos, se cruza un umbral de riesgo de macroangiopatía inestable **después de los 60 años**, en que comienzan a aparecer pacientes con placas en desarrollo, susceptibles de complicarse. Consecuentemente, la edad umbral máxima para inicio seguro de una terapia se ha establecido en 60 años, lo que no quiere decir que no se pueda tratar a mujeres mayores, pero sin duda, el inicio de una terapia posterior a esa edad está condicionado a demostrar que la paciente no tiene riesgo de accidente de placa ateromatosa, examinando al menos las carótidas mediante *doppler* y con una evaluación coronaria adecuada al caso.

Abundante evidencia de tipo observacional y preclínica, y también los estudios aleatorizados, indican que el progreso de la placa ateromatosa ocurre algún tiempo después de la disminución de la exposición a estrógenos, ya sea por traspasar el umbral de la menopausia o por la supresión de alguna TRH. Esta observación coincide con el aumento de eventos vasculares, tanto coronarios como de otras arterias, generalmente a partir de 10 años posteriores al cese de una exposición ininterrumpida a estrógenos, el cual puede ser incrementado cuando se inicia una terapia a estas alturas de la vida.

### El caso de la menopausia temprana y de la menopausia precoz

Las pacientes que sufren hipogonadismo más temprano, tiene eventos vasculares también más temprano en la vida. Hay coincidencia en todas las sociedades expertas, sobre la importancia de garantizar una TRH adecuada, independiente de síntomas, a todas las mujeres que tengan su menopausia temprana o precoz y que no presenten contraindicaciones, con el objetivo de retardar la aparición de enfermedad vascular y osteoporosis entre otros efectos.

### Duración de las terapias

Desde el resultado del estudio de las enfermeras en los Estados Unidos, se impuso un límite de tiempo de uso para la terapia de reposición hormonal: a los 5 años el riesgo relativo de presentar un cáncer de mama subía de 1 a 1,24. Entonces no se sabía que el tipo de progestina podría haber estado involucrado en este desenlace. El estudio WHI aportó evidencia clara y contundente al demostrar que el estrógeno conjugado solo no aumenta el número de casos con cáncer de mama. De hecho, mostró tendencia a la disminución y a los 10 años de uso continuo, esta tendencia a la protección se hace estadísticamente significativa.

Revisados los datos del estudio de las enfermeras hubo concordancia al examinar a las pacientes que recibieron estrógenos sin medroxiprogesterona: no había diferencias en tasas de incidencia de cáncer hasta los 15 años de seguimiento ni significación estadística hasta los 20. Es sorprendente la coincidencia de ambos estudios siendo el de las enfermeras un estudio abierto, observacional aunque con 200.000 pacientes en observación, que iniciaron sus tratamientos poco tiempo después de la menopausia, mientras que el WHI es un modelo de estudio aleatorizado en pacientes de 50 a 80 años de edad, al momento de inicio de la terapia, seleccionadas por asintomáticas, seguidas de forma ciega durante 4 a 7 años y luego de forma abierta hasta más de 10 años en total.

Como en los EEUU se utilizaba mayoritariamente el estrógeno conjugado de equino combinado con medroxiprogesterona, por lo tanto, las conclusiones no son necesariamente extrapolables a otros tipos de tratamiento. En Europa, se han realizado estudios observacionales grandes y bien implementados, cuyos resultados han coincidido con los ya mencionados. Por las razones mencionadas, se ha retirado el criterio de suspender terapias por el solo mérito de la duración, a menos que se use medroxiprogesterona en la combinación. Las pacientes que han iniciado una terapia antes de los 10 años posteriores a la menopausia o antes de los 60 años de edad no tienen que suspender sus terapias por cumplir más de 60 años, a menos que surja alguna contraindicación.

### Conclusión

En resumen: es seguro iniciar una terapia hormonal en pacientes menores de 60 años o con menos de 10 años desde la menopausia, sin infartos, AVE o trombosis activa, que no tengan tumores hormonosensibles. □□□SBG

Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas* 2006;53:256-261.

Karim R, Dell RM, Greene DF, et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause*. 2011;18:1172-1177.

LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305: 1305-1314.

Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Pal L, Santoro N, Taylor HS, Black DM. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med*. 2011 Mar;124(3):199-205.

Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause*. 2011 Oct 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21993082.

Hess R, Thurston RC, Hays RD, Chang CC, Dillon SN, Ness RB, Bryce CL, Kapoor WN, Matthews KA. The impact of menopause on health-related quality of life: results from the STRIDE longitudinal study. *Qual Life Res*. 2011 Jul 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21755412.

Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause*. 2011 Nov;18(11):1172-7.

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol*. 2011 May;117(5):1095-104.



## Manejo del Climaterio en pacientes con diabetes mellitus y/o hipotiroidismo

### Doctor Carlos Grant Del Rio

Endocrinólogo. Profesor de Medicina, Vicedecano Universidad de Concepción

La mayor edad durante el climaterio se asocia con mayor riesgo de síndrome metabólico y con una mayor incidencia de diabetes mellitus. Según estudios aleatorizados prospectivos contra placebo, diversos tipos de terapia de reposición hormonal son capaces de reducir el riesgo de diabetes incidente en al menos un 20% en comparación con placebo<sup>1,2,3</sup>, habiendo evidencia de plausibilidad<sup>4</sup>. Experiencias longitudinales han mostrado que la reposición hormonal en diabéticas posmenopausicas mejora el control metabólico, el perfil lipídico y también reduce el requerimiento de insulina. Por otra parte, las terapias con estrógenos combinadas con algunas progestinas tales como medroxiprogesterona, han demostrado aumentar el riesgo de desencadenar accidentes vasculares y coronarios en pacientes de más de 60 años, ya sean diabéticas o no.

La paciente diabética presenta cambios macroangiopáticos antes que mujeres sanas de la misma edad. El reconocimiento del estado vascular adquiere entonces una gran relevancia para identificar pacientes sin angiopatía en las cuales la TRH tiene beneficios o a la inversa, en un riesgo no aceptable cuando se desconoce el estado vascular. Pero los grandes estudios aleatorizados como el WHI, no mostraron un aumento de eventos vasculares cuando se inició una TRH combinada en menores de 60 años o con menos de 10 años desde la menopausia ni tampoco en terapias con estrógenos solos a cualquier edad, similar a los resultados del HERS<sup>5</sup> y a los de un estudio reciente en mujeres de 65,7 años en promedio<sup>6</sup>.

El médico debería conocer los recursos adecuados para definir el riesgo CV de diabéticas y prediabéticas, especialmente cuando se trata de pacientes con varios años de posmenopausia que se aprestan a iniciar un tratamiento. Salvo que se tenga certeza de ausencia de macroangiopatía, estas pacientes deberían optar por terapias estrogénicas transdérmicas o no orales, eligiendo una progestina, de acuerdo a ventajas adicionales que pueda agregar alguna de ellas en el caso particular.

La paciente diabética tiene aproximadamente el doble de probabilidad de presentar cáncer de endometrio<sup>7,8</sup>. En obesas con o sin diabetes, existe un riesgo aumentado de cáncer de endometrio<sup>9,10,11,12,13,14</sup> el cual se ha relacionado con el aumento de esteroide-transformación adiposa y reducción en la SHBG, ambas causantes de mantener niveles de metabolitos de estrógenos circulantes en cantidades suficientes como para estimular el endometrio, en más de la mitad de las mujeres diabéticas. La ausencia de progesterona en niveles de oposición, es otro factor muy determinante, en casi todas.

Sin embargo, además de la obesidad, concurren otros factores derivados de la diabetes misma, relacionados con circulación de adipocinas, y otros factores. De hecho, el adecuado tratamiento de la diabetes se asocia con una marcada reducción en cánceres digestivos, pero su impacto sobre el cáncer de endometrio es desconocido. Es de preguntarse si toda mujer diabética con índice de masa sobre 26, 28 o 30, debiera ser sistemática y periódicamente evaluada con ultrasonido<sup>15</sup> como se recomienda para sangrados anormales en estos subgrupos<sup>16,17</sup> y si debiera administrarse progestinas, al menos en ciclos periódicos, independiente de si reciben estrógenos.

Esta parece ser una de esas conclusiones lógicas no cuestionables en medicina, sin embargo, no hay evidencia prospectiva de buena calidad,

pese a nuevos trabajos epidemiológicos están confirmando la relación entre cánceres y diabetes.

El hipotiroidismo es muy prevalente en mujeres. Existen interacciones entre las hormonas tiroideas y la hormonas sexuales cuyo mecanismo principal es la variación de los niveles de hormona tiroidea biológicamente activa cuando se modifican los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea, que son muy dependientes de estrógenos. Consecuentemente, todo cambio en el estatus hormonal femenino de una paciente hipotiroidea, debería llevar a controles y ajustes de dosis de levotiroxina, ya sea que se trate del tránsito espontáneo a lo largo de las etapas del período posreproductivo o que la paciente inicia o suspenda una TRH. Del mismo modo se debería estar atento a otros efectos de ambos tipo de intervención, por ejemplo evitar exceso de tratamientos en dislipidemias que pueden responder al ajuste de dosis de levotiroxina y TRH o la situación inversa, asegurar el control de los factores de riesgo APT-III cuando tiroides y TRH se encuentran satisfactoriamente estabilizados.□□□

<sup>1</sup> Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004 Jul;47(7):1175-87.

<sup>2</sup> Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):459-68.

<sup>3</sup> Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):645-9.

<sup>4</sup> Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Regulation of metabolism by estrogen signaling. *J Endocrinol*. 2011 Apr 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21511884.

<sup>5</sup> Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13.

<sup>6</sup> Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, Schaefer EJ, Asztalos BF. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. *Metabolism*. 2010 Dec;59(12):1794-800.

<sup>7</sup> Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes. *Oncologist*. 2010;15(6):548-55.

<sup>8</sup> Tinelli A, Vergara D, Martignago R, Leo G, Malvasi A, Tinelli R. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1101-13. Review. Erratum in: *Acta Obstet Gynecol Scand*.

<sup>9</sup> Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Obesity and familial obesity and risk of cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2011 Sep;20(5):438-43.

<sup>10</sup> Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul;114(1):121-7.

<sup>11</sup> Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*. 2010 Sep-Oct;24(5):345-53.

<sup>12</sup> Zhang Y, et al. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol*. 2010 Apr;117(1):41-6.

<sup>13</sup> Saltzman BS, et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 1;167(5):607-14.

<sup>14</sup> Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 Jun;47(2):87-95.

<sup>15</sup> Nutis M, García KM, Nuwayhid B, Mulla Z, ElMasri W. Use of ultrasonographic cut point for diagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with multiple risk factors for endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2008 Oct;53(10):755-9.

<sup>16</sup> Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris EP, Nieto JJ. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: the Norwich DEFAB risk assessment tool. *Br J Cancer*. 2010 Apr 13;102(8):1201-6.

<sup>17</sup> Ruvalcaba-Limón E, y Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México. *Rev Invest Clin*. 2010 Nov-Dec;62(6):583, 585-605.

## Evaluación del endometrio en las mujeres posmenopáusicas.

### Dr. Manuel Manuel Parra A.

Ginecólogo, Profesor Asistente, Universidad de Chile

En los últimos años, dado el aumento de la obesidad, enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión y el envejecimiento de la población, entre otras cosas, se ha observado una tendencia al aumento de la patología endometrial maligna. Es por esto la preocupación en cuanto al diagnóstico y manejo oportunos de ésta.

La Ecografía transvaginal (EcoTv) ha jugado un rol fundamental en el diagnóstico en pacientes sintomáticas, específicamente con sangrado vaginal en la postmenopausia. La masificación y amplia disponibilidad de la EcoTv está aportando hallazgos de imágenes sugerentes de patología endometrial en pacientes asintomáticas, con la problemática de la conducta a tomar en estos casos.

En mujeres sintomáticas, vale decir con sangrados anormales, se ha establecido un valor de corte de grosor endometrial mayor a 5mm como anormal, requiriendo estudio histológico, ya sea con biopsia ambulatoria o histeroscopia según sospecha de focalidad de lesión.

En mujeres asintomáticas no se ha definido un corte de grosor endometrial que sugiera por sí sólo patología maligna endometrial, debiéndose correlacionar con otros factores específicos de cada caso. La probabilidad de encontrar hiperplasia aumenta con la obesidad y con el antecedente de diabetes o de síndrome de ovarios poliquísticos.

En la actualidad se considera a la histeroscopia ambulatoria como el método de elección para la evaluación de la cavidad uterina en pacientes con sangrado anormal y/o engrosamiento endometrial. Este procedimiento, de bajo costo, requiere la

utilización de un histeroscopio que tiene la ventaja de proporcionar una visualización directa de la cavidad endometrial.

El histeroscopio, con su pequeño tamaño, su potencial operacional y su excelente resolución de las imágenes hace que la histeroscopia sea una técnica ambulatoria fácil de implementar, ya que no se necesita prescribir medicamentos, ni anestesiólogo, ni la utilización de equipo de pabellón. Además, utilizando como vía de acceso la vaginoscopia hace que sea una técnica bien tolerada e indolora. Todas estas características hacen que sea muy exacta y que tenga una sensibilidad y especificidad alrededor del 100%. □□□

#### Bibliografía

Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris EP, Nieto JJ. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: the Norwich DEFAB risk assessment tool. *Br J Cancer*. 2010 Apr 13;102(8):1201-6.

Tinelli A, Vergara D, Martignago R, Leo G, Malvasi A, Tinelli R. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1101-13. Review. Erratum in: *Acta Obstet Gynecol Scand*.

Ivanov S, Batashki I. [Screening methods for precancer and cancer of the endometrium]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46(9):40-2. Bulgarian.

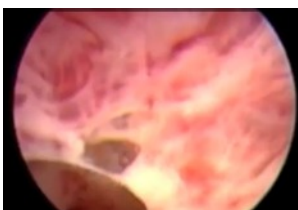
Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*. 2010 Sep-Oct;24(5):345-53.

Zhang Y, Liu Z, Yu X, Zhang X, Lü S, Chen X, Lü B. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol*. 2010 Apr;117(1):41-6.

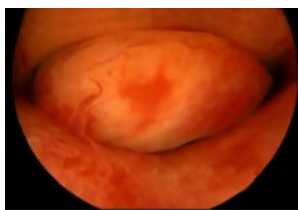
Nutis M, García KM, Nuwayhid B, Mulla Z, ElMasri W. Use of ultrasonographic cut point for diagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with multiple risk factors for endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2008 Oct;53(10):755-9.

Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul;114(1):121-7.

Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Obesity and familial obesity and risk of cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2011 Sep;20(5):438-43.



Sinequia



Pólipo



Biopsia





## Posición oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio para el manejo clínico de la mujer

### Impacto del climaterio en la salud de la mujer

Síntomas que deterioran la calidad de vida

#### -Psicológicos:

- Insomnio.
- Trastornos del ánimo.
- Irritabilidad.
- Ansiedad.
- Fatigabilidad.

#### -Somáticos:

- Palpitaciones.
- Bochornos.
- Dolores osteo-articulares.

#### -Urogenitales:

- Sequedad vaginal.
- Disfunción sexual.
- Incontinencia urinaria.

### Factores de riesgo de deterioro de la calidad de vida

	OR (IC 95%)
• Antecedentes psiquiátricos	1,66 (1,41 - 1,96)
• Uso de psicofármacos	1,57 (1,29 - 1,90)
• Postmenopausia	1,48 (1,29 - 1,69)
• Uso de terapias alternativas	1,47 (1,22 - 1,76)
• Edad (> 49 años)	1,24 (1,08 - 1,42)
• Uso de TH	0,65 (0,56 - 0,76)
• Estilos de vida sanos	0,59 (0,50 - 0,69)

### Riesgo cardiovascular: factores de riesgo que deterioran:

- El índice de masa corporal.
- La circunferencia abdominal.
- El colesterol total.
- La hemoglobina glicosilada.

### En mujeres la menopausia aumenta el riesgo de infarto

- El riesgo de infarto al miocardio en las mujeres que llegan a la menopausia antes de los 45 años de edad, es el doble de las que la presentan después de los 50.
- La menopausia quirúrgica en mujeres menores de 35 años aumenta el riesgo 7,2 veces.

### El hipoestrogenismo aumenta el riesgo de osteoporosis

- En la pre-menopausia aumentan los marcadores de recambio óseo.
- La densidad ósea disminuye 0,4% al año en el período premenopáusicos, 1,2% en la siguiente década, para volver posteriormente a los niveles premenopáusicos.

### ¿Cómo evaluar el climaterio?

#### Calidad de vida

Un instrumento que mide calidad de vida debe evaluar:

- Percepción de la paciente (autoadministrado).
- Impacto sobre la vida diaria (relevancia.)
- Multidimensionalidad (varios dominios).

Se sugiere usar la escala MRS (*Menopause Rating Scale*)

#### Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular se hace operativo con el concepto de síndrome metabólico (SM) del ATP-III (*Adult Treatment Panel-III*).

Se necesitan tres criterios para el diagnóstico

- Obesidad abdominal (circunferencia > 88 cm).
- PA Sistólica >130, diastólica >85 mm o en tratamiento.
- HDL < 50 mg/dL o en tratamiento de dislipidemia.
- Triglicéridos >150 mg/dL o en tratamiento específico.
- Glicemia >100 mg/dL o tratamiento de diabetes.

El aumento del perímetro abdominal sugiere SM

- Un diámetro abdominal = 88 cm implica un riesgo 13 veces mayor de presentar SM.
- La obesidad abdominal tiene una sensibilidad de 84,8% para detectar SM.

#### Riesgo de osteoporosis

Se sugiere el uso del FRAX. Si no está disponible, utilizar el ORAI (*Osteoporosis Risk Assessment Instrument*)

• Edad	> 75 años:	15 puntos
	65-74:	9 puntos
	55-64:	5 puntos
	45-54:	0 puntos
• Peso	< 60 kg:	9 puntos
	60-69:	3 puntos
	> 69:	0 puntos.
• Terapia Hormonal	No:	2 puntos
	Sí:	0 puntos

Riesgo > 8 puntos (sensibilidad 93,3%, especificidad 46,4%).

#### Realizar densitometría ósea a:

- Pacientes con osteoporosis secundaria
- Mayores de 60 con factores de riesgo de osteoporosis
- Mayores de 65 aunque no tenga factores de riesgo

### Objetivos terapéuticos

#### Contribuir a:

- Mejorar la calidad de vida en el período climatérico.
- Reducir el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.
- Disminuir el riesgo de fracturas.

### ¿Cuándo tratar?

#### Pacientes con compromiso de calidad de vida:

- Si el puntaje total del MRS mayor de 8.
- Si en el dominio psicológico el puntaje es > 6.
- Si en el somático es > 8.
- Si en el urogenital > 4.

#### Pacientes que tengan factores de riesgo del síndrome metabólico ATP-III:

- 3 o 4 factores: meta obtener colesterol LDL<130
- 5 factores: meta obtener colesterol LDL<100
- Diabetes o antecedente de infarto: Meta CI LDL <70

#### Pacientes con riesgo de osteoporosis

Se tratan las pacientes que tengan:

- Densitometría con T-score > -2,5.
- Antecedentes de fracturas previas.
- < 1,5 y factores de riesgo (uso de corticoides, edad > 62 años).
- De acuerdo a nomograma FRAX



## Posición oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio para el manejo clínico de la mujer

### ¿Cómo tratar?

#### Terapia Hormonal (TH).

##### Evidencias de efecto de TH sobre calidad de vida

- Disminuye en 80% la frecuencia y la severidad de los bochornos.
- EC y E2, oral o transdérmico, o tibolona disminuyen los bochornos en similar magnitud.
- Posmenopáusicas con TH tienen menos depresión, hostilidad y agresividad.
- TH obtiene más lubricación, orgasmo y satisfacción sexual.

##### Efectos de TH sobre otros riesgos

Reduce fracturas en todas las edades

Puede reducir morbilidad cardiovascular si se inicia en menores de 60 años

##### Riesgos de la TH

- Los estrógenos aumentan el riesgo de cáncer endometrial; la adición de una progestina neutraliza este mayor riesgo.
- El estudio WHI mostró aumento no significativo de Ca de mama solo en terapias combinadas y sugirió que la medroxiprogesterona podría ser la causante.
- El estudio WHI no encontró asociación entre uso de estrógenos conjugados y aumento de cáncer de mama, por el contrario, encontró reducción a 10 años pero su población es seleccionada.
- La progesterona micronizada y/o las nuevas progestinas no implicarían mayor riesgo de Ca de mama.
- Iniciar la TH oral en mayores de 60 años o pacientes con más de 10 años desde la menopausia se asocia con mayor riesgo cardiovascular.

##### Para disminuir riesgos asociados

- Ca mama/endometrio. Indicar nuevas progestinas; no usar medroxiprogesterona.
- Riesgo cardiovascular y/o trombótico. Iniciar TH en perimenopausia con E2 transdérmico o con dosis bajas de estrógenos orales (EC: 0,3 mg, E2: 1 mg).

##### Otras opciones hormonales

- Tibolona. Además de disminuir los bochornos, mejora ánimo, atrofia genitourinaria y sexualidad. No estimula endometrio ni aumenta densidad mamaria. Puede bajar Col. HDL. Dosis: 2,5 mg orales al día. Es eficaz en disminución de pérdida de masa ósea y en reducción de fracturas vertebrales.
- Estrógenos vaginales. Aplicados en cremas, tabletas, pesario o anillos vaginales son igualmente efectivos. Estriol 0,5 mg (crema, óvulos); estradiol tab 25 µg.

##### Terapias no hormonales

- Antidepresivos. Hay evidencias que muestran que la venlafaxina, desvenlafaxina y la paroxetina pueden ser beneficiosas en mujeres con síntomas vasomotores.
- Fitoestrógenos. Metaanálisis de más de 70 RCTs concluye que los datos actuales no respaldan la efectividad de ninguna terapia alternativa para el manejo de los síntomas menopáusicos, ni para osteoporosis.

#### Plan de manejo ante riesgo cardiovascular

##### Cambios de estilos de vida

- Actividad física. Mejora los factores de riesgo CV. Disminuye hasta en 43% el riesgo coronario.
- Dieta. El riesgo coronario disminuye 4% por cada porción de verdura que se ingiera al día.
- El abandono del hábito de fumar cigarrillos provoca una reducción de 36% en la mortalidad coronaria y cerebrovascular.

##### Terapias farmacológicas

- Dislipidemia. Estatinas, fibratos.
- Hipertensión arterial. Hipotensores, diuréticos.
- Resistencia a insulina. Metformina.
- Obesidad. Orlistat, Sibutramina (no hipertensas, licencia suspendida en Chile).

#### Plan de manejo ante riesgo de Osteoporosis

##### Cambios de estilos de vida

- Actividad física. Caminar 4 h a la semana disminuye el riesgo de fractura en 41%.
- Detención del tabaquismo o disminuir cigarrillos. Fumar se asocia con mayor riesgo de fractura (RR: 1,25; IC 95%:1,15-1,36).
- Mayor exposición al sol. Las personas que sufren fracturas tienen menos exposición al sol (Vit D).
- Calcio 1200 mg al día entre alimentos y suplementos.
- Suplementar Vitamina D entre 1200 - 2000 UI u obtener niveles de <30 ng/mL en sangre.
- Tienen un efecto positivo sobre la densidad ósea y cierta tendencia a reducir fracturas vertebrales y evitar caídas por efectos musculares.

##### Terapias farmacológicas

- Alendronato, calcitonina, risedronato y raloxifeno disminuyen las fracturas vertebrales. Alendronato y risedronato disminuyen el riesgo de fracturas de cadera.
- Alendronato disminuye 45% el riesgo de fracturas vertebrales. La reducción de fracturas de cadera es de 40%, pero sólo en prevención secundaria.
- La TH y la tibolona son otras opciones terapéuticas válidas.

Conclusión: Mejorar los estilos de vida y aplicar terapias farmacológicas son terapias efectivas para prevenir el deterioro de la calidad de vida y el aumento de las enfermedades crónicas que se asocian con la menopausia.

##### Conclusiones generales

1. Evaluar en toda mujer climatérica la calidad de vida y el riesgo de enfermedades crónicas.
2. Si hay deterioro clínico, indicar terapias.
3. Las principales medidas terapéuticas son mejorar los estilos de vidas y las terapias farmacológicas específicas.

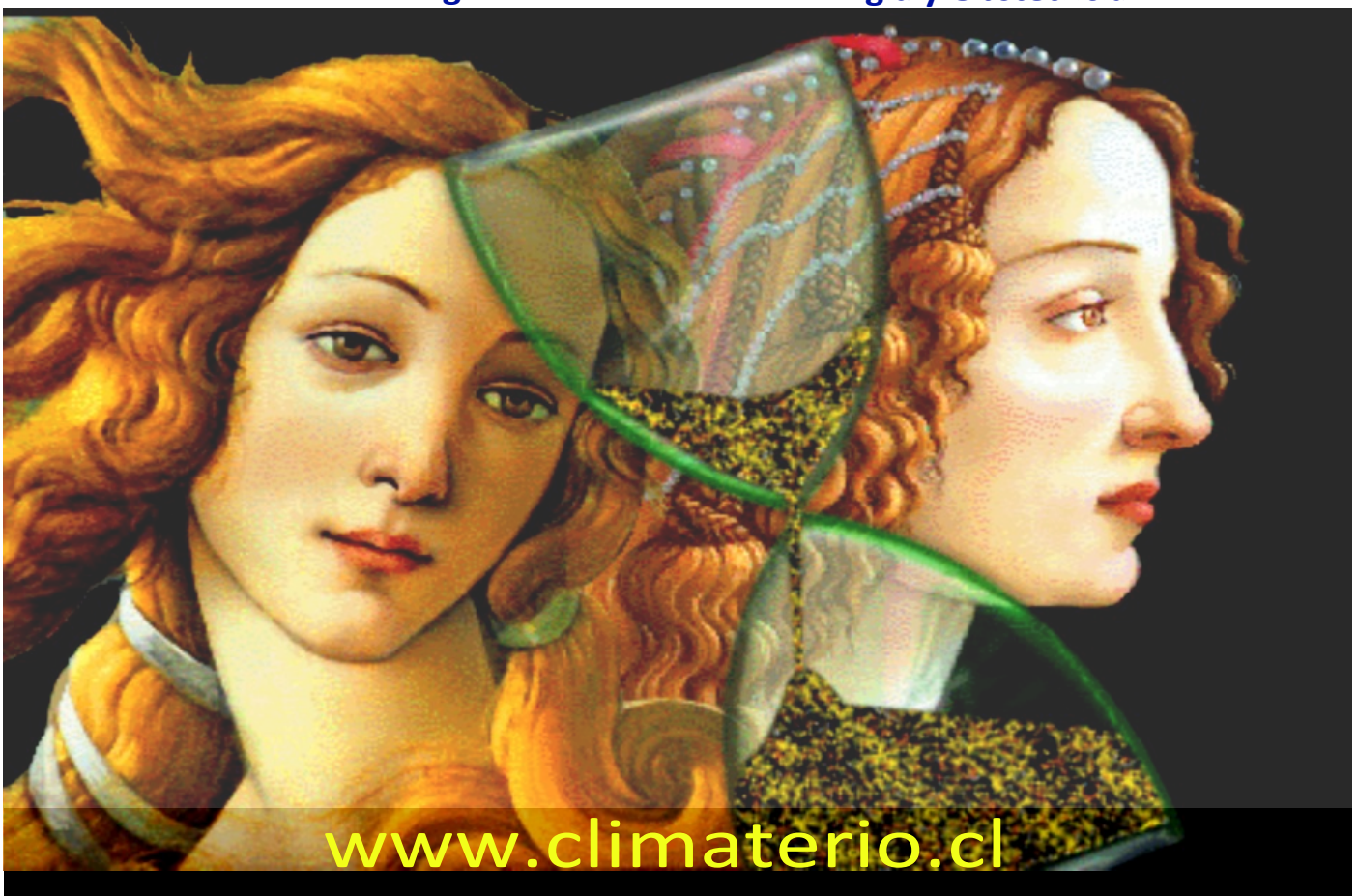
Documento actualizado de: Blümel JE, Aravena H, Brantes S, Cruzat L, Lavín P, Montaña R, Navarrete I, Osorio E. [Official position of the Chilean Society of Climacteric on the management of climacteric women]. Rev Med Chil. 2010 May;138(5):645-51. Editor versión actualizada 2011 Dr. Sergio Brantes Glavic SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO



SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO  
INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY  
SOCIEDAD CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

## II BOARD SCHOOL CHILENO EN MENOPAUSIA

CERTIFICADO POR SOCHICLIM - IMS - SOCHOG  
en el XXXIII Congreso Chileno de Ginecología y Obstetricia



[www.climaterio.cl](http://www.climaterio.cl)

SOCHICLIM agradece auspicios irrestrictos a:



Secretaría SOCHICLIM:: Av. Hernando de Aguirre 201, Of. 302, Providencia . Santiago de Chile  
Tel/Fax (562) 333 4610