

Persistencia de bochornos en mujeres posmenopáusicas mayores.

Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. [Persistent hot flushes in older postmenopausal women] Arch Intern Med. 2008 Apr 28;168(8):840-6.



RESUMEN

OBJETIVOS:

Examinar la prevalencia, historia natural y predictores de bochornos en mujeres posmenopáusicas mayores.

MÉTODOS:

Evaluación mediante cuestionario de la prevalencia, severidad y cambio a tres años en la severidad de bochornos a 3167 mujeres posmenopáusicas mayores con osteoporosis. Se utilizó regresión logística para identificar las características asociadas con los síntomas basales y después de tres años de seguimiento.

RESULTADOS:

Al inicio, 375 mujeres (11, 8%) informaron tener trastornos debidos a bochornos. Los síntomas fueron más frecuentes al inicio del estudio en las pacientes con menor educación (OR (Odds Ratio) 1.28; 95% IC (Intervalo de Confianza) 1.06-1.53 por 4-años menos), las menopáusicas más recientes (OR 1.44; 95% CI 1.34-1.56 por 5-años menos), las que habían utilizado previamente estrógenos (OR 1.57; 95% CI 1.23-2.00) o las que habían tenido una histerectomía (OR 1.51; 95% CI 1.14-1.99).

También hubo asociación entre bochornos y mayor índice de masa corporal (OR 1.22; 95% CI, 1.08-1.38 por 1 DS), niveles más elevados de hormona foliculo estimulante (OR 1.34; 95% CI 1.20-1.51 por 1 DS), y niveles menores de lipoproteínas de alta densidad (OR 1.17; 95% CI 1.03-1.34 por 1 DS menos), sequedad vaginal (OR 1.52; 95% CI 1.19-1.93), y trastornos para dormir (OR 2.48; 95% CI 1.94-3.16), pero no con los niveles de estradiol.

De las 375 mujeres con síntomas al inicio, 238 contribuyeron con datos a los tres años, y 157 (56.5%) de estas mujeres informaron síntomas persistentes después de tres años.

Se asociaron con la persistencia de síntomas el tener menos años desde la menopausia (OR 1.15; 95% CI 1.01-1.32 por 5-años menos) y problemas para dormir (OR 1.97; 95% CI 1.19-3.26).

CONCLUSIONES:

Para una minoría sustancial de mujeres, los bochornos son una fuente persistente de disconfort durante los años tardíos de la posmenopausia. La identificación de factores de riesgo para bochornos puede ser útil en la evaluación y tratamiento en esta población.



ABSTRACT

OBJECTIVE:

To examine the prevalence, natural history, and predictors of hot flushes in older postmenopausal women.

METHODS:

Prevalence, severity, and 3-year change in severity of hot flushes were assessed by questionnaire in 3167 older postmenopausal women with osteoporosis. Logistic regression was used to identify characteristics associated with symptoms at baseline and after 3 years of follow-up.

RESULTS:

At baseline, 375 women (11.8%) reported bothersome hot flushes. Women were more likely to have baseline symptoms if they were less educated (OR (odds ratio) 1.28; 95% CI 1.06-1.53 per 4-year decrease, more recently menopausal (OR, 1.44; 95% CI, 1.34-1.56 per 5-year decrease, had previously used estrogen (OR, 1.57; 95% CI, 1.23-2.00), or had undergone hysterectomy (OR, 1.51; 95% CI, 1.14-1.99).

Hot flushes were also associated with higher body mass index (OR, 1.22; 95% CI, 1.08-1.38 per 1 SD), higher follicle-stimulating hormone levels (OR, 1.34; 95% CI, 1.20-1.51 per 1 SD), lower high-density lipoprotein levels (OR, 1.17; 95% CI, 1.03-1.34 per 1 SD decrease, vaginal dryness (OR, 1.52; 95% CI, 1.19-1.93, and trouble sleeping (OR, 2.48; 95% CI, 1.94-3.16, but not estradiol levels.

Of the 375 women with baseline symptoms, 278 contributed 3-year data, and 157 (56.5% of these women reported persistent symptoms after 3 years.

Fewer years since menopause (OR, 1.15; 95% CI, 1.01-1.32 per 5-year decrease) and trouble sleeping (OR, 1.97; 95% CI, 1.19-3.26) were associated with symptom persistence.

CONCLUSIONS:

For a substantial minority of women, hot flushes are a persistent source of discomfort into the late postmenopausal years. Identification of risk factors for hot flushes may help guide evaluation and treatment in this population.

[Link a Pubmed](#)

COMENTARIO:

Utilizando datos de la cohorte del Estudio More (Raloxifeno en pacientes osteoporóticas), los investigadores, liderados por Alison Huang e integrado entre otros por Deborah Grady, se proponen caracterizar la prevalencia de bochornos y su evolución después de tres años de observación. La población tiene un obvio sesgo por tratarse de un grupo cuyo interés inicial era evaluar la eficacia de medicamentos para osteoporosis en pacientes con alto riesgo de fractura y uno de los criterios de exclusión era la magnitud de los bochornos, las pacientes no podían ingresar al estudio MORE si los síntomas vasomotores podrían llevar al eventual uso de estrógenos por su severidad. Pero igual al sesgo de selección por escasez de síntomas, el solo hecho de escoger osteopénicas constituye un segundo sesgo de importancia. En 1997, Lim¹ había encontrado que mujeres con 5 a 10 años posmenopausia que ya tenían osteopenia, presentaban metabolismo alterado del estradiol, con disminución de la actividad de estrógeno 16 alfa-hidroxilasa y aumento de estrógeno 2-hidroxilasa, consecuentemente, las pacientes sin osteopenia tenían mayores niveles espontáneos de estrona 16 alfa hidroxilada. Posteriormente, otro autor, Napoli,² ha demostrado polimorfismos de citocromo P450 en pacientes osteoporóticas que promueven el metabolismo de estrógenos predominantemente hacia formas 2-hidroxiladas, que no solo no tienen los mismos efectos del estradiol, se comportan como antiandrógenos en algunos efectores. En consecuencia, las conclusiones válidas para osteopénicas pueden no ser aplicables al resto de las mujeres.

Sin embargo, este trabajo entrega una serie de observaciones muy importantes.

Prevalencia de la persistencia de síntomas

Confirman lo que han señalado otros autores, en cuanto a la persistencia de síntomas en un grupo importante de mujeres, con disminución en la severidad y frecuencia de bochornos a lo largo del tiempo, sin desaparecer del todo.

En mujeres que llevan entre 5 y 9 años desde la menopausia, mas del 50 % tiene algún tipo de síntoma vasomotor y un poco menos de la mitad, el 20% considera que los síntomas son "clínicamente significativos", o sea moderados o severos. El grupo que lleva entre 10 y 19 años en posmenopausia acusa algún síntoma en casi 30% y las mujeres que tienen más de 20 años en estado climatérico lo hacen en 20,9% aunque leves en su gran mayoría. (Gráfico 1, ver nota al final).

Gráfico N° 1

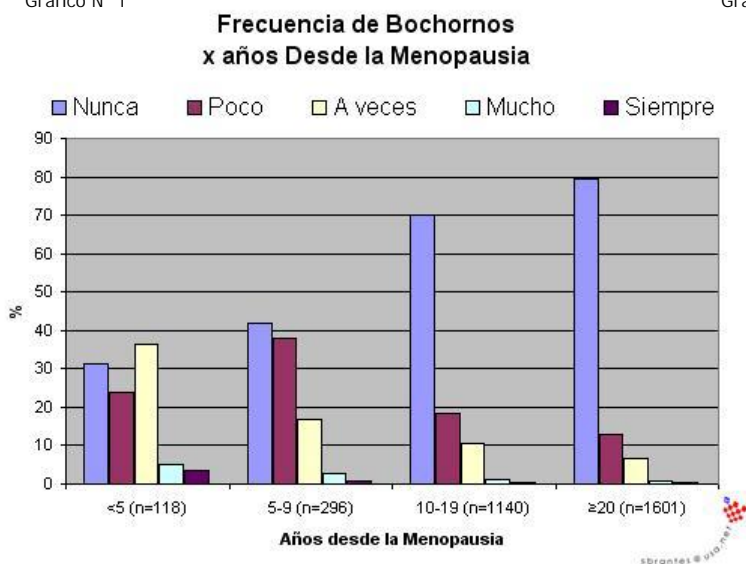
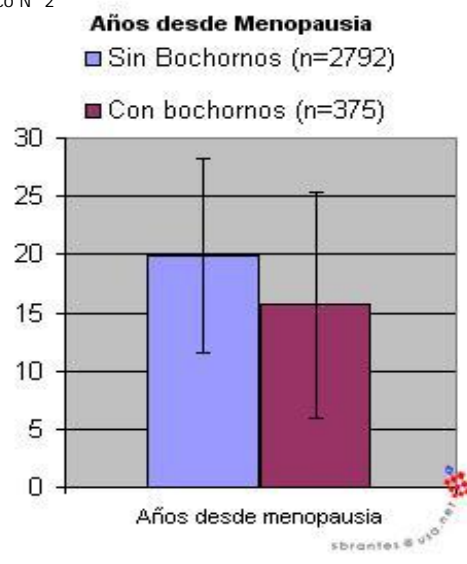


Gráfico N° 2



En las que suman más de 10 años desde la menopausia, los síntomas son clínicamente significativos en el 10%. Mas de la mitad de las que declaran bochornos al reclutamiento, los siguen teniendo después de tres años.

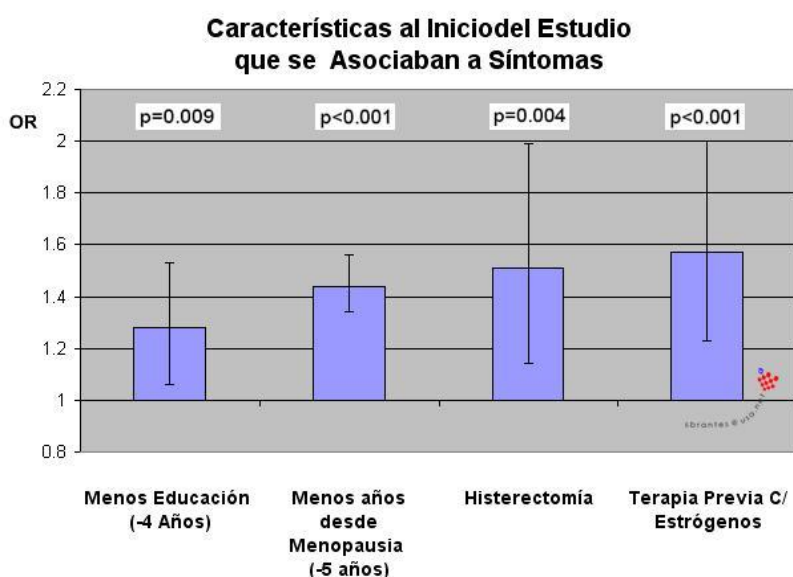
Nuevas publicaciones coinciden en que la duración de los síntomas es mayor que lo que se creía. En el WHI ECE+AMP el 12% tenía bochornos moderados o severos, al momento del ingreso; recordemos que la presencia de bochornos fue también criterio de exclusión en este estudio, precisamente una de las características más criticadas por hacer del WHI un estudio aleatorizado de seguridad con sesgo y no un genuino estudio de TRH y por lo tanto, tampoco aplicable a todas las mujeres. Según los autores del estudio WHI, las pacientes con síntomas severos se excluían por la misma razón estipulada en el estudio MORE, habrían necesitado TRH. En círculos expertos, se especula que la selección de tan solo un 12% de sintomáticas, pudo ser intencional, ya que los síntomas son específicos, fáciles de reconocer y es tan evidente el efecto de la terapia, que de incluirlas se inutilizaría la aleatorización en doble ciego. En la publicación de métodos de reclutamiento del WHI ³ nada se menciona sobre este punto. Es tal vez irónico que, conscientes de esta limitación, publicaran más tarde dos subestudios sobre síntomas en el contexto de calidad de vida, en el estudio WHI ^{4, 5}.

El grupo del Melbourne Women's Midlife Health Project publica en el próximo número de febrero de *Menopause*, un seguimiento longitudinal a 13 años: la duración promedio de los bochornos fue de $5,2 \pm 3,8$ años en nunca usuarias de estrógenos y de $5,5 \pm 4$ si se agregan las que usaron TH. ⁶

Factores asociados a mayor prevalencia de bochornos: Nivel educacional, histerectomía y obesidad.

Este estudio muestra correlación inversa entre nivel educacional y los síntomas vasomotores. Las autoras comentan que el resultado es parecido al de los estudios de Li, Samsioe y otros ⁷ y a los de Lorraine Dennerstein y sus colaboradores. ⁸ Creen que una explicación posible es que las mujeres de menor nivel socioeconómico tendrían una respuesta neurohormonal al estrés alterada. Se basan en dos monografías del área psicosomática. ^{9,10}

Gráfico N° 3



Sin embargo hay otra explicación posible. Pauline Maki ha informado recientemente, que cuando se utilizan instrumentos objetivos para detectar trastornos neurovegetativos, se descubre que muchas mujeres no declaran sus síntomas, incluso de bastante intensidad ¹¹. El estudio MORE se basó solamente en cuestionarios, los que a su vez han ido evolucionando por la dificultad en evaluar las múltiples dimensiones de los bochornos. ^{12, 13, 14}

Histerectomía

Las pacientes con histerectomía declaran más bochornos, pero la prevalencia no cambia con o sin ooforectomía. No hay una explicación clara para ello, las autoras especulan razonablemente que la indicación

de histerectomía suele estar asociada a estados hormonales disfuncionales que de alguna manera influirían a futuro en los bochornos.

Obesidad

Otro aspecto aparentemente contradictorio es la relación entre frecuencia de bochornos y obesidad. En este estudio se encuentra mayor frecuencia de bochornos en pacientes con mayor IMC. Las autoras comentan publicaciones previas que han encontrado esta misma paradoja.

La creencia general es que la mayor proporción de esteroides aromatizados en el tejido adiposo tendría que funcionar como tratamiento natural y atenuar los síntomas al aportar estrógenos. ¹⁵ Mi impresión personal es que posiblemente la mayor aromatización influye en la frecuencia de bochornos pero con el resultado opuesto: la persistencia de alguna proporción de estrógenos, estrona o estriol, impediría o retardaría la involución necesaria para la desaparición de los síntomas.

Relación entre exposición a estrógenos y la persistencia o desaparición de síntomas

Varios de los nuevos datos sugieren que una exposición reciente a estrógenos se asocian a mayor frecuencia de síntomas o al menos estos son más evidentes: El uso previo de estrógenos fue significativamente mas frecuente en pacientes sintomáticas que en asintomáticas al inicio del estudio.

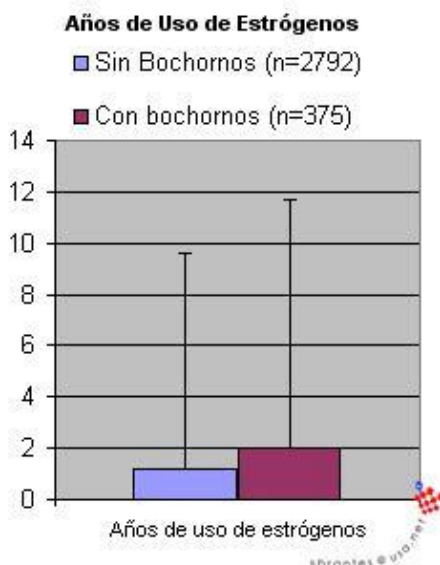
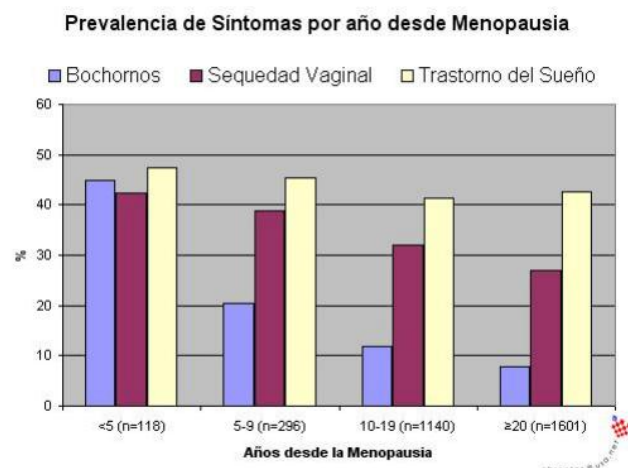
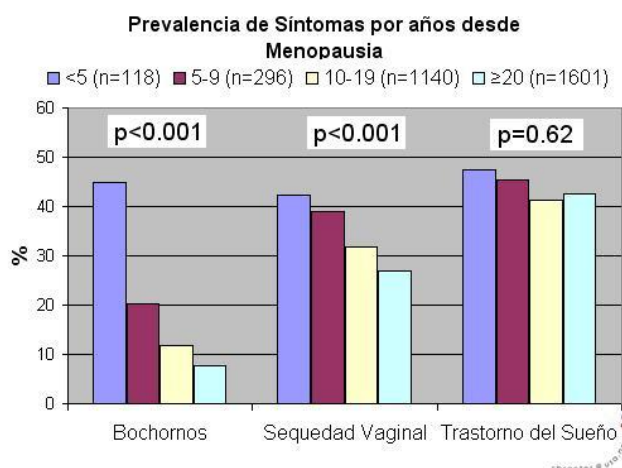


Gráfico N° 5

Este dato nos trae a la memoria un trabajo publicado en 2006 en el que daba lo mismo retirar una terapia de forma brusca o gradual, ya que recaían con bochornos igual, pero los síntomas eran mas severos a los primeros 3 meses en las que suspendían brusco, en tanto que a los 6 mese eran peores en las de retirada gradual.¹⁶

Todo el conjunto parece apoyar una idea ya sugerida, que así como la presencia de síntomas se asocia a hipogonadismo después de actividad gonadal reciente, la desaparición de ellos puede indicar adaptación a la atrofia. Pero es notable comprobar cómo las diversas expresiones hipogonadales siguen distintos patrones evolutivos. En los gráficos 5 y 6 se aprecia una progresiva desaparición o adaptación a los bochornos mientras que la sequedad vaginal y los trastornos del sueño parecen mantener una prevalencia similar hasta 20 años o más, después de la menopausia.

Gráfico N° 6



Niveles de gonadotropinas

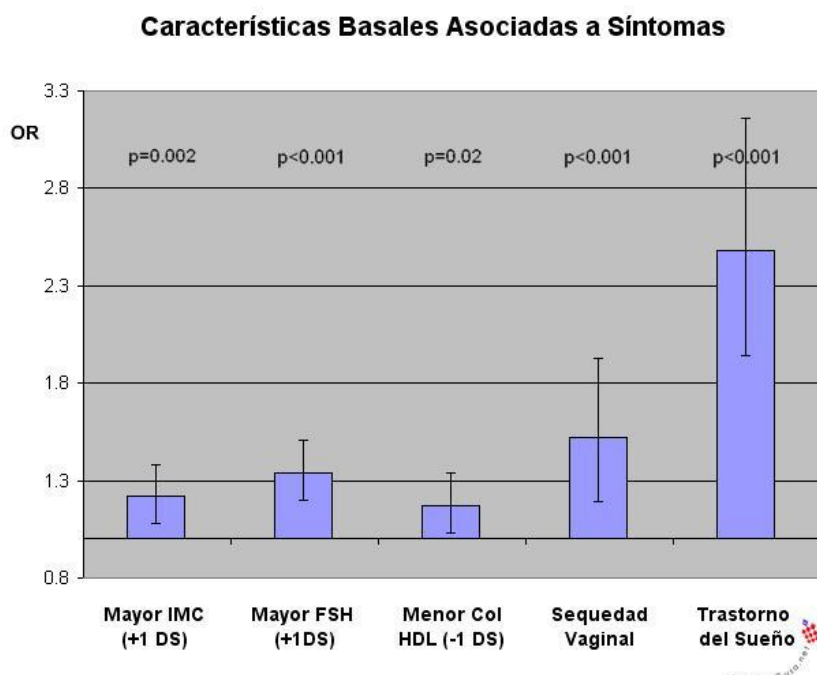
Un mayor nivel de FSH fue significativamente mas prevalente en el grupo con síntomas vasomotores al inicio del estudio, también la percepción subjetiva de síntomas hipogonadales típicos, tales como sequedad vaginal y trastornos del sueño. (Gráfico N° 7) Hay asociación entre mayor severidad de bochornos y niveles de FSH pero no con los niveles de estradiol, a juicio de las autoras concuerda con los hallazgos del grupo de MaryFran Sowers.¹⁷

En el seguimiento de FSH desde la perimenopausia publicado por MaryFran Sowers en JCEM de Octubre del 2008 se observa que las FSH más elevadas se observan muy cercanas a la menopausia, y evoluciona con disminuciones y aumentos de ahí en adelante.¹⁸

Hall había mostrado en 2000 una disminución en la frecuencia y en la amplitud de pulso de GHRH en ancianas, en una edad en que los niveles de hormonas gonadales circulantes son bajos y por ende se habría esperado que las gonadotropinas estuvieran siempre elevadas.¹⁹

El mismo grupo demostró dos años después que en la mujer anciana, la amplitud del pulso de gonadotropinas disminuía con la edad conservando el feedback negativo al administrar suficientes estrógenos, en cambio, la frecuencia de pulso de gonadotropinas era dependiente de progesterona y no de estradiol.²⁰

Gráfico N° 7



Es importante tener presente que diversos metabolitos de estrógenos y progesterona son eficaces para modular gonadotropinas además de modificar los síntomas. Por ejemplo, Ushiroyama²¹ confirmaba en 2001 lo informado por Takahashi poco antes^{22, 23}, que la administración oral de 2 mg de estriol reducía síntomas en más de la mitad de las pacientes correlacionando con una baja proporcional en los niveles de gonadotropinas. La pregunta parece obvia, ¿Cuáles niveles endógenos tendrían el mismo efecto?. Cabe hacer notar, eso si, que estos resultados contradicen las supuesta ineficacia de 4 mg de estriol oral informada por Schiff²⁴ en 1980.

Estudios prospectivos han encontrado correlación entre FSH, bochornos y síntomas de tipo hipogonadal²⁵. Otros muy recientes están sugiriendo que las pacientes asintomáticas tendrían mayores niveles espontáneos de estrona y progesterona que las pacientes con bochornos.²⁶

Trastornos del sueño: La asociación más fuerte con bochornos

El trastorno del sueño no solo resultó ser el síntoma asociado con mayor frecuencia, no siguió la misma tendencia a desaparecer en el tiempo en paralelo con los bochornos. Posiblemente sea este uno de los hallazgos más importantes del estudio. Desde hace ya algunos años, se sabe que tener trastornos del sueño coincidentes con bochornos da al primero especificidad como expresión de síndrome climatérico y estudios recientes están confirmando la asociación entre ambos²⁷. Las autoras, citando a Freedman²⁸, aclaran con mucha razón, que la hipótesis sostenida por algunos, según la cual los bochornos actuarían como disruptores del sueño no es correcta, por cuanto bochornos y sudoraciones tienden a aparecer después de los despertares y no antes, por lo tanto no parece haber una relación causa efecto, sino mas bien un par de síntomas "comórbidos" del climatérico que compartirían mecanismos de activación.

Cambios a tres años de seguimiento

Aproximadamente un 35% de las pacientes con menos de 10 años de climatérico, pueden esperar la desaparición espontánea de los bochornos mientras que un poco menos de la mitad tiene los mismos síntomas, tres años mas tarde (Gráficos N° 8 y 9). Resulta extraño comprobar una proporción similar en mujeres con más de 10 o incluso 20 años desde la menopausia. Si los síntomas cambian a esa velocidad, a una tasa compuesta de aproximadamente -10% por año, ¿Por qué no desaparecieron antes?...

Por otra parte, entre un 5 y un 10 % de todos los grupos de edad sufre empeoramiento de los síntomas a tres años de seguimiento. Uno tiende a pensar que las que llevan más de 20 años desde la menopausia, se comportaban hace una década como el grupo de 10 a 19 años, pero no parece ser así. Tal parece que aparte del sesgo de selección del estudio MORE, las que persisten sintomáticas por muchos años, tienen una fisiología diferente que interesaría caracterizar. Resta por saber como les va con los tratamientos.

Gráfico N° 8

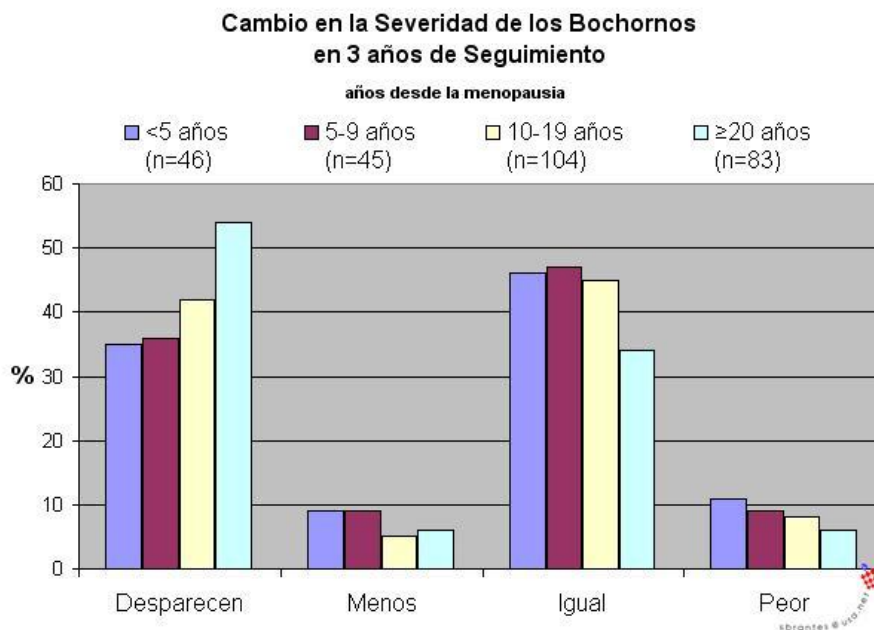
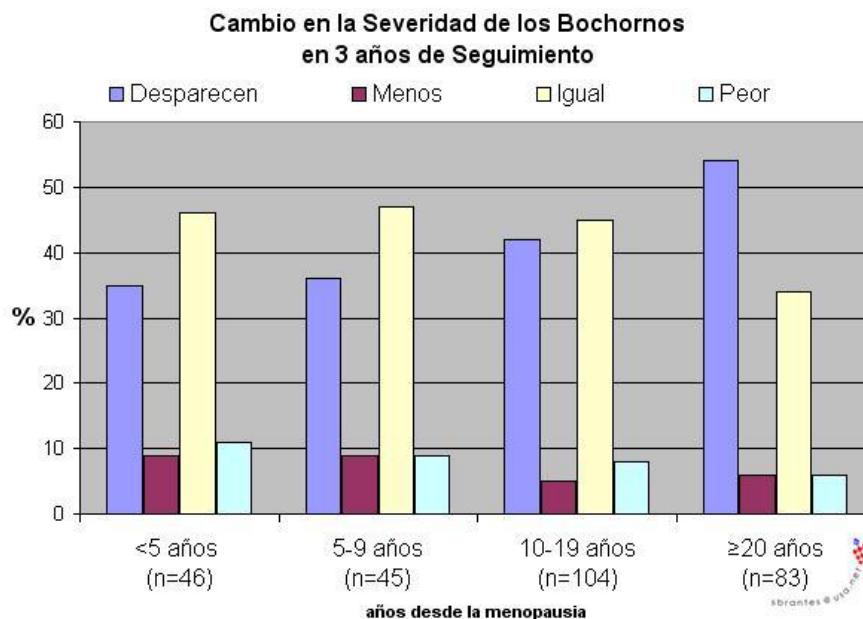


Gráfico N° 9



NOTA: Todos los gráficos fueron adaptados a partir de las tablas y datos publicados por los autores del trabajo original.

Bibliografía

- ¹ Lim SK, Won YJ, Lee JH, Kwon SH, Lee EJ, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Chung BC. [Altered hydroxylation of estrogen in patients with postmenopausal osteopenia.](#) J Clin Endocrinol Metab. 1997 Apr;82(4):1001-6.
- ² Napoli N, Armamento-Villareal R. [Estrogen hydroxylation in osteoporosis.](#) Adv Clin Chem. 2007;43:211-27.

-
- ³ Hays J, Hunt JR, Hubbell FA, Anderson GL, Limacher M, Allen C, Rossouw JE. [The Women's Health Initiative recruitment methods and results](#). Ann Epidemiol. 2003 Oct;13(9 Suppl):S18-77.
- ⁴ Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG; Women's Health Initiative Investigators. [Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life](#). N Engl J Med. 2003 May 8;348(19):1839-54.
- ⁵ Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R; Women's Health Initiative Investigators. [Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial](#). Arch Intern Med. 2005 Sep 26;165(17):1976-86.
- ⁶ Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. [Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study](#). Menopause. 2009 Feb 2. [Epub ahead of print]
- ⁷ Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. [Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women \(The Women's Health in Lund Area study\)](#). Am J Obstet Gynecol. 2003 Dec;189(6):1646-53.
- ⁸ Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. [A prospective population-based study of menopausal symptoms](#). Obstet Gynecol. 2000 Sep;96(3):351-8.
- ⁹ Swartzman LC, Edelberg R, Kemmann E. [Impact of stress on objectively recorded menopausal hot flashes and on flush report bias](#). Health Psychol. 1990;9(5):529-45.
- ¹⁰ Cohen S, Doyle WJ, Baum A. [Socioeconomic status is associated with stress hormones](#). Psychosom Med. 2006 May-Jun;68(3):414-20.
- ¹¹ Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. [Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women](#). Menopause. 2008 Sep-Oct;15(5):848-56
- ¹² Ratka A, Miller V, Brown K, Raut A, Cipher D, Meczekalski B, Simpkins JW. [Menopausal Vasomotor Symptoms \(MVS\) survey for assessment of hot flashes](#). J Womens Health (Larchmt). 2006 Jan-Feb;15(1):77-89.
- ¹³ Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. [Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life](#). Maturitas. 2009 Jan 19. [Epub ahead of print]
- ¹⁴ Crawford SL, Avis NE, Gold E, Johnston J, Kelsey J, Santoro N, Sowers M, Sternfeld B. [Sensitivity and specificity of recalled vasomotor symptoms in a multiethnic cohort](#). Am J Epidemiol. 2008 Dec 15;168(12):1452-9.
- ¹⁵ Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. [The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women](#). Am J Epidemiol. 1989 Jun;129(6):1120-31.

- ¹⁶ Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsma M, Brzezinski A, Milwidsky A, Hochner-Celnikier D. [Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study.](#) Menopause. 2006 May-Jun;13(3):370-6.
- ¹⁷ [The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition.](#) Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, Brockwell SE, Matthews KA. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Nov;90(11):6106-12.
- ¹⁸ Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow S, Randolph JF Jr. Follicle stimulating hormone and its rate of change in defining menopause transition stages. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3958-64.
- ¹⁹ Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA. [Decrease in gonadotropin-releasing hormone \(GnRH\) pulse frequency with aging in postmenopausal women.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2000 May;85(5):1794-800.
- ²⁰ Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. [Negative feedback effects of gonadal steroids are preserved with aging in postmenopausal women.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2002 May;87(5):2297-302.
- ²¹ Ushiroyama T, Sakai M, Higashiyama T, Ikeda A, Ueki M. [Estrogen replacement therapy in postmenopausal women: a study of the efficacy of estriol and changes in plasma gonadotropin levels.](#) Gynecol Endocrinol. 2001 Feb;15(1):74-80
- ²² Takahashi K, Okada M, Ozaki T, Kurioka H, Manabe A, Kanasaki H, Miyazaki K. [Safety and efficacy of oestriol for symptoms of natural or surgically induced menopause.](#) Hum Reprod. 2000 May;15(5):1028-36.
- ²³ Takahashi K, Manabe A, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K. Maturitas. [Efficacy and safety of oral estriol for managing postmenopausal symptoms.](#) 2000 Feb 15;34(2):169-77.
- ²⁴ Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ, Kadner S, Levitz M. [Plasma estriol and its conjugates following oral and vaginal administration of estriol to postmenopausal women: correlations with gonadotropin levels.](#) Am J Obstet Gynecol. 1980 Dec 15;138(8):1137-41
- ²⁵ Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. [Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study.](#) J Womens Health (Larchmt). 2007 Jun;16(5):667-77. Erratum in: J Womens Health (Larchmt). 2007 Nov;16(9):1379.
- ²⁶ Ratka A, Miller V, Brown K, Jenschke M, Simpkins JW. [Association of various dimensions of hot flashes with systemic levels of gonadal steroids.](#) Exp Biol Med (Maywood). 2009 Jan 28. [Epub ahead of print]
- ²⁷ Pien GW, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis TL. [Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition.](#) Sleep. 2008 Jul 1;31(7):991-9.
- ²⁸ Freedman RR, Roehrs TA. [Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance.](#) Menopause. 2006 Jul-Aug;13(4):576-83