Perimenopausia

El climaterio desde su inicio

Rafael Sánchez Borrego

Perimenopausia

El climaterio desde su inicio

Editor:
Rafael Sánchez Borrego

Asociación Española para el Estudio de la Menopausia

Con el patrocinio de
Schering España S.A.

Reservados todos los derechos.
No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sin previo permiso de los titulares del copyright.
© de la edición: Schering España, S. A.

En este libro se exponen pautas de manejo, dosis y efectos adversos de diversos fármacos. Los autores y el editor han procurado que todos ellos estén de acuerdo con la práctica habitual. No obstante, el lector deberá consultar la información proporcionada por los laboratorios farmacéuticos y atenerse al estado actual de conocimientos en este área.

ISBN: 84-607-0654-0
Depósito legal:
Impreso en España

Indice

I: Prefacio 7
R. Sánchez Borrego

II: Prólogo 9
J. González Merlo

III: Lista de autores principales 13

IV: Introducción 17
R. Sánchez Borrego

Cap. 1: Perimenopausia: Concepto y Endocrinología 27
J. J. Parrilla Paricio, J. L. Delgado Marín, L. Abad Martínez

Cap. 2: Menopausia precoz: Diagnóstico y posibilidades terapéuticas 47
J. Callejo Olmos

Cap. 3: Síndrome Climatérico: Nuevas aportaciones 63
J. Ferrer Barriendos, C. Pérez Rodrigo, P. Hernández Muñoz

Cap. 4: Hemorragia Uterina Disfuncional 81
J. Calaf Alsina

Cap. 5: Control Endometrial: Control ecográfico. Estudio histeroscópico 91
C. Ribes Rubira, M. Ribes Redondo, R. Labastida Nicolau

Cap. 6: Papel actual de la histerectomía 111
J. Pahisa Fábregas

Cap. 7: Prevención del déficit estrogénico a largo plazo 123
S. Palacios Gil de Antuñano

Cap. 8: Pautas para el Tratamiento Hormonal Sustitutivo 145
M. Manubens Grau, R. Sánchez Borrego, M. Durán Jordá

Cap. 9: Gestágenos en la perimenopausia 159
J. Haya Palazuelo, R. Sánchez Borrego

Cap. 10: Tratamiento de la mujer con patología asociada..... 175
R. Sánchez Borrego, M. Manubens Grau

Cap. 11: Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer 191
R. Comino Delgado, D. M. Lubián Lopez, J.J. Fernández Alba

Cap. 12: Fertilidad después de los 40 años 205
P. N. Barri Ragué, R. Tur Padró, B. Coroleu Lletget, F. Martínez San Andrés

Cap. 13: Anticoncepción en la Perimenopausia..... 213
L. Iglesias Cortit, A. Castro Pérez de Castro, R. Sánchez Borrego, R. Bermejo Rodríguez

Cap. 14: Plan de salud en la mujer a los 50 años 233
R. Sánchez Borrego, M. J. Cancelo Hidalgo, M. Cuadros Vilá

"Las manifestaciones de los autores aquí reseñadas o citadas no necesariamente concuerdan con la opinión sostenida por Schering España, S. A."

Prefacio

La perimenopausia se ha reconocido como un periodo en el que hay cambios fisiológicos espectaculares así como síntomas que pueden afectar a la salud de la mujer y, sobre todo, a su calidad de vida. También es una época en la que aparecen factores de riesgo importantes, con aceleración de ciertas enfermedades como la osteoporosis. Las irregularidades menstruales que ocurren en esta etapa deben diagnosticarse y tratarse adecuadamente.

Cada vez se reconoce más a la perimenopausia como un trastorno separado en el proceso menopáusico. De hecho, la perimenopausia puede ser más importante en términos de síntomas que el periodo posmenopáusico temprano o tardío. No puede considerarse a la menopausia como una señal de declinación inminente; en su lugar, puede ser una experiencia personal positiva y el inicio de una transición vital satisfactoria. Este suceso fisiológico brinda la oportunidad a los clínicos, de incluir mujeres en programas de salud preventivos, que conserven o inclusive mejoren su calidad de vida.

En los últimos años, la terapéutica en cuanto a la menopausia ha experimentado grandes variaciones. Un mejor conocimiento y una definición más clara de las fases en las que ocurren las diferentes etapas de la vida de la mujer, los progresos en la farmacología, la implicación del déficit estrogénico como agente causal o promotor de diversos procesos, y la racionalización de las actitudes terapéuticas al considerar la evidencia científica son, entre otros, los factores que han originado esas variaciones que justifican plenamente la decisión de dedicar un número monográfico a la etapa climatérica.

Hay pruebas precisas (evidencias) de una mejoría significativa en la ***calidad de vida*** *con el tratamiento de los síntomas perimenopáusicos, como el de sofocos, trastornos del sueño, fatiga y melancolía. Los síntomas pueden tratarse antes de que se interrumpa la menstruación; el esperar hasta la menopausia no tiene base fisiológica.*

Siempre se me ha achacado el saber escoger a los ponentes/autores más adecuados para cada tema. Personalmente, pienso que los diferentes

autores de cada capítulo, aparte de honrarme con su amistad, son una representación de la mejor Ginecología actual. Asimismo, ha sido un honor poder colaborar con varios autores en la redacción de algunos capítulos.

En esta monografía hemos pretendido aportar información actual basada en la evidencia científica que proporcione actitudes racionales en la atención y tratamiento a la mujer en el climaterio. Creo que todos los autores han conseguido este objetivo.

El hecho de que la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) haya auspiciado esta obra ratifica mi modesta opinión de que será un libro de consulta para todos aquellos profesionales interesados en la atención a la mujer en la menopausia.

Quiero agradecer de una manera muy especial a los Profesores D. Rafael Comino Delgado como Presidente de la AEEM, como participante del monográfico y, sobre todo, por su estimada y continua ayuda; y a D. Jesús González Merlo por su entrañable prólogo y por su descriptivo análisis de la obra.

Es de resaltar el patrocinio y esponsorización de Schering España S.A. en la publicación de este volumen. De todos es conocido su contribución a la formación médica, y esta monografía forma parte de dicha contribución.

Sólo me resta agradecer el esfuerzo que todos y cada uno de ellos han realizado para compaginar un alto contenido científico con lo sencillo y práctico. Esperamos que les resulte útil en la práctica diaria.

Rafael Sánchez Borrego
Barcelona, Septiembre de 2000

Prólogo

El Dr. Rafael Sánchez Borrego, director y coordinador del Libro de Perimenopausia, es un prestigioso Ginecólogo, dotado de una gran vocación y una enorme capacidad de trabajo. Está realizando, en los últimos años, una importante labor en el área de la formación continuada mediante la organización periódica de cursos y simposios de alto nivel científico, en los que participan siempre destacados especialistas. Por ello constituye un alto honor el haber sido requerido para escribir el prólogo de este libro.

La perimenopausia abarca un largo período en la vida de la mujer en el que ocurren necesariamente acontecimientos de gran trascendencia y en el que pueden aparecer, además, una serie de situaciones patológicas que requieren especial atención.

En los 14 capítulos, que componen el libro, se hace una detallada y completa exposición de la perimenopausia, con un criterio eminentemente práctico, dirigido a los profesionales interesados en la atención a la mujer en este período de la vida.

Después de definir el concepto de perimenopausia como un período de la vida de la mujer comprendido entre la pre y la postmenopausia y establecer sus límites cronológicos, se analizan detenidamente los cambios hormonales que aparecen en esta época de la vida, y sus repercusiones en el organismo femenino, no sólo en el tracto genital, sino también en otros órganos más o menos alejados del mismo.

Se dedica un capítulo entero a la descripción de los síntomas que la mujer experimenta en esta época de la vida y la posible intensidad de los mismos. Para los autores, la menopausia no es sólo un estado de deprivación de esteroides sexuales, sino también un estado de déficit de betaendorfinas.

Se presta particular atención al adelanto de la menopausia sobre las fechas consideradas como normales, analizando y discutiendo las posibles causas originarias de esta situación, así como el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad. De gran interés es el apartado dedicado al autotransplante de ovario, campo en el que los autores del capítulo han realizado importantes trabajos en animales de experimentación y en el humano.

De gran interés es el capítulo dedicado al control del endometrio. En él se expone el valor de los métodos como la ecografía transvaginal y la histeroscopia de comprobada eficacia en el diagnóstico de la patología endometrial. Aunque se expone la sensibilidad y especifidad de otros métodos diagnósticos como la citología endometrial, el aspirado endometrial, el legrado biopsia, el doppler y la histerosalpingosonografía, se da preferencia, en el control del endometrio, a la ecografía transvaginal. Con ella se hace posible el diagnóstico precoz del carcinoma de endometrio, incluso en su fase asintomática y hasta podría, al menos teóricamente, prevenir un número no despreciable de cánceres de endometrio, aquellos originados a partir de la hiperplasia atípica, si se diagnostica y se trata adecuadamente. Sin embargo, los autores destacan que ningún trabajo ha demostrado que el cribado endometrial logre disminuir la mortalidad por cáncer de endometrio.

Se analiza detalladamente el papel de la histerectomía en sus distintas variedades técnicas y diferentes vías en esta época de la vida. Las indicaciones de esta técnica quirúrgica parecen haberse reducido en los últimos años.

Especial atención merece el tratamiento hormonal sustitutivo, al que se dedican varios capítulos. Existe evidencia científica que el THS, con estrógenos solos o asociados con gestágenos, puede prevenir la aparición de osteoporosis, sin embargo hay una serie de aspectos en los que aun se mantienen ciertas controversias, algunas de ellas importantes como la posibilidad de prevención de enfermedad cardiovascular, particularmente tras la publicación del informe HERS. En la obra se analizan los posibles sesgos de este estudio y se enfatiza en la necesidad de realizar ulteriores ensayos para dilucidar definitivamente este tema.

En otros capítulos se analizan las indicaciones de los gestágenos y se discute y valora cuando debe iniciarse el THS, cuanto tiempo debe mantenerse, las vías de administración de la medicación, así como las ventajas y los inconvenientes del tratamiento secuencial, frente a la terapia continuada. Se detalla exhaustivamente las posibles contraindicaciones tanto absolutas como relativas en mujeres con patología médica asociada. La experiencia acumulada en los últimos años ha disminuido la lista de contraindicaciones admitidas al comienzo del uso de esta terapéutica.

Un capítulo muy importante, por las controversias que despierta, es el uso del THS y el riesgo de cáncer. En él se hace una exhaustiva y actualizada exposición del tema, especialmente del posible riesgo de padecer cáncer de mama.

Otros temas abordados son la fertilidad de la mujer después de los 40 años, sus trastornos y su posible tratamiento, así como la contracepción en este período de la perimenopausia. El libro termina exponiendo un plan

de salud para la mujer a los 50 años, que resulta, a mi juicio, muy interesante.

Han participado en la elaboración de esta obra un elevado número de prestigiosos ginecólogos, todos ellos expertos en los temas que desarrollan. La estructura y exposición de las materias se realiza con un gran sentido práctico. Todo ello unido a la actualidad y a la importancia sanitaria de la perimenopausia ha conseguido producir un interesante libro, que estoy seguro tendrá el éxito que merece.

J. González Merlo
Catedrático Emérito

Lista de autores principales

Lorenzo Abad Martínez
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia

Mª Jesús Cancelo Hidalgo
Hospital General de Guadalajara
Guadalajara

Pere N. Barri Ragué
Instituto Universitario Dexeus
Barcelona

Antonio de Castro Pérez de Castro
Hospital La Paz
Madrid

Rafael Bermejo Rodríguez
Schering España, S.A.
Madrid

Rafael Comino Delgado
Hospital Universitario Puerto Real
Cádiz

Joaquim Calaf Alsina
Hospital de la Santa Cruz y San Pablo
Barcelona

Buenaventura Coroleu Lletget
Instituto Universitario Dexeus
Barcelona

Justo Callejo Olmos
Hospital Universitario Sant Joan de Déu
Universidad de Barcelona

Marga Cuadros Vilà
Diatros, Clínica de Atención a la Mujer
Barcelona

Juan Luis Delgado Marín
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia

Magda Durán Jordà
ICGON (Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología). Hospital Clínico
Barcelona

Juan Jesús Fernández Alba
Hospital Universitario Puerto Real.
Cádiz

Perla Hernández Muñoz
Hospital Central de Asturias
Oviedo

Javier Ferrer Barriendos
Hospital Central de Asturias
Oviedo

Jesús González Merlo
Universidad de Barcelona
Barcelona

Javier Haya Palazuelo
Hospital Universitario de Getafe
Madrid

Lluis Iglesias Cortit
Instituto Catalán de Fertilidad- Fertilab
Barcelona

Ramón Labastida Nicolau
Instituto Universitario Dexeus
Barcelona

Daniel María Lubián López
Hospital Universitario Puerto Real
Cádiz

Montse Manubens Grau
Instituto Universitario Dexeus
Barcelona

Francisca Martínez San Andrés
Instituto Universitario Dexeus
Barcelona

Jaume Pahissa Fábregas
ICGON (Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología). Hospital Clínico
Barcelona

Santiago Palacios Gil de Antuñano
Instituto Palacios Salud y Medicina de la Mujer
Madrid

Juan José Parrilla Paricio
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia

Carlos Pérez-Rodrigo
Hospital Central de Asturias
Oviedo

Myriam Ribes Redondo
Hospital Sant Jaume de Olot
Girona

Constantino Ribes Rubira
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Rafael Sánchez Borrego
Diatros, Clínica de Atención a la Mujer
Barcelona

Rosa Tur Padró
Instituto Universitario Dexeus
Barcelona

Introducción

R. Sánchez Borrego

Cada vez es mayor la esperanza de vida en las mujeres. Hoy día se estima que las mujeres que llegan a los 50 años poseen unas expectativas de vida de más de 30 años. Partiendo de esta base, los profesionales sanitarios deben esforzarse para garantizar que la calidad de vida discurra en paralelo con el aumento de la duración de la vida. En este contexto, la terapia hormonal contribuye en gran medida a la salud y bienestar de las mujeres a partir de la perimenopausia[1].

Todos los profesionales de la salud, así como la población en general, sabe exactamente qué es la menopausia. No obstante, la perimenopausia está rodeada por mucha más confusión.

El número cada vez mayor de mujeres de 40 a 54 años en la población, ha empezado a cambiar esta situación. La perimenopausia puede, en realidad, iniciarse a mediados del cuarto decenio de la vida.

En otra época, se pensaba que se iniciaba sólo unos cuantos años antes de la menopausia, pero con toda probabilidad la perimenopausia comienza más de una década antes de la interrupción de las menstruaciones. Los "cambios vitales" asociados pueden tener consecuencias significativas para la calidad de vida de la mujer[2].

Introducción

El final de la función ovárica, y de los ciclos menstruales, no es un evento fisiológico brusco. Más bien, se cree que los antecedentes fisiológicos asociados con la transición de la premenopausia a la función folicular de la postmenopausia ocurren en la perimenopausia[3].

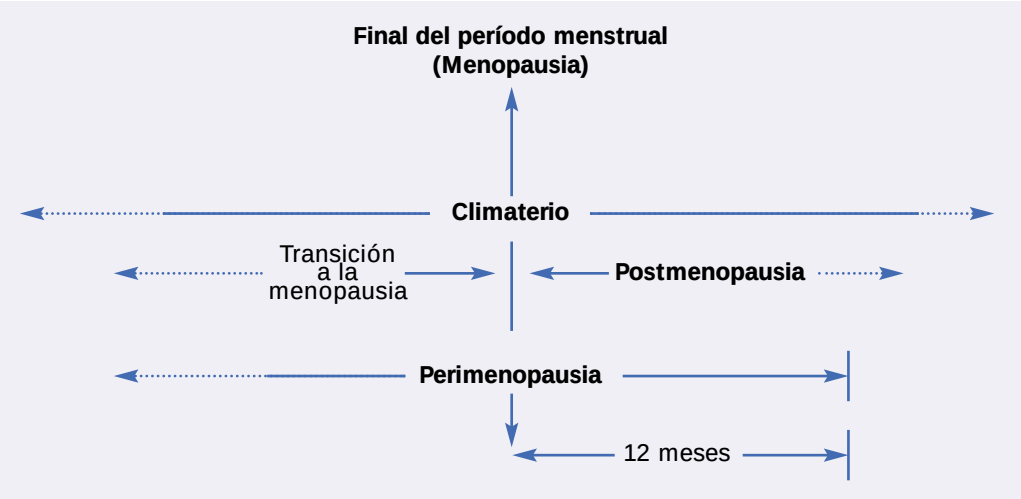


Figura 1. Relación entre los diferentes períodos de tiempo que rodean a la menopausia (adaptado de OMS 96238).

La figura 1 resume de forma esquemática estas definiciones y el periodo que comprenden, relacionadas con la menopausia. Según las definiciones utilizadas hasta ahora, estas etapas de la vida reproductiva femenina se superponen (p.e., el último año de la perimenopausia coincide con el primer año del posmenopausia). En Octubre de 1999, el *Board* de la *International Menopause Society* recomendó utilizar unas definiciones consensuadas para evitar los errores terminológicos[4] (Figura 2).

El hecho de que, según esta nueva y controvertida definición, la perimenopausia se inicie a partir de los 35 años destaca la importancia de los cambios que acontecen en el ovario, y en concreto en el llamado *aparato folicular*, ya en edades tan tempranas, mucho antes de que se inicien los síntomas producidos por el déficit hormonal.

El envejecimiento del folículo ovárico

Tradicionalmente, la causa fundamental de la perimenopausia se ha basado en la rápida disminución del número de ovocitos del ovario, por

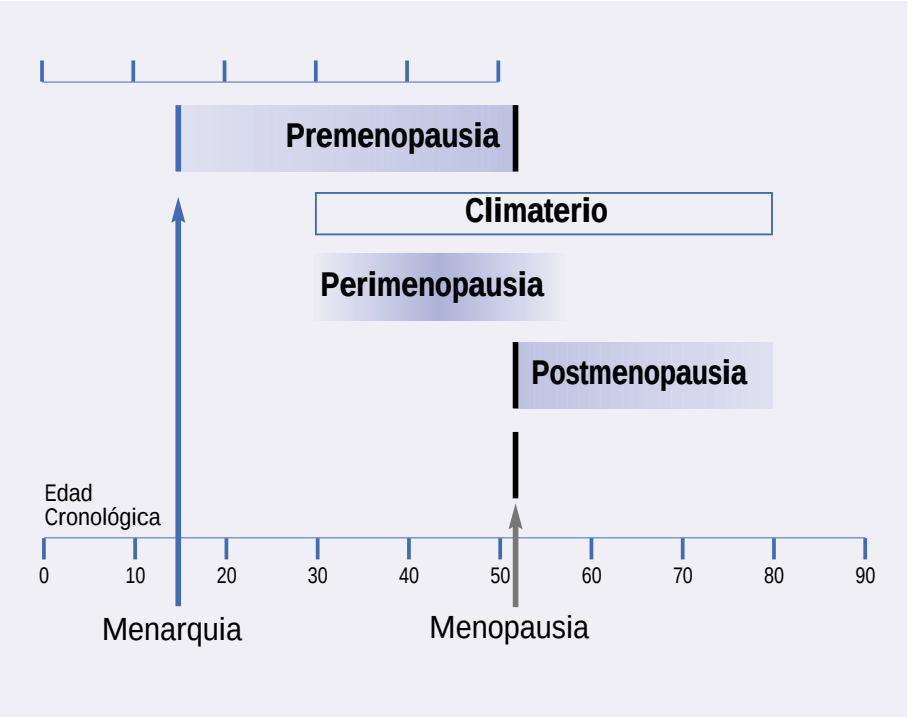


Figura 2. Duración de las etapas de la vida reproductiva (Se utilizan edades medias en la menarquia y la menopausia para su simplificación).

atresia o consumo, que ya comienza en la época embrionaria[5] y se extiende hasta el climaterio (aproximadamente, 400 ovulaciones) (Figura 3). A las 20 semanas de vida intrauterina, los fetos hembras poseen en ambos ovarios unos 7 millones. En el momento de nacer, la dotación folicular ha disminuido hasta una cifra de 2 millones. Cuando se inicia la fase reproductora (menarquia) la proporción ha disminuido hasta 400.000 folículos, mientras que al final de dicha etapa reproductiva sólo quedan algunos folículos primordiales que responden al estímulo de las gonadotropinas y evolucionan a folículos maduros. Aunque no hay que olvidar que, en estos casos, podría producirse cierta cantidad de estradiol con liberación de un ovocito maduro (ovulación) y formación de un cuerpo lúteo capaz de realizar una síntesis suficiente de progesterona (posibilidad de gestación).

Muy recientemente, se ha redefinido la *perimenopausia* como el inicio de la disfunción endocrina del ovario, cuando se inician los síntomas biológicos, endocrinos y clínicos de aproximación de la menopausia[4]. Sin embargo, mucho antes de que suceda, el ovario empieza a sufrir cambios a nivel celular, que causan una producción anormal de esteroides y glucoproteínas, una formación anormal de gametos, y alteración de la fecundidad en mujeres, a edades tan tempranas como alrededor de los 35 años, mucho antes de que aparezcan deficiencias endocrinas.

Figura 3. Número de ovocitos de los ovarios humanos desde el segundo mes de embarazo hasta la menopausia.

Las *técnicas de reproducción asistida* (TRA) han facilitado un mayor conocimiento de los procesos implicados en la involución reproductiva femenina. Se ha demostrado, por ejemplo, que las mujeres de edad más avanzada que utilizan TRA tienden a presentar un descenso en la respuesta del estriol a la inducción de la ovulación, el número de ovocitos recuperados, el número de implantes con éxito y la tasa de embarazos. Asimismo se produce un aumento en la incidencia de abortos espontáneos, alcanzando hasta un 50% en las mujeres mayores de 40 años.

Estamos empezando a caracterizar algunos de los cambios que se asocian al proceso de la regresión folicular, no estando todavía claro si estos cambios derivan del propio proceso involutivo o contribuyen al mismo.

Al aumentar la edad reproductiva, la duración global del ciclo menstrual disminuye y, en particular, se produce un acortamiento característico de la fase folicular. Estos cambios se acompañan de niveles más elevados de estradiol folicular y FSH en las primeras fases del ciclo, así como de un incremento prematuro en el nivel de progesterona, lo cual lleva a un pico más precoz de LH (*hormona luteinizante*) y a una ovulación más temprana. Aunque, como hemos dicho, se acepta a nivel general que la atresia comporta cambios foliculares cuantitativos dentro del ovario humano en la fase de involución (Figura 3), no está esclarecido del todo el mecanismo a través del cual se produce. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que también tienen lugar modificaciones cualitativas en los folículos restantes, lo cual corrobora la hipótesis de que la involución generalizada afecta al *aparato folicular* en conjunto, incluyen-

do un funcionamiento comprometido de los ovocitos y de las células de la granulosa acompañantes –células somáticas que forman capas alrededor del ovocito durante el desarrollo folicular.

En resumen, el envejecimiento generalizado afecta a todo el *aparato folicular*. Los folículos ováricos se vuelven disfuncionales con el paso del tiempo y las células de la granulosa sufren un deterioro paralelo.

Existen una serie de factores reguladores que actúan entre células que componen el folículo ovárico (Tabla 1).

- **Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)**
- **IGF-2**
- **Insulina**
- **Factor de crecimiento epidérmico (EGF)**
- **Factor de crecimiento transformante alfa (TGF-α)**
- **TGF-β**
- **Inhibina A**
- **Inhibina B**
- **Activina**
- **Factor de crecimiento básico de fibroblastos**
- **Interleucina-1**
- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)**
- **Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**

Tabla 1. Hormonas peptídicas.

En conclusión, el ovario en fase de regresión muestra alteraciones cuantitativas y cualitativas en su unidad primaria: el folículo. Parece ser que el aparato folicular experimenta un deterioro funcional progresivo con la edad, lo que conlleva cambios en los tejidos sensibles a los estrógenos mucho antes de la menopausia. El ovario en fase de involución contiene un número menor de los folículos y el menor número de células de la granulosa dentro de cada uno de los folículos, cuantitativamente disminuidos, produce menos esteroides, menos glucoproteínas y menos factores de proliferación. La síntesis de los factores de crecimiento se halla también alterada y existe una mayor tasa de apoptosis de células de la granulosa por folículo. Muchas de estas modificaciones pueden iniciarse cuando la mujer todavía no ha cumplido los 40 años y anuncian, probablemente, las transformaciones endocrinas más evidentes caracterizadas por sofocos, cambios en la reactividad vascular e inicio de la osteoporosis[6].

La transición menopáusica

Los cambios de la función ovárica espontánea que preceden al último periodo menstrual ocurren de modo gradual, típicamente durante un

periodo de varios años, lo que se denomina *transición hacia la menopausia*[7]. Las características clínicas frecuentes de la transición son un cambio de los periodos menstruales habituales de la mujer, y el inicio de síntomas vasomotores (sofocaciones y sudores nocturnos). Esta fase dura unos cuatro años en promedio, con límites desde algunos meses hasta un decenio.

Las mediciones hormonales tienen utilidad limitada en el diagnóstico durante la transición. Las concentraciones de estradiol por lo general están dentro de límites normales.

Si bien las cifras de FSH (*hormona estimulante del folículo*) aumentan en el transcurso de la transición hasta que finalmente alcanzan el límite propio de la postmenopausia, el incremento no es uniforme, y las cifras de dicha hormona pueden fluctuar entre los límites de la postmenopausia, dependiendo del estado de la función ovárica en el momento en que se cuantifican las cifras.

Diversos estudios han planteado la posibilidad de que la determinación de la inhibina dimérica puede ser un marcador más exacto de la reserva ovárica que los métodos actuales en los que se lleva a cabo una estimación de la edad cronológica y de los niveles de FSH en las etapas precoces de la fase folicular. La inhibina B es un producto del folículo en desarrollo, y la inhibina A está producida por el cuerpo lúteo. La inhibina B de la fase folicular es un marcador exacto del envejecimiento ovárico[8]. Es de esperar que si las técnicas de determinación de las inhibinas bajan de precio este método será mucho más asequible.

Alrededor de 50% de las mujeres que están en la transición experimentan síntomas vasomotores. Casi siempre, todo lo que se necesita es explicar que entra dentro de la normalidad. Si los sofocos constituyen un problema, es apropiada la hormonoterapia con anticonceptivos orales combinados de baja dosis, o pautas de sustitución estrogenogestágena.

Uno de los primeros síntomas, cambios del patrón de sangrado, es el acortamiento del intervalo intermenstrual, a veces acompañado de incremento del sangrado menstrual. Conforme evoluciona la transición, alrededor de 70% de las mujeres encuentra que los ciclos se hacen más cortos y más separados hasta que por último cesan; alrededor de 10% de mujeres simplemente deja de menstruar sin otros cambios, y el resto experimenta sangrados más abundantes, que puede tener cronología regular o ser impredecible. Este último grupo tiene riesgo de anemia e hiperplasia endometrial, y debe valorarse de manera apropiada. Además, la hemorragia anormal en este grupo de edad debe hacernos descartar lesiones endocavitarias (cáncer endometrial, pólipos endometriales, leiomiomas uterinos submucosos) y, rara vez, anormalidades de la coagulación o como resultado de enfermedad sistémica.

En el pasado, muchas mujeres con problemas de hemorragia durante la transición se trataban con histerectomía. Este método se reserva cada vez más para pacientes que muestran resistencia a formas de terapéutica menos cruenta. En su lugar, una vez que se excluye enfermedad orgánica, la mayoría de las mujeres puede tratarse con hormonoterapia, como anticonceptivos orales en dosis bajas, gestágenos administrados de manera cíclica, o ablación endometrial.

El periodo perimenopáusico es una época en la que aparecen factores de riesgo importantes, con aceleración de ciertas enfermedades como la osteoporosis. Los síntomas que aparecen en la menopausia, como hemorragia uterina, deben diagnosticarse y tratarse adecuadamente. Existen evidencias de la mejoría significativa en la calidad de vida al tratar los síntomas del déficit estrogénico con terapia hormonal sustitutiva (THS). Dichos síntomas (sofocaciones, trastornos del sueño, fatiga y cambios de humor) pueden tratarse antes de que se interrumpa la menstruación; el esperar hasta la menopausia no tiene base fisiológica.

- Los signos y síntomas asociados a la privación estrogénica afectan sutilmente a aparatos y sistemas orgánicos, incluso antes de las irregularidades menstruales.
- Las irregularidades menstruales deben ser estudiadas. No obstante, casi todas ellas se deben a ciclos anovulatorios y pueden tratarse con gestágenos para evitar hemorragias prolongadas.
- El inicio de enfermedades crónicas, como la osteoporosis, puede suceder en esta época. Hay una pérdida sustancial de hueso antes de la menopausia, lo que sugiere que las pacientes con riesgo deben tratarse durante la perimenopausia. Además, un largo periodo de transición representa un factor de riesgo sustancial de osteoporosis. Para proteger la densidad ósea, la THS tiene máxima eficacia cuando se inicia en los cinco años previos a la menopausia; cuando aparecen los primeros síntomas de irregularidades menstruales[9].
- Las mujeres perimenopáusicas también pierden los efectos cardioprotectores del estradiol al disminuir su concentración. Hay un efecto inmediato sobre la vasodilatación coronaria así como sobre los lípidos.

En resumen, la síntesis disminuida resultante de esteroides, inhibina y factores de crecimiento contribuye probablemente a cambios en la integridad del hueso, el cerebro y en todos los tejidos sensibles a los estrógenos (*targets*) mucho antes de que se produzca la menopausia.

Cada vez se reconoce más a la perimenopausia como un trastorno separado en el proceso menopáusico. De hecho, la perimenopausia puede ser más importante en términos de síntomas que el periodo postmenopáusico temprano o tardío. No puede considerarse a la menopausia como una señal de declinación inminente. En su lugar, puede ser una experiencia personal positiva y el inicio de una transición vital satisfactoria. Este suceso fisiológico brinda la oportunidad a los clínicos, de incluir mujeres en programas de salud preventivos, que conserven o inclusive mejoren su calidad de vida.

Nuevas definiciones de los términos relacionados con la menopausia

La lista siguiente de definiciones relacionadas con la menopausia fue aceptada por el *Board* de la *International Menopause Society (IMS)* en Octubre de 1999, y la recomendación fue que estas definiciones se utilicen en una base internacional para evitar los errores terminológicos[4].

Término	Fuente
Menopausia (menopausia natural)	**OMS**

El término menopausia natural se define como el cese permanente de reglas debido a la pérdida de actividad folicular ovárica. La menopausia natural se reconoce tras 12 meses consecutivos de amenorrea, sin que exista ninguna otra causa patológica o fisiológica obvia. La menopausia ocurre con el último período menstrual, que sólo es conocido con certeza de forma retrospectiva después de un año o más de la última regla. No existe un parámetro biológico independiente adecuado para su diagnóstico.

Perimenopausia	**OMS**

El término perimenopausia abarca el período inmediatamente anterior a la menopausia (cuando se inician los síntomas biológicos, endocrinos y clínicos de aproximación de la menopausia) hasta el primer año después de la menopausia.

La transición menopáusica	**OMS**

El término de transición menopáusica debe reservarse al período de tiempo antes del último período menstrual cuando la variabilidad en el ciclo menstrual normalmente se aumenta. Este término puede usarse sinónimamente con “premenopausia”, aunque este último término puede confundir y preferentemente debe abandonarse.

Climaterio	**IMS**

La fase de la vida de las mujeres que marcan la transición de la fase reproductora al estado no reproductor. Esta fase engloba la perimenopausia, y se extiende hasta después de la perimenopausia.

Síndrome climatérico	**IMS**

El climaterio está, aunque no necesariamente siempre, asociado con la sintomatología. Cuando esto ocurre, puede utilizarse el término “síndrome climatérico”.

Premenopausia	**OMS**

El término premenopausia se usa a menudo ambiguamente, refiriéndose a los primeros 1 ó 2 años anteriores a la menopausia o refiriéndose a todo el período reproductor anterior a la menopausia. El grupo recomendó que el término se use únicamente en el segundo sentido, para abarcar la totalidad del período reproductor hasta el último período menstrual.

Postmenopausia **OMS**

El término postmenopausia se define como el período que transcurre a partir del último período menstrual, sin tener en cuenta si la menopausia ha sido inducida o espontánea.

Menopausia prematura **OMS**

Con suerte, la menopausia prematura debe definirse como menopausia que ocurre a una edad menos de dos desviaciones normales debajo de la media estimada para la población de la referencia. En la práctica, en ausencia de estimaciones fiables de la distribución de edad a la menopausia natural en la población, la edad de 40 años se ha usado frecuentemente como punto de referencia, por debajo del cual se dice que la menopausia es prematura.

Menopausia inducida **OMS**

El término menopausia inducida se define como el cese de la menstruación debido a la exéresis quirúrgica de ambos ovarios (con o sin histerectomía), o a la ablación iatrogénica de la función ovárica (por ejemplo por quimioterapia o radiación).

Frases clave:

- **No existe una definición estricta de perimenopausia.**
- **La reducción de las concentraciones de estrógenos y progesterona en la menopausia tiene una influencia importante en la salud de las mujeres.**
- **Los beneficios de la THS en cuanto al alivio de los síntomas perimenopáusicos y la prevención de las secuelas a largo plazo del déficit hormonal postmenopáusico son bien conocidos.**
- **Además de los beneficios importantes de la THS a largo plazo, es durante el período perimenopáusico cuando se aprecian más claramente los efectos a corto plazo de la THS.**
- **La THS proporciona un alivio rápido y eficaz de los síntomas perimenopáusicos y tiene unos efectos positivos demostrados sobre el bienestar y la calidad de vida.**
- **No deben subestimarse los efectos psicológicos positivos de una mejoría del aspecto físico o de la propia imagen y del bienestar general de la mujer.**
- **Se necesita un mayor conocimiento de este suceso fisiológico en mujeres, así como de la manera en que éstas perciben los cambios y qué tratamiento debe considerarse.**

Bibliografía

1. ***Greendale GA, Lee NP, Arriola ER.*** The menopause. *Lancet* 1999; 353:571-580.
2. ***Bachmann GA.*** The changes before "the change": strategies for the transition to the menopause. *Postgrad Med* 1994; 95:113-124.
3. ***Greendale GA, Sowers MF.*** The menopause transition. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NorthAmerica* 1997; 26,2:261-277.
4. ***Utian WH.*** The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climateric* 1999; 2:284-286.
5. ***Cresswell JL, Egger P, Fall CHD, Osmond C, Fraser RB, Barker DJP.*** The menopause. Is the age of menopause determined in-utero?. *Early Hum Dev* 1997; 49:143-148.
6. ***Seifer DB, Naftolin F.*** Moving toward an earlier and better understanding of perimenopause. *Fertil Steril* 1998; 69:387.
7. ***American College of Obstetrics and Gynecology.*** ACOG technical bulletin: health maintenance for perimenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 51:171-181.
8. ***Danforth DR, Arbogaast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB, Friedman CL.*** Dimerin inhibin: A direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998; 70:119.
9. ***Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR.*** Estrogen replacement therapy in older women. Study of osteoporotic fractures research group. *Ann Intern Med* 1995; 122:9-16.

Perimenopausia: Concepto y Endocrinología

J.J. Parrilla Paricio
J.L. Delgado Marín
L. Abad Martínez

La perimenopausia es un período de la vida de la mujer, en el que aparecen modificaciones biológicas y endocrinas que tendrán unas repercusiones clínicas, más o menos evidentes, susceptibles de ser evitadas y/o tratadas y que, desde luego, han de ser consideradas en el contexto general de Salud de la Mujer[1].

Mientras que se conocen con bastante exactitud las modificaciones endocrinas que suceden tras la menopausia, no son tan bien conocidas las modificaciones hormonales y clínicas que suceden en los años anteriores a la menopausia, en la verdadera transición entre la época de madurez sexual y reproductiva normal y el cese definitivo de la función ovárica o menopausia.

Realmente, esta época de transición no ha sido tan estudiada como la postmenopausia y no es tan clara ni su fisiopatología, ni su clínica, ni su tratamiento, aunque en los últimos años han aparecido excelentes revisiones tanto nacionales[2, 3] como internacionales, desde las clásicas[4-6], hasta las más actuales[7-9].

En la actualidad se va constatando en este periodo una serie de realidades (disminución de la inhibina, elevación de la FSH, modificaciones del estradiol, etc.) y parece evidente que, en la mayoría de las mujeres, desde varios años antes de la menopausia, la función ovárica sufre una

serie de modificaciones progresivas hasta llegar a su fracaso definitivo[10].

Por otro lado, son lógicas las dificultades existentes para el completo conocimiento de la perimenopausia. No se trata de un periodo estático, como la postmenopausia establecida, sino de un periodo de continuos cambios, en constante evolución y también muy variable de mujer a mujer y aún dentro de la misma mujer. Es hora ya, de una mejor comprensión de este proceso biológico y de desarrollar pautas para mejorar o reemplazar la función ovárica que va deteriorándose progresivamente y evitar los sutiles efectos de las primeras alteraciones de la función ovárica en la mayoría de los sistemas del organismo[11-12].

El objetivo de esta revisión ha sido analizar las evidencias, disponibles a nuestro alcance, acerca de las modificaciones hormonales que se van produciendo en este periodo de transición que, por un lado, justifiquen los cambios, síntomas y signos de la mujer perimenopáusica y por otro, nos hagan comprender y justifiquen el tratamiento, estableciendo las bases para racionalizar el cuidado clínico y la educación, tanto de la mujer perimenopáusica, como de los profesionales implicados en la salud de la misma.

Perimenopausia: Concepto y Endocrinología

Precisiones conceptuales

Una de las causas que influye en el confusionismo acerca de este periodo es, sin duda, la falta de precisiones terminológicas y conceptuales. No está del todo claro en la actualidad, como denominarlo, ni cuándo comienza con exactitud, ni cuál es su duración.

Los términos más habitualmente utilizados y, hasta cierto punto, consensuados en torno a la menopausia son los siguientes:

Climaterio

Es considerado como un amplio periodo de tiempo en la vida de la mujer, que separa dos épocas bien diferentes: la época de la madurez sexual con plena capacidad reproductiva y la época de la senectud. Durante el mismo, se pasa de una función ovárica normal y cíclica a una situación establecida y prolongada de fracaso definitivo de la función ovárica que se continúa hasta la senectud. Esta modificación de la función ovárica no es brusca sino paulatina y progresiva y está marcada por un fenómeno claro que es la pérdida de la menstruación o menopausia.

Menopausia

Para la OMS[13],el término menopausia significa el cese de la menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular cíclica en el ovario, el final del periodo menstrual. Es un suceso puntual: la fecha de la última regla. Su valoración es necesariamente retrospectiva; han de pasar 12 meses sin menstruaciones para poder afirmar que ha ocurrido la menopausia, aunque para algunos son suficientes 6 meses sin menstruación[11].

Etapas del climaterio

Clásicamente se ha dividido en dos grandes periodos, la premenopausia, periodo de tiempo anterior a la menopausia y la postmenopausia, que comienza al año de la última menstruación o menopausia. Son términos que aún se siguen utilizando, pero la premenopausia tiene un comienzo poco claro y sin definir exactamente y, por otro lado, es demasiado prolongado y con una problemática bien distinta a la de la menopausia. La postmenopausia tiene un comienzo más claro: al año de la última menstruación y se continúa con la senectud. Si sólo se utilizan

estos dos términos queda un lapso de un año, entre la menopausia y la postmenopausia, que no está englobado por los mismos[1].

El término perimenopausia, aparecido con posterioridad, englobaría el año posterior a la última menstruación y tendría por detrás la postmenopausia y por delante la premenopausia, de la que se diferencia por aparecer las alteraciones menstruales francas y/o hacerse evidentes algunos síntomas clínicos. Sería la verdadera etapa de transición. Aunque para algunos es superponible al climaterio, para la mayoría, en la actualidad, es sólo una época entre la pre y la postmenopausia, mientras que el climaterio sería mucho más amplio y englobaría todo el periodo[11,14, 15].

La perimenopausia es la transición entre la vida reproductiva normal y la menopausia. No se pasa de una fórmula menstrual normal a la amenorrea; la mayoría de mujeres experimenta un tiempo con irregularidades menstruales, cambios en las molestias asociados a la menstruación, aparición de síntomas vasomotores y fluctuaciones intensas en los niveles hormonales.

Este concepto se ajusta al de la OMS[13], que formuló, hace unos años, la siguiente definición: *"El término perimenopausia debe incluir el periodo inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan los hechos endocrinos, biológicos y clínicos de aproximación a la menopausia) y el primer año después de la menopausia"*.

Mientras que el final de la perimenopausia está bastante establecido (al año de la última menstruación), el comienzo de la misma plantea más problemas tanto para clínicos, como para investigadores, epidemiólogos y para la propia mujer. La OMS, con su "periodo inmediatamente anterior a la menopausia" parece implicar un corto periodo de tiempo y que deben existir una serie de hechos que indican la proximidad de la menopausia. Pero la variabilidad es el denominador común de este periodo de transición y la OMS no dice cuáles son estos hechos endocrinos, biológicos y clínicos.

Una definición más concreta es la de Brambilla y McKinlay en el estudio de Massachusetts de 1994[16]. Para ellos la perimenopausia comienza cuando la mujer tiene al menos tres meses de amenorrea o cuando se produce un incremento en las irregularidades del ciclo. Según estos autores, la aparición de síntomas neurovegetativos (SNV) o hipermenorreas no son muy predictivos de la aparición de la menopausia. Cuando las alteraciones menstruales son mínimas o aisladas, las mujeres son clasificadas como premenopáusicas, aunque tengan más de 45 años y algunos síntomas neurovegetativos. Para Speroff, el único marcador clínico de la perimenopausia es la aparición de irregularidades menstruales[15].

En la actualidad, se están perfilando, a pesar de su variabilidad, marcadores bioquímicos hormonales que más adelante comentaremos (FSH, LH, estrógenos, inhibina, etc.)[16].

Como vemos, sigue habiendo problemas en torno a los límites de este periodo: el final sólo lo conocemos retrospectivamente y el principio ¿lo deben marcar sólo las modificaciones clínicas?, ¿o también las modificaciones hormonales?.

La duración de este periodo ha sido analizada por distintos estudios epidemiológicos:

- En 1981, Treloar[17], tras un estudio de 2.700 mujeres a las que siguió a lo largo del tiempo hasta que alcanzaron la menopausia definitiva, concluye que la duración de este periodo de transición es de 2 a 7 años, variando mucho de una mujer a otra.
- VanKeep[18] en 1983, estableció la duración en 6 años.
- McKinlay en EE.UU.[19], en 1992, tras el análisis de 2.560 mujeres, de 45 a 55 años, a las que siguió durante cinco años, observa que desde que aparecen las primeras alteraciones menstruales hasta el cese definitivo de las mismas transcurren entre tres y cuatro años.
- Para Speroff[15], la perimenopausia comienza a una edad media de 45-46 años (entre los 39 y los 51) y dura una media de 5 años (entre 2 y 8), dejando constancia de la gran variación y, por lo tanto, de la necesidad de individualizar cada caso.
- Recientemente, Seifer y Naftolin (1998)[12], han propuesto ampliar el concepto de la perimenopausia a una época más precoz. Para estos autores, la disminución de la masa ósea, la disminución de la fertilidad y el aumento de aneuploidías embrionarias, anuncian el inicio de la transición menopáusica, y estos cambios pueden ocurrir antes de lo que comúnmente se cree.

Para ellos, la perimenopausia parece que se inicia al final de la década de los 30 (unos años antes de que comiencen las alteraciones del ciclo) y comienza sutilmente, con el progresivo y gradual deterioro de la función ovárica que no siempre se acompaña de alteraciones menstruales, etc., siendo los signos precoces de la misma usualmente ignorados. Parece claro que le llaman a todo perimenopausia y que no lo separan de la premenopausia, no ajustándose a la definición de la OMS “periodo inmediatamente anterior a la menopausia”.

Nosotros pensamos que el proceso de envejecimiento, o deterioro de la función ovárica es un proceso continuo y de varios años de evolución. Es difícil puntualizar con precisión su comienzo y poner límites exactos. ¿No estaremos intentando poner puertas al campo?.

Quizás lo más conveniente y útil sería describir la transición, desde el comienzo del deterioro hasta la anulación total de la función ovárica, y hacerlo tanto desde el punto de vista hormonal como desde el punto de vista clínico.

El envejecimiento del eje reproductivo

La involución o regresión de la función ovárica es un proceso lento y variable de una mujer a otra, que se desarrolla de forma progresiva en las distintas estructuras de la gónada[3].

Se ha planteado si la causa de esta involución reside en el propio ovario o en estructuras centrales hipotálamo-hipofisarias. Analizaremos las modificaciones centrales y las ováricas, dejando constancia de que la comprensión del proceso que determina el envejecimiento del eje reproductivo, no está del todo aclarado[20], aunque, en la actualidad, la endo-

crinología reproductiva se está fundamentando cada vez más en el ovario, al que se considera el centro del eje reproductivo.

Envejecimiento neuroendocrino central

Se ha sugerido un proceso de senescencia a nivel de los centros hipotalámicos, como responsables del envejecimiento del eje reproductivo, al margen de las alteraciones ováricas[21, 22].

En la perimenopausia, se han descrito alteraciones o deficiencias del *feedback* positivo, no produciéndose pico de LH tras el estímulo estrogénico, en la mayoría de las mujeres[3]. No se puede descartar, pues, que disfunciones ligadas a la senescencia (alteraciones en la sensibilidad de los centros hipotalámicos) puedan condicionar una alteración en la bien establecida regulación diferencial de FSH y LH a nivel hipotálamo-hipofisario.

Experiencias en roedores hablan a favor de este envejecimiento hipotalámico, habiéndose descrito modificaciones histológicas (lesiones celulares hipotalámicas, remodelamiento sináptico, hiperactividad glial en el núcleo arcuato, etc.)[23].

Las modificaciones de los ejes no reproductivos en el climaterio también podrían implicar a las modificaciones centrales en el origen del deterioro del eje reproductivo.

Respecto al eje suprarrenal, las únicas modificaciones funcionales siguen un curso paralelo a la edad y por tanto deben considerarse secundarias a la senescencia[24].

Respecto al eje somatotropo, tanto la GH como su mediador periférico la IGF-1 parecen disminuir con la edad, estando más elevados en la premenopausia que en la perimenopausia, sin haber modificaciones en la IGF-2 ni en las proteínas de unión[25], lo que se traduce en modificaciones del patrón corporal (pérdida de masa muscular y aumento de grasa). Para otros autores, sin embargo, tampoco se producen modificaciones de la IGF-I en la transición perimenopáusica[26].

En los últimos años también se ha implicado en este proceso a la melatonina, una hormona de la glándula pineal que en estudios animales ha demostrado ser un inhibidor del proceso del envejecimiento. En la especie humana se han estudiado los niveles de la melatonina en mujeres de 35 a 70 años, observándose que van declinado significativamente y de forma progresiva desde la premenopausia a la posmenopausia y que se correlacionan negativamente con los niveles de FSH, sugiriendo que la melatonina puede ser permisiva en la iniciación del envejecimiento del eje reproductivo[27]. Resultados similares se han observado por Fernández et al. en nuestro país[28].

A pesar de todo, Seifer y Naftolin[12] recientemente, concluyen que aunque en los roedores parece claro el envejecimiento central, no está tan claro en la especie humana. En la mujer, como veremos a continuación, parece ser la disminución de la competencia de las células de la granulosa de los folículos, el factor desencadenante de la senescencia reproductiva.

Envejecimiento ovárico

El ovario tiene dos funciones, la endocrina (producción de esteroides sexuales) y la generativa o reproductiva (liberación de ovocitos). Para realizarlas correctamente, además de un estímulo adecuado (gonadotrofinas), necesita una normalidad anatómica y funcional (adecuado número de folículos con correcta capacidad de síntesis hormonal y conteniendo ovocitos normales). Es lo que ocurre a lo largo de la época de madurez sexual y reproductiva.

La razón última del envejecimiento reproductivo hay que buscarla en el progresivo agotamiento de la capacidad funcional del ovario, tanto por la disminución de la calidad del ovocito, como por la gradual disminución del número y calidad de los folículos. Este deterioro o disminución del aparato folicular es paulatino y además, la regresión funcional de los gametos y el resto de estructuras foliculares no tiene por qué ser paralela, puede seguir velocidades diferentes[20].

A este agotamiento se llega como consecuencia de un continuo proceso de atresia de un capital folicular limitado, que viene determinado en cada mujer desde la época embrionaria.

Si recordamos la embriología de la gónada, tras la llegada de las células germinales a la cresta gonadal, hay un proceso de multiplicación, llegándose a alcanzar 6-7 millones de folículos en la semana 20 de gestación.

Desde entonces comienza un fenómeno de atresia y de disminución progresiva del número de folículos que durará toda la vida. Al nacimiento quedan sólo dos millones y en la menarquia alrededor de 500.000.

En la época de madurez sexual y reproductiva se van sucediendo de manera continua y cíclica los fenómenos de reclutamiento y selección para ovular y formar el cuerpo lúteo en algunos folículos (unos 500 a lo largo de toda la vida), y de atresia para los no seleccionados en cada cohorte. Con estas sucesivas oleadas de atresia, el número de folículos se va reduciendo progresivamente hasta que el agotamiento de dichas estructuras ováricas da lugar a la menopausia. El ritmo de atresia puede modificarse por factores tóxicos como el tabaco, radioterapia o quimioterapia y no parecen influir de forma importante los embarazos, la toma de anovulatorios o la ovariectomía unilateral, debido a que hay pruebas de un mecanismo de adaptación del ritmo de atresia al *pool* de folículos restantes[21].

La disminución de folículos no es un fenómeno brusco, sino progresivo e irá determinando los cambios endocrinos y clínicos. Es un proceso lento y anárquico, en el que puede haber, de forma imprevisible, recuperación de la función ovárica incluso después de una amenorrea y un patrón endocrino semejante al del fallo ovárico.

Richardson[29] ha estudiado la población folicular en mujeres de 45 a 55 años (histerectomía y anexectomía por procesos benignos) y concluye que las mujeres con ciclos regulares tienen mayor número de folículos (1.700) que las que tienen ciclos irregulares (180), aún siendo de la misma edad. En otro estudio en ovarios humanos, la aceleración en la tasa de atresia parece comenzar cuando el número total de folículos restantes alcanza los

25.000, que en las mujeres normales suele ocurrir hacia los 37-38 años, al final de la década de los 30 y principios de los 40[30].

La causa inmediata de la transición hacia la menopausia sería "una aceleración en la depleción del número de folículos", y se cree que es la elevación de la FSH la que estimularía una mayor proporción de folículos primordiales para iniciar su desarrollo (mayor cohorte de folículos serán estimulados) y ello comporta indudablemente un mayor número de folículos atrésicos por ciclo[31]. Se explicaría así el aumento en la tasa de atresia y la disminución de folículos antrales en la perimenopausia, que puede reflejar el tamaño del *pool* de folículos primordiales restantes en el ovario[20].

Además de la disminución en el número de folículos, el deterioro de la función ovárica implica también alteración de la foliculogénesis y de la funcionalidad de las células de la granulosa y también del ovocito.

Cuando va terminándose la reserva folicular, los folículos restantes responden de manera inadecuada al estímulo central. La actividad residual de la cohorte folicular, con mala calidad y con número insuficiente, hace que no exista muchas veces ni adecuada selección, ni dominancia, ni por lo tanto ovulación. El tamaño de la masa folicular es un determinante del comportamiento del eje reproductivo.

Para Seifer y Naftolin[12], el inicio de la perimenopausia comienza con un compromiso de las células de la granulosa que disminuyen sus competencias. Además de haber menos folículos en el ovario (disminuye la reserva folicular), hay menos folículos antrales y cada folículo tiene menos células de la granulosa, que además tienen disminuida su función: producción de esteroides *in vitro*, de glicoproteínas, disminución de las mitosis y aumento de la apoptosis, al compararla con la actividad de las mismas en mujeres más jóvenes.

Todo ello conduce a un compromiso endocrino, paracrino y autocrino, con modificación de la producción de esteroides, inhibina y factores de crecimiento. Existen además alteraciones en la maduración citoplásmica y nuclear de la célula germinal (probablemente por modificación de las señales que recibe de las células que le rodean) que conducirán a alteraciones de la meiosis, aumento de las aneuploidías embrionarias y de abortos espontáneos.

Por otra parte, se conoce poco la regulación de los receptores de gonadotropinas (GN) en humanos y hay pocos estudios que relacionen el aumento de FSH o las alteraciones del ciclo en la perimenopausia, con el nivel de estos receptores celulares. Parece ser que el aumento de gonadotropinas se correlaciona con una disminución de los receptores ováricos de las mismas, posiblemente por la severa alteración de la síntesis folicular de receptores de FSH antes de la completa anulación de la función ovárica[32].

En la actualidad, las alteraciones en la inhibina, como consecuencia de la disminución de la capacidad funcional de los folículos, están implicadas en la endocrinología de la perimenopausia[15].

El ovario además de los esteroides sexuales produce múltiples péptidos poco conocidos, como la *inhibina*, la *activina* y la *folistatina*. La inhibina es una glucoproteína con una subunidad alfa, unida a dos posibles unidades beta, la A y la B, que dan lugar a que existan dos inhibinas la A y la B.

Se producen en las células de la granulosa normal y luteinizada, también en las células de la teca y en otros lugares: células de Sertoli (donde se aislaron por primera vez), cerebro, hipófisis, hígado, médula ósea, placenta, etc.[33].

La inhibina es un regulador especifico de la FSH, ejerciendo un importante *feedback* negativo sobre la secreción de la misma, disminuyendo su producción y liberación, y estando también implicada en la foliculogénesis. En la mujer, la inhibina B es un producto de folículos en desarrollo, estando sus niveles elevados al principio del ciclo, mientras que la inhibina A es un producto de los folículos dominantes[33].

En la perimenopausia, aunque algunos no encuentran ninguna modificación en la inhibina[34] y otros sólo objetivan cambios tras la inducción de la ovulación en mujeres mayores de 35 años[35, 36], para la mayoría, sus niveles descienden con la edad y pueden preceder al aumento de FSH[37-39], tanto en la fase folicular como en la luteínica[9].

Unos niveles bajos de inhibina B en la fase folicular inicial son indicadores de un fallo ovárico oculto (reserva ovárica disminuida) y la disminución de la inhibina A en la fase lútea es el indicador del envejecimiento ovárico en la mujer que aún conserva los ciclos[33].

La inhibina puede ser un marcador de la competencia folicular ová rica (número y calidad de los folículos que quedan en el ovario) y más precoz y sensible que la determinación de estrógenos o FSH. Su disminución y el aumento de la FSH en los últimos años reproductivos reflejan una disminución de la reactividad y competencia del ovario que comienza a envejecer[39].

La disminución de la producción de inhibina por los folículos comienza pronto, alrededor de los 35 años, pero esta disminución se acelera a partir de los 40 años[12].

In vitro, se ha demostrado que las células de la granulosa de mujeres con aumentos de la FSH en fase folicular inicial producen menos inhibina que las que tienen unos niveles normales de FSH[12].

Cambios hormonales y repercusiones clínicas

Conscientes de las dificultades que entraña analizar un periodo evolutivo y con grandes variaciones individuales, creemos que es conveniente separar lo que ocurre en la premenopausia, en la perimenopausia y en la postmenopausia, tanto desde el punto de vista didáctico, como para ver con más claridad esta evolución.

Premenopausia

Antes de alterarse de manera evidente y persistente el patrón de ciclos regulares, se producen una serie de cambios más o menos sutiles y detectables que anuncian el inicio del deterioro de la función ovárica.

Se trata de una fase previa a la perimenopausia, en la que ya comien-

zan las alteraciones de la foliculogénesis, las modificaciones hormonales, se afecta algo el patrón del ciclo y son evidentes las repercusiones en la fertilidad[9, 12].

Los cambios endocrinos más evidentes son:

• Respecto a las gonadotropinas, distintos estudios han descrito cambios progresivos de las mismas sin modificaciones aparentes en la producción de esteroides sexuales. Sólo aumenta la FSH[40, 41], siendo posterior la elevación de LH.

Este aumento de la FSH comienza a ser evidente en la fase folicular inicial y no es continuo o repetitivo, sino que en esta época, ocurre de forma intermitente, no en todos los ciclos[9].

Este aumento de la FSH es debido a la disminución de inhibina también en la fase folicular inicial y no a la disminución de estrógenos, que por otra parte son normales. A lo largo del ciclo, con el desarrollo de la cohorte y del folículo dominante, aumenta algo la inhibina y los estrógenos y por eso desciende la FSH en el resto del ciclo[42].

Algunos estudios han demostrado en las mujeres mayores de 35 años, con ciclos ovulatorios normales, unos valores, de inhibina menores y unos valores de FSH mayores que en las de más de 35 años durante la fase folicular precoz[43].

Con los *tests de estimulación* se pretende poner de manifiesto situaciones de deterioro inicial de la capacidad funcional del ovario, cuando la clínica o las determinaciones hormonales basales no están claras. Se han utilizado *test* de estrógenos, de clomifeno, de HMG o de GnRH. El proceso de regresión funcional ovárica es progresivo y se manifiesta con relativa precocidad, ya antes de los 40 años si se somete a la glándula a los estímulos adecuados.

En mayores de 35 años la respuesta de incremento de la inhibina a la hiperestimulación ovárica es mucho menor de lo normal[35]. Esta disminución de la inhibina a la estimulación ovárica puede predecir el inicio de la perimenopausia.

• Respecto a los estrógenos, existe una mayor variabilidad, pero las informaciones disponibles muestran que no están disminuidos, que están normales, o incluso elevados, sobre todo en la fase folicular inicial[43, 44].

• Respecto a la progesterona en la segunda mitad del ciclo, no se han descrito cambios durante la premenopausia. Los ciclos básicamente son ovulatorios y tienen una fase lútea normal, aunque ocasionalmente puedan producirse fases lúteas deficientes.

Las repercusiones clínicas de estas modificaciones hormonales son poco marcadas y hacen referencia a los cambios ocasionales en el ciclo y a la disminución de la fertilidad.

Únicamente se suele observar un acortamiento en la duración de los ciclos, a expensas de un acortamiento de la fase folicular (por el exceso de FSH), con persistencia de la ovulación en la mayoría de los mismos. Según los datos de Treloar, la duración media del ciclo a los 40 años es de 26 días. En esta época puede haber, ocasionalmente, alguna irregularidad menstrual[40], pero siempre son alteraciones pequeñas y no continuas o persistentes. Puede agravarse la tensión premenstrual[9].

En cuanto a la fertilidad, el estado hormonal de la premenopausia (aumento de FSH y estrógenos y disminución de la inhibina), junto a alteraciones en el ovocito ("envejecimiento") condiciona un peor pronostico reproductivo, objetivado por un lado, por la disminución de las tasas de fertilidad[43] y por otro, por el incremento, tanto en gestaciones espontáneas como en las obtenidas con técnicas de reproducción asistida, del numero de abortos espontáneos y en general de problemas fetales y perinatales (enfermedad trofoblástica, embarazos gemelares, trisomías, etc.)[45].

En muchos centros de FIV y en general para evaluar la reserva y capacidad ovárica, sobre todo en mayores de 35 años, se realizan determinaciones de FSH y estradiol el día 3 del ciclo.

El diagnóstico preimplantacional en ciclos FIV podría estar indicado, en mayores de 36 años y sobre todo si han tenido abortos, tras comprobar el aumento de anomalías cromosómicas de tipo numérico y de alteraciones embrionarias que se producen en estas mujeres[46].

Otros autores han demostrado un aumento de aneuploidías en mujeres de edad avanzada, con biopsia del corpúsculo polar, habiendo alteraciones sobre todo de los cromosomas 18, 21 y 13 y también del 16 y 26[47].

Se ha estudiado en gestaciones espontáneas y en las obtenidas por inseminación o por FIV, los niveles de estradiol y FSH el día tres del ciclo y también el cariotipo de los tejidos embrionarios en los casos en que la gestación terminó en aborto. Cuando había alteraciones del cariotipo fetal, la FSH era mayor de 15 UI/ml y el estradiol mayor de 50 pg/ml, de forma que pueden ser predictivas de la aneuploidía[48].

Existe una relación bien establecida entre la edad ovárica, documentada por un aumento de la FSH el día 3 del ciclo, y el potencial reproductivo del ovocito. Las mujeres con reserva folicular disminuida tienen una tasa de embarazos más pobre, independientemente de la edad.

Premenopausia

En resumen las características de la premenopausia son:

- Duración muy variable.
- Puede comenzar precozmente, al final de los 30 años o principios de los 40 años.

A nivel hormonal: disminución de la inhibina al final de la fase luteínica o en la fase folicular inicial.

— aumento de la FSH en fase folicular inicial de forma ocasional.
— aumento de los estrógenos en fase folicular inicial y de forma intermitente.
— LH normal.

Ciclo: Normal y regular.
Ocasionalmente ciclos cortos, por acortamiento de la fase folicular.
La mayoría son ciclos ovulatorios.
Otros síntomas:
Puede haber síndrome premenstrual (mastalgia, cefalea, etc.).
No síntomas vasomotores o poco marcados.
Aparecen problemas de fertilidad.

Perimenopausia

Analizaremos las modificaciones hormonales y sus repercusiones clínicas.

Respecto a las gonadotropinas, el aumento de FSH en la fase folicular inicial, que habíamos visto se producía ocasionalmente en la premenopausia, comienza a ser constante en todos los ciclos y luego aparece también en todas las fases del ciclo, pudiendo ocurrir incluso en ciclos ovulatorios y este aumento de la FSH, tanto en condiciones basales como tras estímulo con GnRH, es mucho mayor que el que ocurre en la premenopausia[11].

Se debe fundamentalmente a la disminución de inhibina y es responsable de una aceleración en la maduración folicular y en consecuencia, aumento de la atresia y producción de ciclos cortos[3,9,15,20,21].

La LH, para algunos autores es completamente normal[15], ocurriendo elevaciones sólo hacia el final de la perimenopausia. Sin embargo la respuesta de la LH al estímulo exógeno con GnRH sí está aumentada en las mujeres perimenopáusicas[11]. Para otros, por último, la LH aunque de forma menos aparente también es mayor en las mujeres perimenopáusicas[10].

En esta perimenopausia se pueden observar periodos de elevación tónica de gonadotrofinas, con estrógenos bajos. La frecuencia de los mismos va aumentando conforme se acerca la menopausia, a la vez que van aumentando también los ciclos anovulatorios[10].

Respecto a los estrógenos, contrariamente a las creencias clásicas de que existía un hipoestronismo[49], en la actualidad se ha demostrado que los estrógenos no están disminuidos en toda la perimenopausia, permanecen en un rango normal, o incluso algo elevados, hasta 6 meses o un año antes de que cese por completo el desarrollo folicular. Estudios longitudinales de Rannevik, en 1995[50] en mujeres en la transición menopáusica, revelan que los estrógenos no comienzan a declinar hasta menos de 1 año antes de la menopausia. Este aumento de estrógenos se ha demostrado incluso en ciclos ovulatorios[10].

A estas mismas conclusiones llega Prior[9] en una especie de metaanálisis con las publicaciones que hacen referencia a las modificaciones hormonales en la perimenopausia, separando los estudios transversales (un solo ciclo) y los estudios longitudinales y prospectivos (varios ciclos en la misma mujer).

De los estudios transversales (analiza 12 publicaciones), al margen de la escasa uniformidad en su diseño, concluye que los estrógenos estaban elevados a lo largo del ciclo, pero en las mujeres con retrasos de 2-3 meses y cercanas a la menopausia, los estrógenos podían estar bajos.

En los estudios longitudinales los resultados, viendo la evolución a lo largo del tiempo, son semejantes a los obtenidos con los estudios transversales: los estrógenos, al menos intermitentemente, son mayores que en la premenopausia, existiendo siempre una gran variabilidad. Los ciclos con estrógenos elevados son a menudo anovulatorios.

A pesar de la gran variabilidad, este hiperestronismo puede justificar el incremento de pólipos e hiperplasias endometriales, miomas, hemorragias disfuncionales y patología mamaria, etc., que es frecuente en este periodo.

El pregnandiol y la progesterona en la fase lútea suelen estar disminuidos en las mujeres perimenopáusicas y esto agrava el hiperestronismo (no balancean el efecto de los estrógenos) y justifica el uso de anovulatorios o de gestágenos en la segunda mitad del ciclo en estas mujeres.

En los estudios transversales analizados por Prior[9], más del 50% fueron ciclos anovulatorios y en los ovulatorios la progesterona fue menor en las mujeres de 45-50 años, como ya habían descrito otros[40, 51]. Esto sugiere que muchos de los ciclos ovulatorios pueden desarrollar una fase lútea corta o insuficiente en la perimenopausia. Para Santoro[10], estos defectos de fase lútea pueden comenzar y estar presentes antes de que los ciclos se hagan irregulares y comience la oligomenorrea.

Según los estudios de Metclaf[52], en mujeres de 40 a 55 años, seguidas a lo largo de tres ciclos, la frecuencia de la anovulación es del 52% si hay oligomenorrea y de un 5% si los ciclos son regulares.

Las modificaciones hormonales que acabamos de describir en la perimenopausia tienen, en la mayoría de los casos, unas repercusiones clínicas que condicionan la problemática general de la mujer perimenopáusica[53-61]: alteraciones menstruales (con las posibilidades de gestación y la necesidad, por tanto, de anticoncepción), el incremento de cierta patología ginecológica, los síntomas neurovegetativos y emocionales y el incremento del riesgo de osteoporosis y cardiovascular.

Las modificaciones hormonales y clínicas a lo largo de la perimenopausia se podrían resumir, separando los cambios que ocurren, en tres fases: fase inicial, fase media y fase tardía, aunque otros autores han llegado a separar cinco fases[9].

Perimenopausia. Fase inicial. 6-12 meses de duración (?)

A nivel hormonal:
- Disminución de la inhibina.
- Aumento de la FSH en fase folicular inicial de forma más frecuente.
- Estrógenos normales o aumentados (intermitentemente al menos).
- LH sigue estando normal.

Ciclos:
Básicamente regulares.
- Comienzan a aparecer ciclos anovulatorios y con defectos de fase lútea.
- Aumenta la incidencia de ciclos cortos (por fase folicular o lútea corta).

Síntomas:
Puede persistir la tensión premenstrual.
- Aparecen síntomas nocturnos vasomotores, intermitentes.
- Premenstruales y postovulatorios.
- Cambios de humor, etc.

Perimenopausia. Fase media. 2-4 años de duración (?)

A nivel hormonal:
- Disminución de la inhibina todo el ciclo.
- Aumento de la FSH persistente y todo el ciclo.
- Aumento ocasional de la LH.
- Estrógenos variables: normales, aumentados y a veces bajos.

Ciclos:
- Muy irregulares.
- Pueden alternar: ciclos cortos, normales y largos (oligomenorrea).
- Van incrementándose los ciclos con defectos de fase lútea y los anovulatorios (50%).

Síntomas:
- Disminuyen los síntomas de tensión premenstrual.
- Aumentan los síntomas neurovegetativos. Son más intensos y frecuentes.
- Comienzan a aparecer durante el día.
- Pueden ya no ser cíclicos.
- Aumento de síntomas ginecológicos: hipermenorrea, metrorragias.
- Deterioro de la masa ósea.
- Incremento del riesgo cardiovascular.

Perimenopausia. Fase tardía. 1 año de duración

Desde la última menstruación hasta el comienzo de la postmenopausia.

A nivel hormonal:
- Disminución de la inhibina.
- Aumento más marcado y persistente de la FSH.
- Aumento de la LH también más marcado y persistente.
- Los estrógenos ya comienzan a estar disminuidos.

Ciclos:
- Amenorrea.

Síntomas:
- Aumento de los síntomas neurovegetativos (también diurnos y más frecuentes).
- Disminución evidente de la masa ósea.
- Incremento del riesgo cardiovascular.
- Pueden empezar a aparecer los síntomas de atrofia de piel y mucosas.

Hay que dejar constancia siempre de la posibilidad de que algunas mujeres perimenopáusicas puedan recuperar la función hipotálamo-hipófiso-gonadal por un tiempo, siendo muy difícil conocer en la actualidad, cuál es el porcentaje de estas mujeres.

Postmenopausia

Comienza a partir del año de la ultima menstruación. Es un largo periodo que llega hasta la senectud y en el que el fracaso de la función ovárica es total y definitivo. Existe acuerdo en que tras el agotamiento folicular, por lo menos funcional (pueden quedar algunos folículos primordiales), hay una elevación de las gonadotropinas y un descenso de los estrógenos.

El ovario de la postmenopausia es un órgano que ha perdido la capacidad de producir estrógenos desde las estructuras foliculares. Pero no es un órgano inactivo, puede producir andrógenos que por conversión periférica se transformarán en estrógenos.

La FSH continúa incrementándose para estabilizarse a lo largo del primer año. La LH, que podía estar aumentada en algunas perimenopáusicas, ahora aumenta y también se estabiliza a lo largo del primer año. Ambas, con el paso del tiempo, pueden sufrir un descenso pero siempre permanecen en niveles superiores a los de la perimenopausia.

Han desaparecido los estrógenos de origen folicular. Los únicos existentes son los que provienen de la conversión periférica de andrógenos ováricos o suprarrenales, siendo la estrona el principal estrógeno de la postmenopausia.

Los problemas que persisten en la actualidad, conceptuales, fisiopatológicos y, lógicamente, de conducta ante la perimenopausia, no se resolverán hasta que se realicen estudios longitudinales, prospectivos, observacionales, suficientemente largos y metodológicamente bien diseñados, con gran numero de mujeres, desde los 35 años hasta la postmenopausia definitiva y con controles no sólo hormonales (inhibina, gonadotropinas, estrógenos, progesterona, etc.) sino clínicos (sintomatología, alteraciones del ciclo, anovulación o defectos de fase lútea, evolución de la masa ósea, etc.)[62,63].

En fin, como vemos, no todo es la postmenopausia establecida. Antes de la misma hay un periodo de tiempo interesante, con alteraciones hormonales y clínicas, con elevada morbilidad médica y social, que está asociado a significativos costos para los sistemas de cuidados sanitarios y es importante que la investigación, todavía necesaria en el mismo, se realice de manera impecable.

Frases clave:

- **Enorme complejidad hormonal, clínica y social de este período.**
- **Se trata de una transición fisiológica y muy variable de unas mujeres a otras.**
- **No es un período estático o uniforme, sino dinámico y evolutivo.**
- **La transición está regulada por el deterioro progresivo de la función ovárica.**
- **La disminución de la inhibina produce una elevación de la FSH, lo cual provoca un aumento en la tasa de depleción y atresia del capital folicular.**
- **Los estrógenos tienen niveles normales durante casi toda la perimenopausia y sólo descienden en la última época de la misma.**

Bibliografía

1. Parrilla J J. Anticoncepción en la perimenopausia. En: *El Climaterio.* Ed. Navarro J. y col. Masson S.A. Barcelona.1999:129-141.
2. Abad L, Parrilla J J. Endocrinología de la menopausia. En: *La Menopausia*. Ed. Comino R. Jarpo Editores. Madrid.1990:11-18.
3. Cano A. Aspectos endocrinos del proceso climatérico. *Cuad Med Reprod* 1998; 4,2:27-60.
4. Judd H. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obst Gyn* 1976; 19:775-782.
5. Yen S. The biology of menopause. *J Reprod Med*.1977,18:287-291.
6. Utian W. Overview on menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1280-1286.
7. Richardson S. The bilogical basis of the menopause. *Baillers Clin Endocrinol Metab* 1993; 7:1-16.
8. Mc Kinlay S. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 1996; 23:137-145.
9. Prior J. Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews* 1998; 19:397-428.
10. Santoro N, et al. Characterization of reproductive hormonal dinamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1495-1501.
11. Schmidt P, et al. Basal and stimulated gonadotrofin levels in the perimenopause. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:643-650.
12. Seifer D, Naftolin F. Moving toward an earlier and better understanding of perimenopause. *Fertil Steril* 1998; 69:387-388.
13. *WHO Scientific Group*. Research on the menopause in the 1990`s. WHO.Geneve 1996; 866:1-79.
14. Li S, et al. Perimenopause: The transition into menopause. *Health Care Women Int* 1996; 17:293-306.
15. Speroff L, et al. Menopause and the perimenopausal transition. En: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6ª Ed. Speroff L, et al. (ed). Williams and Wilkins.1999:643-724.

16. Brambilla D, McKinlay S. Defining the perimenopause for aplication in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol* 1994; 140:1091-1095.
17. Trloar A. Menstrual ciclicity and the perimenopause transition. *Maturitas* 1981; 3:249-254.
18. Van Keep L. La mujer que envejece. *Front Invest Horm (ed esp)* 1973; 2:169-183.
19. McKinlay S. The normal menopausal transition. *Maturitas* 1992; 14:103-115.
20. Scheffer G, et al. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are relatedto age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72:845-851
21. Calaf J, Guinot M. Fisiología y regulación hormonal. En: *El Climaterio*. Navarro J, et al (ed). Masson SA. Barcelona, 1999:11-22.
22. Van Look P, et al. Hipothalamic-pituitary ovarian function in perimenopausal women. *Clin Endocrinol* 1977; 7:13-31.
23. Finch C, et al. Ovarian andsteroidal influences on neuroendocrine aging processees in female rodents. *Endocr Rev* 1984; 5:467-473.
24. Carlstrom K, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate and dehyydroepiandrosterone in serum: Diferences related to age and sex. *Maturitas* 1988; 10:297-306.
25. Bernardi F, et al. Somatotropic axis and body weigth in premenopausal and postmenopausal women:evidence for a neuroendocrine derangement, in abscense of changes of insulin-like growth factor binding protein concentrations. *Hum Reprod* 1998; 13:279-284.
26. Blake E, et al. Relationship betwen insulin-like growth hormone factor-I and estradiol in reproductive aging. *Fértil Steril* 1997; 67:697-701.
27. Vakkuri O, et al. Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone incrase during perimenopause. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:188-192.
28. Fernández B, et al. Relationship betwen adenohypophyseal and steroid hormones and variations in serum and urinary melatonin levels during the ovarian cicle,perimenopause and menopause in healthy women. *J Steroid Biochem* 1990; 35:257-262.
29. Richardson S, et al. Follicular depletion during the menopausal transition:evidence for accelerated loss and ultimate exhaustation. J *Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1231-1238.
30. Faddy M, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1342-1348.
31. Gougeon A. Caractere qualitative et quantitative de la population folliculaire dans l`ovarie humain adulte. *Contracep Fertil Sex* 1994; 12:527-535.
32. Vihko K. Gonadotropins and ovarian receptors gonadotropins during the perimenopausal transition. *Maturitas* 1996, Suppl 23:S19-S22
33. Balasch J, González Merlo J. La(s) inhibina(s) y la práctica clínica en Obstetricia y Ginecología. *Progr Obstet Ginecol* 1999; 42:699-702.
34. Lenton E, et al. Inhibin concentrations throughout the menstrual cicle of normal,infertile and older women compared with those during spontaneous conception cicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1180-1190.
35. Hughes E, et al. Inhibin and estradiol responses to ovarian hiperestimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:358-364.
36. Mclachlan R, et al. Plasma inhibin levels during gonadotropin induced ovarian hiperestimulation for IVF: a new index of follicular function?. *Lancet* 1986; 1:1233-1234.

37. Klein N. Decresed inhibin B secretion is associated with the FSH rise in older ovulatory women:a study of serum and follicular levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2742-2750.
38. Danfort D, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril 1998*; 70-119
39. Mcnaughton J, et al. Age-related changes in follicle-stimulating hormone,luteinizing hormone, estradiol and inmunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol* 1992; 36:339-345.
40. Reyes F, et al. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:557-564.
41. Cramer D, et al. Determinations of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1105-1109.
42. Metcalf M, et al. Gonadotropin secretion in fertile women. Effect of age in the menopausal transition. *Obst Gynec Surv* 1986; 41:101-108.
43. Welt C, et al. Female reproductive age is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 1.105-111.
44. Fitzerald D, et al. Age related changes in the female reproductive cicle. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:229-233.
45. Tarín JJ, et al. Long term effects of delayed parenthood. *Hum Reprod* 1998; 13:2371-2376.
46. Pellicer A, et al. In vitro fertilization plus preimplantation diagnosis in patients with recurrent miscariages: an analisis of chromosome abnormalities in human preimolantation embrios. *Fertil Steril* 1999; 71:1033-1039.
47. Verlinsky Y, et al. Prevention of age-related aneuploidies by polar body testing of oocytes. *J Assisted Reprod Genetic* 1999; 16:165-169.
48. Nasseri A, et al. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidia. *Fertil Steril* 1999; 71:715-718.
49. Sherman B, et al. Hormonal characteristics of the human menstrual cicle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55:699-706.
50. Rannevik G, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pitutary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21:103-113.
51. Ballinger C, et al. Hormonal profiles and Psychological symptoms in perimenopausal women. *Maturitas* 1987; 9:235-251.
52. Metcalf M. Incidence of ovulatory cycles in women approaching the menopause. *J Biosoc Sci* 1979; 11:39-48.
53. Wallace R, et al. Probabilty of menopause with increasing of amenorrhea in middle aged women. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:1021-1025.
54. Upton V. Contraception in the women over forty. En: Whitehead M. (ed). *The Menopause*. Ed. *Blackwell SP*. Oxford 1988:289-304.
55. Hunter M, et al. Relationship betwen psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986; 8:217-228.
56. Holte A. Prevalence of climateric complaints in a representative sample of middle aged women in Oslo. *J Psychosom Obstet Ginecol* 1992; 1:303-317.
57. Stevenson J, et al. Influence of the age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98:83-90.
58. Mattews R. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symtoms of middle age in healthy women. *Arch Intern Med* 1994; 154:2349-2355.

59. Simkin S. Prevention of C-V risk factor elevations in healthy premenopausal women. *Prev Med* 1995; 24:509-517.
60. Prior J. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl Med J* 1990; 323:1221-1227.
61. Parrilla JJ, et al. Profilaxis de la osteoporosis premenopáusica. En: Palacios S (ed). *Osteoporosis y menopausia*. Mirpal. Madrid 1994:13-23.
62. Kaufert P, et al. The Manitoba Project: A reexamination of the link betwen menopause and depression. *Maturitas* 1992; 14:143-145.
63. Avis N, McKinlay S. A longitudinal analisis of women´s attitudes toward the menopause: Results from the Massachussetss Women´s Health Study. *Maturitas* 1991; 13:65-79.

Menopausia Precoz: Diagnóstico y posibilidades terapéuticas

J. Callejo Olmos

El Fallo Ovárico Prematuro (FOP) se define como un proceso caracterizado por:

a) fracaso ovárico, determinado bioquímicamente por la elevación de las gonadotropinas hipofisarias y caída de los metabolitos esteroideos típicamente ováricos, siempre en concomitancia con el entorno clínico de la menopausia (trastornos del ritmo menstrual, crisis vasomotoras y otros signos y/o síntomas secundarios a la deficiencia estrogénica), y

b) prematuro, aspecto este que ha sido motivo de controversia, ya que en la literatura encontramos, desde quienes hacen referencias a este síndrome cuando se presenta antes de los 45 años, hasta los que rebajan este límite por debajo de los 35 años. Nosotros nos inclinamos por la propuesta que sugiere situar el concepto de prematuridad en aquella edad que está por debajo de las dos desviaciones estándar de la media de aparición de la menopausia en la población estudiada[1]. En el caso de la raza caucasiana se acepta que esta cifra estaría alrededor de los 40 años de edad[2]. Para completar esta idea cabe comentar que la media de aparición de la menopausia en el estado español en el momento actual está en los 47 años[3].

Menopausia Precoz

Incidencia

De las divergencias que hay en fijar los límites de edad para considerar al fallo ovárico como prematuro se desprende que las incidencias de este síndrome en la literatura sean muy diversas. Así, el FOP se presenta entre el 1 y el 3% de las mujeres menores de 40 años [2, 4,] representa entre el 10 al 28% de las amenorreas primarias[4] y del 4 al 7% de todas las amenorreas secundarias[5].

Fisiopatología

El cese prematuro de actividad ovárica nos vendrá determinado, esencialmente, por dos problemas fundamentales:

1) Por el agotamiento folicular, condicionado por una dotación insuficiente al nacer o bien por una destrucción acelerada de ovocitos.

2) Por alteraciones en algún punto del sofisticado mecanismo que mediatiza la maduración folicular, es decir, por un trastorno o ausencia del estímulo para el crecimiento y actividad folicular.

El desarrollo pormenorizado de este planteamiento nos dará lugar a la descripción de las diferentes causas etiopatogénicas que nos pueden condicionar un FOP.

Etiopatogenia

Existen causas que explican perfectamente el cuadro, otras fundamentadamente presumibles y un último grupo de las que, hoy por hoy, no podemos ofrecer más allá de unos hipotéticos argumentos que justifiquen el FOP (Tabla 1).

Causas Yatrógenas:

- Cirugía útero-anexial. Se ha planteado que la cirugía sobre los genitales internos, aunque no afecte directamente a los ovarios, puede ser inductora de un FOP. Según algunas series, la histerectomía -independientemente de la vía de la misma[6]- condiciona entre un 15% y un 57% el cese de la actividad ovárica en un plazo más o menos breve, argumentando una hipotética afectación de la irrigación sanguínea ovárica. Por contra, Sayegh et al.[7] hacen un seguimiento, durante un prolongado periodo de tiempo, de la actividad ovulatoria y menstrual en un grupo de mujeres con cirugía conser-

a) Yatrogénica:
- Cirugía útero-anexial
- Irradiaciones pélvicas
- Quimioterapia

b) Genética:
- Disgenesias gonadales (Pura, Mixta, Turner)
- Síndrome de adición de cromosoma X
- Trisomías (13 y 18)
- Otros (metabólicas e inmunológicas)

c) Autoinmune:
- Tiroideopatías + FOP
- Síndrome de Addison + FOP
- Síndrome poliendocrinopatía autoinmune, etc.

d) Infecciosa:
- Parotiditis
- Tuberculosis genital-pélvica

e) Idiopática:
- Agotamiento folicular (menopausia precoz verdadera)
- Síndrome de resistencia ovárica (S.R.O.)

Tabla 1. Clasificación etiopatogénica del FOP.

vadora del ovario (quistectomías, resecciones parciales del ovario y ovariolisis), sin encontrar diferencias significativas respecto un grupo control. Si tuviéramos que extraer conclusiones de estos trabajos, dadas las escasas referencias que hay al respecto, diríamos que, para mantener la función ovárica, en la cirugía sobre los genitales internos es más importante cuidar la irrigación que la propia agresión al tejido ovárico.

- Radioterapia. Cuando se produce una irradiación directa sobre la pelvis a dosis de 50 Gy se producen alrededor de un 60% de fallos ováricos, mientras que al superar los 80 Gy la tasa se sitúa prácticamente en el 100%[2, 4]. Se ha ensayado con éxito una transposición laparoscópica de los ovarios a ambos bordes de la pelvis previa a la radioterapia, recuperándose la función ovárica y la normalización de los niveles de FSH en el plazo de ocho meses[8].
- Quimioterapia. Parece ya incuestionable que los tratamientos antimitóticos pueden producir lesiones irreversibles en las gónadas. Incluso cuando estos tratamientos son a bajas dosis, la progresiva deplección del *pool* folicular, explica la alta frecuencia de FOP en estos casos[9]. Sin embargo, al final, el eventual FOP determinado por la quimioterapia, dependerá en gran medida, tanto de la especial idiosincrasia de cada individuo, como de los diferentes agentes o regímenes quimioterápicos usados. Así, varios grupos[10, 11], valoran que el 50% de las mujeres que reciben quimioterapia por enfermedad de Hodgkin, indistintamente con MVPP o ChIVPP/EVA, presentarán un FOP inducido por esta terapia. Se detecta una mayor prevalencia de FOP en las pacientes prepuberales que reciben la medicación[11]. Con respecto a la quimiotera-

pia mieloablativa a altas dosis utilizada para el transplante de médula ósea, el fallo gonadal es un efecto invariable de estos tratamientos. Con el perfeccionamiento de las nuevas pautas, puede no hacerse evidente hasta después de muchos meses, incluso años[12].

Causas Genéticas

Son la causa predominante en los casos de presentación más precoz. Aquí la responsabilidad más directa sería la alteración en la regulación del ritmo de atresia, secundaria a las modificaciones estructurales o numéricas del cromosoma X. En el caso de la disgenesia gonadal pura, cuando la dotación cromosómica es 46XX, a pesar de la rareza del síndrome, la frecuente agrupación familiar sugiere una transmisión por herencia autosómica recesiva: se trataría de alteraciones en el gen que codifica la síntesis de receptores antígeno HY en la superficie de las células somáticas, que, en consecuencia, no podrían organizarse ni como testículo ni como ovario. La constatación en una misma familia de formas parciales y absolutas sugiere que no existe una solución de continuidad entre los fenómenos etiológicos de la Disgenesia Gonadal Pura y la Menopausia Precoz Verdadera[5].

Los casos de 45X, mosaicos 46XX y síndrome de adición de cromosoma X (en cualquiera de sus formas cromosómicas), translocaciones del X, presencia del isocromosoma X y otras alteraciones cromosómicas, también se asocian al cuadro de menopausia precoz. Parece ser, que estos defectos van ligados a una hipoplasia de las células de la granulosa, que no secretan suficiente factor inhibidor de la meiosis. Así, se completará de forma prematura la primera división meiótica de ovocitos, que degenerarán también de forma precoz[5, 13].

Causas Autoinmunes

Hay evidencias incuestionables que sugieren una etiología autoinmune en algunas pacientes con FOP. Los datos que apoyan esta etiología autoinmune incluyen:

- Infiltración por células plasmáticas y linfocitos en los ovarios, además de alteraciones de las subpoblaciones de células T.
- Autoanticuerpos circulantes contra algunos antígenos ováricos.
- Asociación a otras enfermedades autoinmunes (Tabla 2).
- Recuperación de la función ovárica supuestamente tras la regresión del estado autoinmune.

Esta asociación del FOP con diversas enfermedades autoinmunes (entre el 13 y el 66%, según Cohen y Speroff[2], resultando la patología tiroidea la más frecuentemente asociada a FOP, y sabiendo que en prácticamente el 100% de los síndromes de Addison en que se asocia FOP se puede determinar la presencia de anticuerpos antiovario), ha llevado a pensar que algunos de estos casos los podríamos encuadrar den-

Alopecia
Alteraciones cuantitativas de las inmunoglobulinas
Artritis reumatoide
Artritis reumatoide juvenil
Asma
Cirrosis biliar primaria
Diabetes Mellitus
Enfermedad de Hashimoto
Enfermedad de Crohn
Enfermedad de Graves
Galactosemia
Glomerulonefritis
Hepatitis crónica activa
Hipoparatiroidismo
Insuficiencia suprarrenal (síndrome de Addison)
Lupus eritematoso sistémico
Miastenia Gravis
Poliendocrinopatías
Púrpura trombopénica idiopática
Queratoconjuntivitis
Síndrome de malabsorción
Síndrome de Sjögren
Vitíligo

Tabla 2. Enfermedades autoinmunes asociadas con fallo ovárico prematuro.

tro del *síndrome de poliendocrinopatía autoinmune* (APS). Sin embargo, el mecanismo de autoinmunidad ovárica es desconocido. Factores genéticos o ambientales pueden ser el estímulo inductor de la respuesta autoinmune. Por otra parte, la contribución relativa de la inmunidad mediada por células o de la mediada por anticuerpos permanece sin determinarse de forma clara, tanto en los modelos experimentales como en las pacientes afectas de FOP.

Se plantea pues, que el estudio de los principales autoanticuerpos circulantes presentes en las diferentes patologías autoinmunes, puede ser útil para definir el perfil inmunopatológico de la paciente afecta de FOP. Así, baterías de marcadores de procesos autoinmunes, con mayor o menor grado de especificidad, también con mayor o menor éxito, se han ido incorporando cada vez más en el estudio de la etiopatogenia autoinmune del FOP. Los marcadores inespecíficos de procesos autoinmunes que de alguna forma han sido relacionados con el FOP han sido los *anti nDNA, ANA, ac. antimitocondriales, ac. antimúsculo liso, ac. anticélulas parietales,* y algún otro, mientras que los marcadores órgano-específicos más relevantes en el estudio de las posibles implicaciones autoinmunes del FOP han sido los *ac. antimicrosomales, ac. antiadrenales* y *ac. antiovario.*

La determinación de *ac. antiovario* ha sido el gran objetivo de la investigación en este campo en los últimos años. Al mismo tiempo los

resultados no podían ser más desconcertantes: la presencia de estos anticuerpos ha oscilado, según diferentes series, entre el 9% y el 77%. Estas discrepancias se deben a un conjunto de factores que deberemos tener en cuenta al analizar estos resultados:

1) diferentes técnicas de laboratorio empleadas: actualmente está fuera de toda duda que, mientras que la inmunofluorescencia parece ser de poca ayuda, el enzimoinmunoanálisis (ELISA) con fracciones proteicas de ovario ha sido utilizado con éxito en la detección de estos anticuerpos;
2) la heterogenicidad de los anticuerpos antiovario: algunas observaciones sugieren la existencia, en el FOP, de distintas subpoblaciones de anticuerpos con especificidad frente a diversas estructuras o tipos celulares presentes en el ovario. Algunos podrían mediar un efecto citotóxico sobre las células de la granulosa o bloquear receptores hormonales (probablemente de FSH) o dirigirse contra células del óvulo y granulosa, contra la zona pelúcida o contra células productoras de esteroides, etc;
3) las distintas composiciones de los grupos estudiados: la tasa de positividades de ac. antiovario en pacientes con enfermedad de Addison que además presentan un FOP oscila entre el 80% y el 100%[2,14], mientras que cuando investigamos estos anticuerpos en pacientes afectas de FOP 46XX aunque sin ninguna enfermedad autoinmune demostrada las positividades son prácticamente nulas[15,16];
4) los criterios de positividad que presentan algunos de estos trabajos adolecen del filtro corrector de un grupo control, que nosotros entendemos imprescindible en estos casos.

La experiencia que tiene nuestro grupo en este aspecto[15], tanto en el análisis de los marcadores inespecíficos como con los órganos específicos, nos posiciona con aquellos otros autores[14, 16] que no han podido objetivar un incremento significativo de alguno de estos marcadores en pacientes afectas de un FOP pero sin enfermedad autoinmune (clínica o subclínica) evidenciable.

Causas Infecciosas

Con respecto al origen infeccioso, la parotiditis es la infección que con más frecuencia se asocia a FOP, aunque también lo pueden inducir (hasta en el tres por ciento de los casos) las tuberculosis pélvicas[2, 4].

Causas Idiopáticas

Es un diagnóstico puramente de exclusión donde se engloban todos los cuadros de menopausia precoz no clasificables desde el punto de vista etiopatogénico. Atendiendo a la presencia o no de folículos en la biopsia ovárica, puede subdividirse este apartado en dos entidades bási-

cas cuya diferenciación adquiere sólo una relativa relevancia en cuanto a pronóstico y tratamiento se refiere.

- *Menopausia precoz verdadera (FOP idiopático con agotamiento folicular).* La biopsia ovárica demuestra una deplección marcada de folículos primordiales supuestamente agotados de forma prematura e idiopática. Naturalmente, deberemos incluir en este apartado aquellos casos que no podamos encuadrar en ninguno de los apartados descritos anteriormente, aunque somos conscientes de que causas genéticas que transcriban 46XX o autoinmunes que todavía no han podido ser demostradas pueden estar detrás de estos casos. Si la biopsia ovárica no procede, el diagnóstico será de FOP idiopático, sin ningún otro tipo de precisión.
- *Síndrome de resistencia ovárica (SRO o Síndrome de Savage).* Descrito por Georgina Jones en 1969, quien denominó este síndrome con el nombre de la primera paciente en la que lo detectó. Se caracteriza por presentar, de forma concomitante con el cuadro bioquímico de fallo ovárico (hipoestrogenismo hipergonadotropo), la evidencia en la biopsia ovárica de abundantes folículos primordiales detenidos, en su mayor parte, en fase antral.

Se ha postulado que el fracaso de los niveles elevados de FSH para estimular el desarrollo del folículo puede deberse a un mecanismo (autoinmune o no) que inducirá un defecto en la estructura o funcionalidad del receptor ovárico de gonadotropinas. Entre las evidencias que apoyan esta hipótesis están los infiltrados linfocitarios y de células plasmáticas alrededor de los folículos que se han podido constatar en ocasiones, así como la frecuente y ya mencionada anteriormente asociación del FOP con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, Anasti et al[17] no consiguen detectar anticuerpos bloqueantes del receptor de gonadotropinas. Así, en tanto no dispongamos de los datos o parámetros objetivos que nos permitan englobarlas en el apartado de causas autoinmunes, deberemos ser estrictos e incluirlas en este grupo. Por otra parte, Sluss y Schneyer[18], publican sus estudios sobre el aislamiento de una sustancia de bajo peso molecular (FSH de bajo peso molecular, biológicamente inactiva) nombrada como *FSH receptor binding inhibitor* (FRBI), presente en el suero de algunas pacientes afectas de FOP y con una acción antagonista de la FSH, en tanto que bloquea el receptor de la misma. Pretenden, así, explicar algunos casos de SRO, que en esta ocasión no quedaría incluida en la etiopatogenia autoinmune no demostrada.

Clínica

En realidad, la clínica del FOP es la misma que manifiesta cualquier menopausia de evolución espontánea y no prematura. La consecuencia directa del FOP representa, sobre el perfil hormonal de esta mujer, un hipoestronismo hipergonadotropo, con las consiguientes repercusiones en todo el organismo.

A) A corto plazo

- Deficiencia estrogénica manifiesta: *alteraciones vasomotoras* (50%) (sudoración nocturna, palpitaciones, cefaleas); *atrofia genital (50%)* (vagina, vulva y uretra; hiposecreción vaginal, dispareunia); *alteraciones psíquicas* (irritabilidad, dificultad de concentración, insomnio, ansiedad y tendencia depresiva).
- Amenorrea primaria o secundaria. No obstante, cabe destacar que se ha demostrado la aparición de ovulaciones y menstruaciones de forma esporádica en FOP, incluso se describen casos de gestación en fases de remisión espontánea. Todo ello confirma la teoría de la intermitencia de algunos tipos de este síndrome.

B) A largo plazo

- Infertilidad, al mismo tiempo que incremento del riesgo de patología cardio y cerebrovascular y aceleración del proceso osteoporótico, debido al déficit estrogénico.

Diagnóstico

A partir de las bases etiopatogénicas y clínicas descritas, fundamentamos un protocolo diagnóstico (Tabla 3). Destacamos, los requisitos mínimos para llegar al diagnóstico de FOP. En muchas ocasiones, la simple anamnesis, el examen físico y/o ecográfico, o el cariotipo serán suficientes para que, junto con el indispensable cuadro clínico presentado antes de los 40 años y una FSH superior a 40 U/L ("40" es el número mágico de esta entidad), podamos establecer un diagnóstico y la posible o probable etiopatogenia del mismo. Pero no siempre las cosas son tan fáciles. En muchas ocasiones nos encontramos con un diagnóstico de FOP, sin una causa aparente que lo justifique, con un examen clínico normal y con un cariotipo 46XX. Semejante situación se complica especialmente si la paciente en cuestión, además, desea descendencia. El cuadro descrito nos enfrenta a un diagnóstico diferencial entre la Menopausia Precoz Verdadera, Síndrome de Insensibilidad Ovárica y Disgenesia Gonadal Pura (46XX). Por lo tanto, como veremos más adelante en el apartado del tratamiento, cuando esta ausencia de ovulaciones venga conjugada con un deseo de gestación, puede llevarnos, en los casos de SRO, a plantearnos protocolos con una intencionalidad inductora de la ovulación, lo cual carecería de todo fundamento si nos encontráramos ante un caso de FOP por deplección folicular. Está claro que la biopsia ovárica puede ser determinante en este punto. No obstante, el método para obtener esta biopsia también ha sido tema de controversia. Algunos autores han cuestionado que la muestra histológica obtenida por laparoscopia tenga suficiente estroma ovárico para descartar la existencia de oocitos[2, 5], y exigían que la toma fuera mediante abordaje laparotómico. El avance de la cirugía laparoscópica hace que nuestro grupo realice un estudio

A) Anamnesis familiar y personal (*)
B) Examen fisico general y ginecológico (eventual ecografía) (*)
C) Analítica:
- Hematología y bioquímica de base (*)
- Hormonas:
  - FSH, LH, estradiol (*)
  - T_3, T_4 libre y TSH, cortisol, test ACTH (**)
- Perfil inmunológico: determinación de autoanticuerpos (**):
  Marcadores no organoespecíficos:
  - nDNA
  - ANA
  - anti-músculo liso
  - anti-cels. parietales
  - antimitocondriales

  Marcadores organoespecíficos:
  - antitiroglobulina
  - antimicrosomales
  - antiadrenales
  - antiovario
  - otros

D) Cariotipo (**)
E) Biopsia ovárica (***)

Tabla 3. Protocolo diagnóstico del FOP: (*) Protocolo diagnóstico base. (**) Exámenes condicionados por la posibilidad de profundizar en el estudio etiopatogénico. (***) Prueba opcional sujeta especialmente a la necesidad o conveniencia de emitir un pronóstico.

morfométrico de las biopsias ováricas obtenidas por laparoscopia[19], encontrando una población de folículos significativamente mayor en el SRO frente a un grupo control, así como entre dicho grupo control y una serie FOP que finalmente fueron diagnosticadas de Menopausia Precoz Verdadera y donde la deplección folicular era absoluta (Figuras 1 y 2). Nuestra conclusión es que la biopsia ovárica perlaparoscópica (fría, suficiente, bilateral, y en manos expertas), ante un caso de FOP (46XX), viene esencialmente condicionada por el factor pronóstico y, por lo tanto, puede estar indicada: a) en pacientes muy jóvenes, con finalidad pronóstica; y b) en pacientes con deseo de descendencia y a las que se pretende aplicar, en primera instancia, técnicas inductoras de la ovulación.

En lo que hace referencia al estudio de otras funciones endocrinas, tanto tiroidea como suprarrenal, así como de las diferentes baterías de anticuerpos, todo queda a la consideración y/o disponibilidades del clínico. Por otro lado, las bases que asocian a un cierto número de FOPs con problemas autoinmunes son innegables y aunque, hoy por hoy, no podemos presentar un marcador específico del fallo ovárico autoinmune con solvencia diagnóstica, cualquier tipo de dato sobre el *status inmunológico* de la paciente afecta de FOP, en un futuro no muy lejano, nos ha de ayudar a la mejor comprensión de este fenómeno.

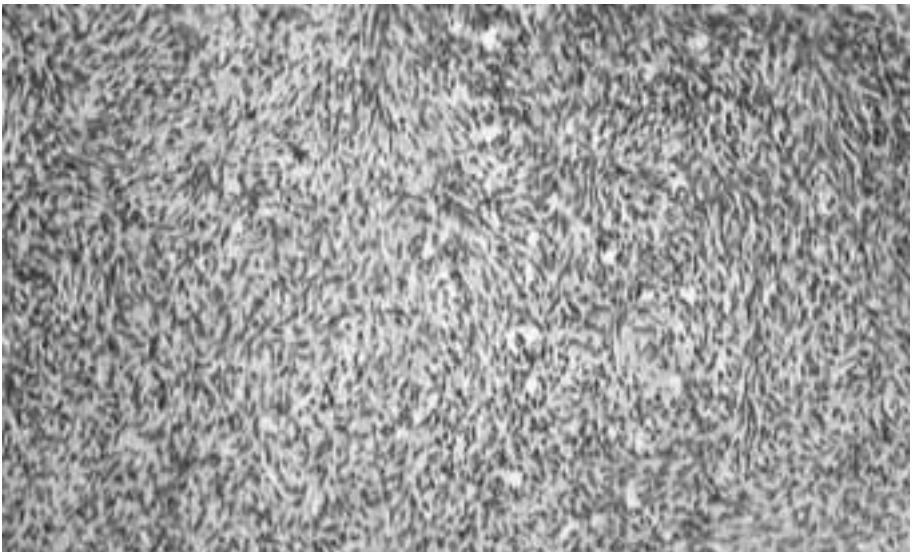


Figura 1. Estroma conectivo de cortical ovárica sin folículos. (H.E.- 200x).
Paciente de 29 años afecta de un FOP idiopático.
Diagnóstico: Menopausia Precoz Verdadera.

Tratamiento

Naturalmente se deberá considerar el FOP en el entorno que lo ha determinado, cuando éste se haya podido demostrar. Así, en casos de asociación con otras patologías infecciosas o autoinmunes bien definidas, habrá que tener en cuenta, además y lógicamente, el pertinente tratamiento de las mismas. En presencia de alguna patología autoinmune demostrada, se impone sin duda la comprobación de sus propios marcadores inmunológicos y la posterior valoración de la muy probable presencia de marcadores órganoespecíficos en forma de anticuerpos anticélulas productoras de estrógenos. En estos casos resultaría lícito intentar un tratamiento etiológico, que probablemente pasará por la corticoterapia y/o plamaféresis, a la espera de una recuperación espontánea del ciclo ovárico y consecuente ovulación.

Al margen de estas cuestiones de base, deberemos considerar a la paciente afecta de FOP según su situación de partida:

Sin deseo de descendencia

Se debe aplicar un tratamiento hormonal sustitutivo (THS), incluidas las medidas dietético-higiénicas que deben acompañar siempre al mismo. Respecto a la terapia estrogénica a largo plazo, se debe atender al carác-

ter precoz con que se adquiere el rango menopáusico y las consecuencias tardías que ello comporta, si no se aplican las oportunas medidas preventivas. La mayoría de los autores coinciden en que en este tipo de pacientes, a la vista de las alteraciones tanto en el perfil lipídico como en la densitometría ósea, debe instaurarse un tratamiento sustitutivo precoz[20]. La finalización de dicho tratamiento se ha planteado, salvo que aparezcan contraindicaciones específicas, entre los 5 y 8 años después de la edad esperada de menopausia natural. Considerar que este tratamiento no protege a la paciente de una eventual gestación, por lo que, si ese no es su deseo, será conveniente el consejo de medidas anticonceptivas de forma adyuvante.

Con deseo de descendencia

Empíricamente, variará de forma substancial dependiendo del conocimiento previo de la causa de FOP y a su vez, lógicamente, de la ausencia o presencia de dotación folicular. Además, en esta última circunstancia, deberemos considerar que, si bien un planteamiento inductor de la ovulación tiene sentido, no podemos presentar una relación de efectividad terapéutica de cada uno de los protocolos ensayados, ya que los trabajos consultados al respecto adolecen de un estudio representativo de la población folicular, y que, generalmente, hacen referencia al FOP idiopático (que no diferencia a la Menopausia Precoz Verdadera del Síndrome de Resistencia Ovárica). En cualquier caso, las diferentes estrategias des-

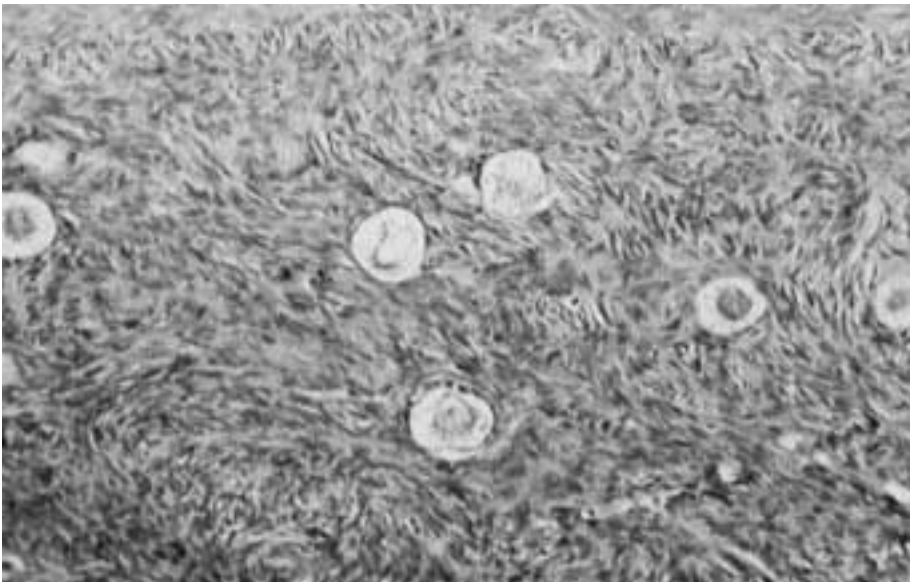


Figura 2. Cortical ovárica con presencia de folículos primordiales. (T. Tricrómica.- 400x).
Paciente de 32 años afecta de un FOP idiopático.
Diagnóstico: Síndrome de Resistencia Ovárica.

critas y/o ensayadas encaminadas a la inducción de una ovulación, parten de la base de la existencia de algún folículo primordial sobre el cual actuar:

- THS. Con una disminución refleja de los niveles endógenos de gonadotropinas. Al suprimir bruscamente el ciclo estrogénico se produciría una recuperación endógena "en oleada" de los niveles de gonadotropinas que podría actuar como disparador de la maduración folicular y consecuente ovulación. En este supuesto se describen gestaciones al suprimir -o incluso durante- el tratamiento hormonal sustitutivo estrogénico o estroprogestagénico combinado, por cualquiera de sus vías de administración[1, 2, 17]. Nuestra serie obtiene, con esta opción, cuatro gestaciones (dos de ellas gemelares) en seis pacientes diagnosticadas de SRO, aunque hay que subrayar que en dos casos la reversibilidad del FOP se produjo de forma sorpresiva cuando ya se había abandonado (tras varios fracasos) toda esperanza de gestación.

- Análogos de la GnRH. La intención primaria de esta fórmula de tratamiento se halla en que la supresión causada por la GnRH sobre la FSH facilite la recuperación de sus propios receptores, de forma que podrán posteriormente ser estimulados por la misma FSH endógena o bien por una terapia exógena y secuencial con gonadotropinas. Sin embargo no hay buenos resultados con este planteamiento.

- Danazol. Aunque las funciones inmunomoduladoras y supresoras de gonadotropinas por el danazol podrían mejorar la función folicular en pacientes con FOP y cariotipo normal, tampoco se ha encontrado un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la tasa de ovulaciones detectadas con respecto a las obtenidas con THS.

- Clomifeno. Con diferentes dosis, en combinación o no a prednisona y/o estradiol, etc., ha sido probado, con postulados similares a los anteriores y también con resultados poco esperanzadores.

Así, vemos que algunos de estos trabajos nos hablan de una cierta reversibilidad del FOP idiopático (alrededor del 20%)[17, 21], más o menos duradera, espontánea o consecuente a un tratamiento, pero que coinciden sugestivamente con la proporción de SRO halladas en diferentes series de FOP con cariotipo normal (entre ellas la nuestra). Sin embargo, tampoco para los casos de SRO se ha podido ofrecer un protocolo solvente o con una tasa de gestaciones aceptable en un tiempo dado. Es por ello que muchos autores propugnan eludir la biopsia ovárica y pasar directamente al programa de donación de ovocitos. Nosotros somos de la opinión de que, en estos casos, el tiempo que dispone la pareja, sobre todo por razones de edad, y el fracaso de otros protocolos aplicados, pueden ser decisivos a la hora de aconsejar pasar a la donación de ovocitos.

Donación de ovocitos en FIV y transferencia de embriones

De todo lo descrito anteriormente se desprende que esta opción es la recomendada a la hora de dar una solución a los deseos de gestación de estas mujeres. Además los resultados son francamente alentadores. Actualmente más del 50% de las pacientes con un FOP que han recurrido a un programa de donación de ovocitos han tenido hijos[22]. Este último grupo no encuentra diferencias entre el porcentaje de gestaciones clínicas por ciclo y por transferencia, así como entre el porcentaje de fertilización y de implantación, entre las pacientes FOP y no FOP, a pesar de que existían diferencias en cuanto a la edad del receptor y el grado de infertilidad del factor masculino. Sabemos que la edad avanzada de las receptoras está directamente relacionada con una tendencia hacia el descenso del porcentaje de gestaciones por transferencia. Estos autores afirman que esta situación, que es la que presentaba el grupo FOP y que se justifica por un efecto biológico del envejecimiento uterino, puede corregirse con una adecuada preparación endometrial. Por otra parte, como veremos a continuación, también estos resultados pueden verse mediatizados por la etiopatogenia del FOP:

- La exposición previa a quimioterapia conlleva una disminución estadísticamente significativa, de las tasas de implantación embrionaria, así como finalización de embarazos[23]. Estas pacientes presentan una tasa de abortos espontáneos significativamente más elevada, por lo que los autores sugieren que la quimioterapia debe alterar también la integridad endometrial. En este sentido, el grupo de Letur-Konirsch[24] presenta un 23,2% de gestaciones evolutivas por transferencia.
- Las pacientes con un déficit completo o parcial de un cromosoma X (síndrome de Turner o variantes Turner), tienen un porcentaje más bajo de gestaciones y un aumento de fallos de implantación, que las pacientes con FOP y cariotipo normal.

Autotrasplante de ovario

Se trata de una opción de futuro, de la que no podemos sustraernos a su comentario, dada la dedicación que está teniendo nuestro grupo en la valoración de sus posibilidades.

Ya hemos visto que los programas de donación de ovocitos son sin duda uno de los recursos más agradecidos de las técnicas de reproducción asistida. Pero, a nadie se le escapa que la solución de gestar un hijo con una carga genética no propia pasa siempre por resultar un "*mal menor*" para estas mujeres. Por otra parte, podemos afirmar, que una de las indicaciones *prínceps* y desde luego la más representativa de esta opción terapéutica es el fallo ovárico prematuro (FOP), cuyo factor etiopatogénico más importante es la causa yatrogénica. Sin embargo, en aquellos casos en que la regulación del eje hipotálamo-hipofisario está intacta y no existe enfermedad autoinmune, el autotrasplante de ovario supone una opción teóricamente efectiva, en el

tratamiento de las funciones ováricas. En el campo de la endocrinología, varios grupos donde se incluye el nuestro[25] ya han demostrado la viabilidad en el modelo experimental. Esto junto a los avances en la criopreservación del tejido ovárico[26] y los primeros resultados publicados en el campo de la reproducción[27] están fundamentando las bases de futuras estrategias.

Así pues, para concluir y a modo de resumen diríamos que, el FOP en las mujeres que no tienen un deseo de descendencia, al menos inmediata, exige la instauración de un THS, teniendo en cuenta que este no la protege, de forma absoluta, de una eventual gestación. Cuando estas pacientes desean descendencia, si el factor tiempo apremia o en el caso de haber fracasado en aquellas opciones o intentos de restaurar la ovulación (aunque fuera de forma pasajera), la donación de ovocitos será la indicación más adecuada y con mejores resultados.

Frases clave:

- **El fallo ovárico prematuro (FOP) se define como un proceso caracterizado por elevación de las gonadotropinas hipofisarias y caída de los metabolitos esteroideos típicamente ováricos que se presentan antes de los 40 años.**
- **El FOP representa el 10-28% de las amenorreas primarias y el 4-7% de las amenorreas secundarias.**
- **El FOP está determinado por el agotamiento folicular prematuro o la falta de respuesta del folículo primordial al estímulo gonadotrófico.**
- **El tratamiento en las mujeres que no tienen un deseo de descendencia recomienda la instauración de un THS; y, generalmente, cuando existe deseo gestacional, la donación de ovocitos será la indicación con mejores resultados.**

Bibliografía

1. Callejo J. Fallo ovárico prematuro. Síndrome del ovario resistente. En *"Fertilidad y esterilidad humanas"* de Vanrell J.A., Calaf J.; Balasch J. y Viscasillas P.. Tomo II: Endocrinología ginecológica y anticoncepción. Capítulo 10. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
2. Cohen I, Speroff L. Premature ovarian failure: update. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46:156-62.
3. Zamarriego J, Encina JL. Incidencia real del problema. Datos estadísticos. En: Menopausia: aspectos médicos y sociales. *Edika-Med. S.A.*, Barcelona, 1989.
4. Baber R, Adbella H, Studd F. The premature menopause. *Progress in Obstetrics and Gynaecology* 1991;9:209-26.

5. Calaf J. Pubertad y menopausia normal y patológica. En: Fertilidad y esterilidad humanas de Vanrell J.A., Calaf J.; Balasch J. y Viscasillas P., II. Endocrinología ginecológica y anticoncepción. Masson. Barcelona, 2000.
6. Habelt K, Brosche T, Riedel HH. Symptoms of ovarian failure after hysterectomy in premenopausal women. A retrospective study based on postoperative perception of 245 women. *Zentralbl Gynakol* 1996; 118(4):206-12.
7. Sayegh R, Garcia CR. Ovarian function after conservational ovarian surgery: a long-term follow-up study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39(4):3039.
8. Treissman MJ, Miller D, McComb PF. Laparoscopic lateral ovarian transposition. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1229-31.
9. Marmor D. Fertility after antimitotic treatments. *Bull Cancer* 1994; 81(9):764-9.
10. Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen. *J Clin Oncol* 1995; 13(1):134-9.
11. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27(2):74-8.
12. Chatterjee R, Goldstone AH. Gonadal damage and effects on fertility in adult patients with haematological malignancy undergoing stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(1):5-11.
13. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, White BJ. Molecular and cytogenetic studies of an X;autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;52(1):19-26.
14. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, Caretto A. Premature ovarian failure: autoinmunity and natural history. *Clinical Endocrinology* 1993; 39:35-43.
15. Callejo J, Bas J, Amat Ll, Gonzalez S, Lailla JM. Premature ovarian failure (POF): Inmunologic markers in a series of thirty cases. *IJGOAL* 1994; 46(2)-1:146.
16. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5):18716.
17. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM. The use of human recombinant gonadotropin receptors to search for immunoglobulin G-mediated premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(3):824-8.
18. Sluss PM, Schneyer AL. Low molecular weight follicle-stimulating hormone receptor binding inhibitor in ser from premature ovarian failure patiens. *J Clin Endocrinol. Metab* 1992; 74:1242-6.
19. Callejo J, Amat Ll, Borrás M, Ponce J, Vila J, et al. Valor de la biopsia ovárica perlaparoscópica en el diagnóstico diferencial del fallo ovárico prematuro. *Clin Invest Gin Obst* 1994; 21(7):286-90.
20. Gokmen O, Seckin NC, Sener AB, Ozaksit G, Ekmekci S. A study of premature ovarian failure in Turkish women. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9(4):283-7.
21. van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1995; 64(2):273-8.
22. Lydic ML, Liu JH, Rebar RW, Thomas MA, Cedars MI. Success of donor oocyte in in vitro fertilization-embryo transfer in recipients with and without premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65(1):98-102.

23. Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11(2):92-6.
24. Letur-Konirsch H, Fernandez H, Guis F, Andre B, Frydman R. Oncologic application of oocyte donation. *Contracept Fertil Sex* 1994; 22(4):263-70.
25. Callejo J, Jáuregui MT, Valls C, Fernández ME, Cabré S, Lailla JM. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngenic Lewis rats. Six-month control of estradiol and FSH concentrations after intraperitoneal and subcutaneous implants. *Fertil Steril* 1999; 72:513-7.
26. Aubard Y, Newton H, Scheffer G, Gosden R. Conservation of the follicular population in irradiated rats by the cryopreservation and orthotopic autografting of ovarian tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:83-7.
27. Gunasena KT, Villines PM, Critser ES, Critser JK. Live births after autologous transplant of cryopreserved mouse ovaries. *Hum Reprod* 1997; 12:101-6.

Síndrome Climatérico: Nuevas aportaciones

J. Ferrer Barriendos
C. Pérez Rodrigo
P. Hernández Muñoz

Se denomina síndrome climatérico al conjunto de sintomatología que aparece en este período de la vida de la mujer. A este respecto se distinguen cuatro grupos de entidades fisiopatológicas:

- ***hemorragia uterina disfuncional,***
- ***síndrome vasomotor,***
- ***síndrome psiconeurofisiológico, y finalmente el***
- ***síndrome atrófico génito-urinario[1, 2].***

Tras la II Guerra Mundial se introdujeron índices sintomáticos como el de Blatt[3], utilizado por Kupperman[4] para medir los efectos de los estrógenos en la menopausia. Todos estos síntomas son eminentemente subjetivos y se obtienen por anamnesis.

Síndrome Climáterico

La Escala de Kupperman reúne una serie de *items* que se agrupan en dos tipos de síndromes: el síndrome vasomotor y el psicofisiológico.

En el síndrome vasomotor se agrupan las sofocaciones, que es el síntoma principal de la deprivación estrogénica, y las parestesias, síntoma mucho menos relevante, y al que se le supone un origen vascular.

En cuanto al síndrome psiconeurobiológico, muy polimorfo, agrupa una serie de síntomas de muy diversa índole. Sin duda los trastornos del sueño, en especial el insomnio, está ligado a la aparición de las sofocaciones que provocan con frecuencia el despertar de las pacientes.

Otro grupo de *items* del Índice de Kupperman agrupa los trastornos afectivos, en especial síntomas depresivos como melancolía y astenia. A veces, aparecen otros indicadores de depresión que no se contemplan en este índice: alteraciones del apetito (bulimia, anorexia), falta de concentración, pérdida de autoestima, aislamiento social, etc...

Finalmente, se añaden una serie de síntomas que constituyen síntomas psicosomáticos generales, tales como vértigo, cefaleas, artromialgias, palpitaciones o disestesias diversas de tipo visceral.

En cuanto a la distribución de los síntomas menopáusicos es preciso referir su existencia en un pequeño porcentaje de mujeres en época de ciclicidad menstrual, especialmente en época premenstrual. Sin embargo, la incidencia de los síntomas psiconeurobiológicos es máxima en los años previos a la instauración de la menopausia y los síntomas vasomotores en el primer año después de la última menstruación[5].

En todo caso, el síndrome de tensión premenstrual precipita síntomas en todo parecidos a los que aparecen en la postmenopausia, lo que permite establecer que se trata de un idéntico proceso de deprivación estrogénica y defender que existe un espectro continuo entre la depresión postnatal, la premenstrual y la menopáusica[6].

En la aparición de los síntomas menopáusicos y en su grado de severidad influyen diferentes parámetros: socioculturales, psicológicos, y factores ambientales tales como el *stress*, contexto familiar y laboral. Muy recientemente, Morse[7] aboga por la modificación de la actitud ante la menopausia en sociedades occidentales como una forma de facilitar la transición del período perimenopáusico.

La etiología del síndrome psiconeurobiológico es controvertida. No obstante, descansa en una triple modificación de los neurotransmisores hipotalámicos al igual que ocurre en la menopausia. La disminución en el tono serotoninérgico explica la aparición de alteraciones afectivas como la depresión y la mejoría del síndrome con sustancias como la fluoxetina a baja dosis. El aumento de la actividad noradrenérgica -también presente en la menopausia- se correlaciona con trastornos de la ansiedad (irritabilidad, crisis de cólera). Finalmente, el descenso cíclico de

opioides por la deprivación premenstrual incide, así mismo, en cambios del apetito y precipitación de síntomas depresivos (Figura 1).

Síndrome Vasomotor. Sofocaciones

La sofocación representa el síntoma central de la sintomatología tras la desaparición de la menstruación en la menopausia. El término de sofocación expresa el enrojecimiento repentino de la piel a nivel del tórax, cuello y cabeza, acompañándose de una intensa sensación de calor y finalizando con una profusa sudoración que varía desde pocos segundos hasta varios minutos.

Son con frecuencia noctunas, por lo que despiertan a la mujer. En ambientes fríos, las sofocaciones son menos intensas, menos frecuentes y más cortas que en ambientes cálidos.

En el *Massachusetts Women´s Health Study* la incidencia de sofocaciones varía desde un 10% durante la perimenopausia hasta un 50% después del cese de la menstruación, extendiéndose aproximadamente durante cuatro años después de la menopausia. En un 20% de las pacientes persistían durante más de cinco años[2].

La fisiología de la sofocación se realiza en 6 actos:

- El primer cambio detectable es el incremento entre 4 y 30 veces del flujo vascular, especialmente en los dedos de la mano.
- En segundo lugar, aproximadamente entre 1 y 2 minutos después aparece la sensación subjetiva de calor, elevándose la temperatura de la piel, que alcanza su máximo 5 minutos después, y que permanece elevada durante un total de 27 minutos. Esta vasodilatación cutánea provoca la disminución de la temperatura central que disminuye entre 0,1 y 0,9ºC, lo que provoca una sensación de escalofrío.
- En tercer lugar, se detecta unos minutos después del comienzo de la hiperemia digital, la aparición de un pico de LH.

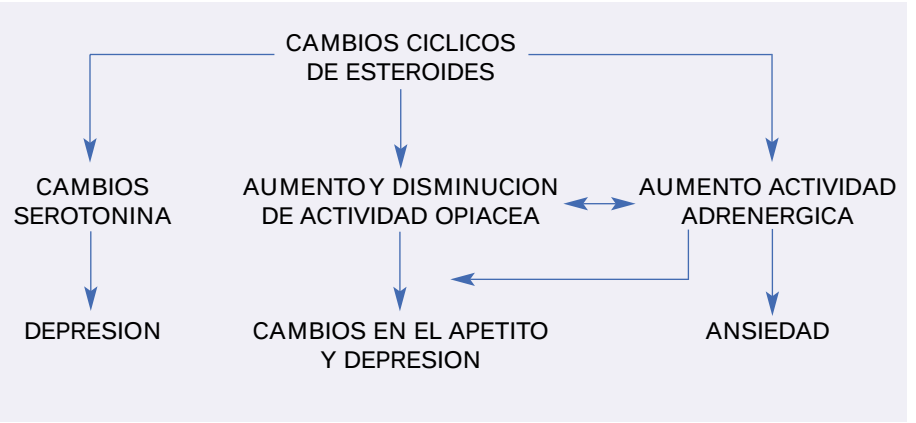


Figura 1. Interacciones de los neurotransmisores y los esteroides ováricos en la menopausia

- El cuarto evento es la constatación de una elevación de la adrenalina y noradrenalina que se evidencia entre 3 y 6 minutos después del comienzo de la sofocación y que es un mecanismo compensatorio tendente a restaurar el tono vascular normal.
- En quinto lugar, aparece un incremento del ACTH, también a los 5 ó 6 minutos de la sofocación, y que representa la respuesta hipotalámica a la caída de la temperatura central. En relación con la elevación de ACTH se detectan ulteriores ascensos de cortisol, androstendiona, y dehidroepiandrosterona.
- Finalmente, y a los 30 minutos del comienzo de la sofocación, se demuestra una elevación de la hormona del crecimiento.

En cuanto a la etiología de la sofocación se conoce que los estrógenos estabilizan el centro termorregulador al mantener la actividad opioide hipotalámica. El hipoestronismo de la menopausia causa una deprivación hipotalámica de opioides instaurando la inestabilidad del centro termorregulador.

El efecto de los estrógenos en el centro termorregulador está mediado, a través de neurotransmisores como la norepinefrina (NE). Los niveles intraneuronales de NE están regulados por el balance entre la *tirosin-hidroxilasa* (que induce la síntesis de NE a partir de la tirosina) y la *monoamino-oxidasa* (que degrada la NE a metabolitos inactivos). Después de la síntesis la NE es almacenada en vesículas presinápticas, liberándose ulteriormente en la sinapsis. La acción de la NE es finalizada mediante la recaptación en la neurona. Todas estas acciones están mediadas por los estrógenos.

Dada la etiología de la sofocación menopáusica, el tratamiento estrogénico las mejora radicalmente.

En alguna ocasión puede presentarse la necesidad del diagnóstico diferencial entre la sofocación menopáusica y las de otra etiología (Tabla 1).

Hipertiroidismo
Ansiedad
Carcinoide
Feocromocitoma
Reaccion insulínica en la diabetes
Epilepsia diencefálica
Deprivación del síndrome alcohólico

Iatrogenia farmacológica
- Nitroglicerina
- Nifedipino
- Niacina
- Vancomicina
- Calcitonina
- Etanol
- Glutamato sódico
- Disulfiram
- Hormona liberadora de la corticotropina

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las sofocaciones.

El efecto de los estrógenos no es inmediato. Su acción puede no ser totalmente evidente hasta varios meses desde el inicio de la terapia. La acción enzimática sobre la función neuronal es lenta en su establecimiento y hay que tener paciencia hasta ajustar las dosis adecuadas.

La frecuencia de sofocaciones no se reduce hasta, aproximadamente, dos semanas de terapia, y no es máxima hasta la finalización del primer mes[11, 12]. Como se ha comentado, la visita de ajuste de dosis se establece a los tres meses, especialmente para observar los efectos de la terapia hormonal sustitutiva sobre la sintomatología clínica.

De igual modo, cuando se suspende el THS, el efecto supresor sobre las sofocaciones persiste también durante algún tiempo. Los estrógenos conjugados equinos (ECE) se almacenan en el tejido adiposo y su acción persiste durante varias semanas.

Sin embargo, en las pautas cíclicas (una semana sin terapia de cada tres), en ocasiones las sofocaciones retornan en los últimos días del descanso farmacológico, por lo que la tendencia es a la administración diaria continua de los estrógenos.

Por otra parte, se ha establecido una relación dosis respuesta, bien contrastada para la vía transdérmica. Así, la administración de parches de 25 µg/día de liberación de estradiol suprime las sofocaciones en un 40%; los parches de 50 µg/día en un 53%; los de 100 µg/día en el 83%; y los de 200 µg/día en el 91%[13] (Tabla 2).

Como se puede observar, los gestágenos solos son también eficaces en la terapia de los sofocos, pero en un porcentaje del 70%, algo menor que el que aportan los estrógenos (> 90%).

Síndrome Psiconeurobiológico

Los esteroides sexuales ejercen una función importante en el Sistema Nervioso Central (SNC). Controlan la función reproductiva y son responsables de la sensación psicológica de bienestar. Estas acciones las

Fármaco	Dosis	Eficacia (%)
Estrógenos		> 90
Conjugados equinos	0,625 mg/día	
Estradiol micronizado	1 mg/día	
Sulfato de estrona	0,625 – 1,25 mg/día	
Estradiol transdérmico	0,05 mg/día (50 µg/día)	
Gestágenos		
Acetato medroxiprogesterona	10 mg/día	70
Agonistas alfa-2 adrenérgicos		
Clonidina	0,05 – 0,1mg/12h	40
Metildopa	250 mg/8h	20

Tabla 2. Tratamiento farmacológico de las sofocaciones menopáusicas.

ejercen a través de su fijación a receptores específicos para estrógenos, progestágenos y andrógenos que existen en el SNC.

Los receptores esteroides se encuentran ampliamente distribuidos tanto en la corteza cerebral como en el sistema límbico, hipocampo, hipotálamo, área preóptica y amígdala[14].

Dependiendo de la zona de actuación regulan diferentes funciones cerebrales. En el hipotálamo influyen en la termorregulación, en la sensación de hambre, saciedad y en el control de la tensión arterial. A nivel del sistema límbico regulan el humor, el carácter y las funciones cognitivas (Tabla 3).

Las acciones de las hormonas sexuales modifican fundamentalmente los niveles de neurotransmisores y neuromodulares, influyendo en su síntesis y metabolismo. Los estrógenos producen incrementos en los niveles de serotonina (su deplección induce depresión), aumento de dopamina y disminuye la tasa de noradrenalina intrahipotalámica.

Durante la menopausia y como fruto de la carencia hormonal se produce un disbalance de los neurotransmisores hipotalámicos (Figura 2). La disminución de la tasa de serotonina explica la vulnerabilidad a la depresión de las pacientes menopáusicas. Los incrementos de noradrenalina se han puesto en relación con la tendencia a la ansiedad e irritabilidad que aparece con frecuencia en esta época de la vida.

Sistema límbico
- Humor y conducta
- Función cognitiva

Hipotálamo
- Termorregulación
- Hambre y saciedad
- Tensión arterial

Sistema límbico
- Distimias y cambios de carácter
- Depresión
- Ansiedad
- Insomnio
- Cefalea – migraña
- Alteración de las funciones cognitivas

Hipotálamo
- Sofocaciones
- Obesidad
- Hipertensión

Tabla 3. Funciones fisiológicas y psicológicas en diversas áreas del sistema nervioso moduladas por esteroides. Disfunciones y alteraciones hipotalámicas y del sistema límbico inducidas por el hipoestronismo de la menopausia.

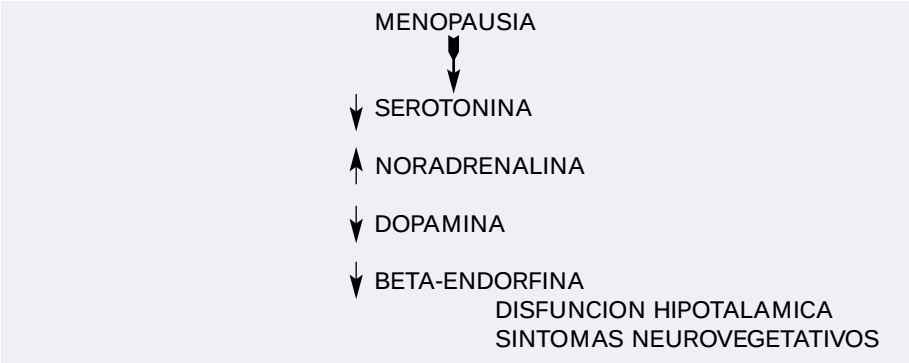


Figura 2. Alteraciones de los neurotransmisores y neuromodulares hipotalámicos, durante la menopausia.

También los estrógenos ejercen acciones que no se realizan a través de su receptor. Así se ha descrito una acción a través del *factor de crecimiento neural* (NGF), produciendo la estimulación del crecimiento dendrítico y la sinaptogénesis neuronal, lo que se ha denominado plasticidad neuronal. De esta manera, los estrógenos se relacionan con las funciones cognitivas (inteligencia, memoria)[15].

Además de la acción sobre los neurotransmisores y la plasticidad neuronal, las hormonas sexuales producen cambios importantes en los neuromoduladores. Se denomina neuromodulador a diferentes péptidos cuya acción más importante es regular la sensibilidad o respuesta neuronal a diferentes estímulos, incluso a los propios neurotransmisores. Entre estos neuromoduladores los más importantes son los opioides endógenos – especialmente la beta-endorfina (beta-E), el neuropéptido Y, el factor liberador de la corticotropina (CRF) y la galanina[16].

La beta-E es un opioide endógeno. Su síntesis procede de la proopiomelanocortina (POMC) y de la beta-lipotropina (beta-LP). Los péptidos relacionados con la POMC sufren profundos cambios durante la vida relacionándose con los episodios reproductivos: pubertad, ciclo menstrual, embarazo y menopausia[17-20]. Desde unas cifras muy bajas en la infancia se elevan los valores plasmáticos de la beta-E y beta-LP en la pubertad hasta alcanzar los valores de la vida adulta[18].

Durante el ciclo menstrual la beta-E sufre cambios cíclicos en relación con la producción ovárica de este péptido, pudiendo influir en los mecanismos de *feed-back* positivo[17]. Durante la menopausia se produce una disminución muy profunda de la beta-E [20], hasta alcanzar cifras mínimas en la senilidad[21].

La menopausia no es sólo un estado de deprivación de esteroides, sino también un estado de deprivación de *beta-endorfinas* (beta-E), es decir de opioides endógenos.

La beta-E también sufre cambios muy importantes ligados a la aparición de la sofocación menopáusica. Después del sofoco se elevan el ACTH plasmático, la beta-E y la beta-LP[22]. La relación con el desencadenamiento del sofoco queda aún más establecida si se considera que la administración de naloxona (antagonista de la beta-E) mejora o suprime la clínica vasomotora[22, 23].

La beta-E es un péptido que despliega una importantísima acción morfínica, es decir, analgésica y euforizante. Su potencia es cinco veces mayor que la morfina. Como se produce del interior del organismo se ha denominado opiáceo endógeno.

El hecho de que durante la menopausia se produzca una mayor frecuencia de trastornos afectivos -distimias, depresión- se ha puesto en relación con la deprivación de la beta-E en esta época de la vida de la mujer[24, 25].

Por otra parte se conoce la estrecha correlación entre bajas cifras de beta-E y la facilitación para la percepción de estímulos nociceptivos y de la sensibilidad dolorosa[26]. Esto permite entender la aparición de diversos cuadros catalogados de patología psicosomática en situaciones de bajos niveles plasmáticos de beta-E, tal como ocurre en la menopausia.

Finalmente, se ha documentado en pacientes con depresión no menopáusica cifras bajas de beta-E circulantes[27]. Por todo ello la disminución de la beta-E durante la menopausia debe tener relación con la clínica menopáusica, en especial con la tendencia depresiva y la pérdida de sensación de bienestar psíquico.

Beta-endorfinas: Opiáceos endógenos

El primer receptor opioide fue descubierto en el cerebro por Goldstein, en 1971[28], y poco tiempo después se encontraron los lugares de unión específicos de los agentes opioides en el sistema nervioso de los mamíferos[29]. Posteriormente, en 1975, Hughes identificó los primeros péptidos opioides endógenos obtenidos de extractos de encéfalo y de hipófisis que denominó *encefalinas* y *endorfinas*[30].

Se denomina opiáceo endógeno a toda sustancia de estructura peptídica producida por el organismo que posea actividad morfínica, induciendo sensaciones de analgesia, euforia y bienestar.

Los péptidos precursores son la proopiomelanocortina (POMC), la proencefalina A y la proencefalina B (Tabla 4). La POMC es una glicoproteína de 264 aminoácidos y 31 Kd de peso molecular. Se sintetiza en las células del núcleo arcuato del hipotálamo, en las células cromófobas del lóbulo anterior de la hipófisis y en la placenta[31].

En este proceso de síntesis interviene un ácido ribonucleico mensajero (POMC-mRNA) sobre el cual actúan la mayoría de los péptidos opioides ejerciendo un efecto inhibidor[32, 33].

Precursor	Producto Primario	Productos Secundarios
POMC	ACTH	CLIP Alfa-MSH
	Beta-LP	Encefalina Beta-endorfina Beta-MSH Alfa-endorfina Gamma-endorfina
Proencefalina A	Met-encefalina Leu-encefalina Adenorfina	
Proencefalina B	Dinorfinas Leu-encefalina Beta-neoendorfina Alfa-neoendorfina	

POMC: proopiomelanocortina
ACTH: hormona adrenocorticotropa
CLIP: péptido corticocotropina-like lóbulo intermedio
MSH: hormona melanocito estimulante.

Tabla 4. Precursores de los péptidos opiáceos.

La molécula de POMC es dividida por la actuación de determinados enzimas citoplasmáticos originándose los productos finales. En primer lugar se genera la beta-lipotropina (beta-LP) y una proteína de 24.000 daltons de peso molecular que contiene las secuencias completas de la ACTH y del péptido N-terminal de la POMC. Este paso es realizado por la pro-opiomelanocortin-convertasa cuya acción es estimulada por el ión calcio[34].

La beta-LP fue aislada por primera vez en 1965, por Ho Chao Li. Su molécula tiene 91 aminoácidos y dentro de su estructura se encuentran las secuencias de diversos péptidos (Tabla 5)[35]. Esta proteína carece de

- Beta-MSH (41-58 aminoácidos)
- Beta-endorfina (61-91 aminoácidos)
- Alfa-endorfina (61-76 aminoácidos)
- Gamma-endorfina (61-77 aminoácidos)
- Met-encefalina (61-65 aminoácidos)
- Fragmento N-Terminal.

Tabla 5. Péptidos que contiene la molécula beta-lipotropina.

acción opiácea, sin embargo las hormonas derivadas de ella sí poseen dicha actividad. Así, por ejemplo la *beta-endorfina* (beta-E) tiene de cinco a diez veces más actividad opioide que la morfina[36].

Las endorfinas son péptidos derivados de la beta-LP que se originan en la hipófisis mediante la acción de la enzima tripsina-like que rompe el enlace Arg-Tyr originando el fragmento C de la lipotropina o beta-endorfina. La beta-E es el péptido opioide más conocido, sobre todo en lo concerniente a su actuación en el sistema reproductivo. El término endorfina procede de "*endogenous morphine*", y se denominó así por sus efectos similares a los producidos por la morfina. En sus primeros 17 aminoácidos, posee la secuencia de la alfa y de la gamma-endorfina, ya que estos dos péptidos son productos de la división de la beta-E por acción del enzima catepsina D.

La beta-E es muy abundante en el soma de las neuronas hipotalámicas relacionadas con el control de la función secretora de la adenohipófisis. Se localiza principalmente en el núcleo arcuáto del hipotálamo medio basal y en los núcleos supraóptico y paraventricular del sistema magnocelular[37]. También se encuentra en terminaciones nerviosas que alcanzan la sustancia gris periacueductal, donde interviene en el control de la información dolorosa[38].

La hipófisis es una glándula con grandes concentraciones de beta-E. Principalmente se encuentra en las células cromófobas del lóbulo anterior junto con la ACTH y beta-LP. Todas ellas se hayan almacenadas en los mismos gránulos de secreción en el citoplasma celular[39].

Lolait observó que durante la fase folicular del ciclo menstrual las células foliculares próximas al ovocito eran las más ricas en beta-E. Las células de la granulosa más alejadas presentaban pequeñas cantidades y las de la teca carecían de beta-E[40]. Los folículos primordial y preantral no muestran ningún contenido en endorfina. Una vez que ocurre la ovulación y se constituye el cuerpo lúteo, aparece endorfina en las células luteales en concentraciones superiores a las células foliculares[40].

Durante la menopausia, como es obvio, la producción ovárica de beta-E es inapreciable.

Los opiáceos endógenos se unen a unos receptores específicos para inducir su efecto. Estos aparecen en el feto a las 15 semanas de gestación, predominan en el cuerpo estriado y alcanzan el nivel del adulto a la cuarta semana postnatal. Son auténticos receptores ya que poseen esteroespecificidad, afinidad, saturabilidad y reversibilidad[41].

Se han aislado cinco tipos diferentes de receptores: *mu*, *kappa*, *epsilon*, *sigma* y *delta*[41]. Cada compuesto opioide puede reaccionar con cualquiera de ellos y actuar indistintamente como agonista o agonista parcial. Los receptores opiáceos están distribuidos por todo el cerebro (a excepción del cerebelo) y médula espinal. Las áreas del sistema nervioso central (SNC) con mayor densidad de receptores son aquellas relacionadas con la trasmisión de impulsos nociceptivos y con reacciones emocionales. También se encuentran en la hipófisis.

Fuera del SNC se han localizado en intestino y conducto deferente. Trabajos llevados a cabo por Dave en 1985 han encontrado receptores específicos para la beta-E en hígado, riñón, bazo, glándula suprarrenal y testículo[42], aunque no se conoce todavía su función fisiológica a este nivel.

Las endorfinas son neuropéptidos pero se diferencian de los neurotrasmisores clásicos en la forma en que la célula nerviosa los sintetiza y los almacena. Los neurotransmisores clásicos (dopamina, serotonina) se sintetizan en el citoplasma a partir de un aminoácido de la dieta y son almacenados en vesículas que se localizan en las terminaciones nerviosas. Los neuropéptidos son sintetizados en los ribosomas de la célula, lo que significa que la secuencia de aminoácidos del péptido está codificada por el DNA nuclear. El gen de DNA debe transcribirse en RNA mensajero el cual lleva la información cifrada a los ribosomas[43].

Otro aspecto que diferencia a un péptido neuromodulador de un neurotransmisor clásico radica en su acción sobre la célula efectora. Los neurotransmisores actúan directamente sobre ella excitándola o inhibiéndola, mientras que los neuropéptidos actúan en la misma modulando la acción que sobre la célula ejercen otras sustancias. Según el lugar en donde se liberen las encefalinas y endorfinas van a actuar como neurotransmisores o neuromoduladores.

Se ha demostrado que la beta-E influye en muchos procesos fisiológicos, incluyendo la percepción del dolor[44], la termorregulación[45], el apetito[46], el aprendizaje[47], la regulación del control cardiovascular[48, 49], y la respiración[50]. También se ha visto que la beta-E regula la secreción de gran variedad de hormonas hipofisarias incluyendo gonadotropinas, prolactina, ACTH, hormona del crecimiento, vasopresina, y oxitocina[51, 52].

En situaciones de hipoxia y acidosis o cualquier otra causa de estrés se produce un aumento de las concentraciones sanguíneas de este opiáceo[53]. Aunque su papel es desconocido se piensa que interviene en los mecanismos de defensa del organismo y en las reacciones de huida[54].

En el aparato gastrointestinal se localizan multitud de receptores opioides cuya estimulación por medio de agonistas como la morfina ocasiona un enlentecimiento de la motilidad intestinal y gástrica. Un efecto similar lo ejercen a nivel vesical y ureteral[55].

Por otra parte, la beta-E se relaciona con la obesidad, pero no se sabe si el exceso ponderal aumenta la endorfina o es ésta la que provoca un incremento del apetito[56]. Tanto en mujeres anoréxicas como en obesas se han encontrado concentraciones elevadas de beta-E en líquido cefalorraquídeo, lo que sugiere que en ambos tipos de procesos existe un disturbio del sistema opioide[57].

Diversos estudios sugieren que una alteración de este neuropéptido contribuye a la patogénesis de algunas disfunciones reproductivas. Así, se han asociado las elevaciones de beta-E a la amenorrea que acompaña al ejercicio, a la amenorrea de estrés y al síndrome poliquístico. Los niveles bajos de beta-E se han encontrado ligados al síndrome premenstrual y a la menopausia (Tabla 6).

Disfunción	Nivel-central	Nivel-plasma
EAA	Elevado	Elevado
PAA	Elevado	Elevado
SOP	Elevado	Elevado
SPM	Deprivación	Deprimido
Menopausia	Deprivación	Deprimido

EAA: ejercicio asociado a amenorrea
PAA: trastornos psicológicos asociados a amenorrea
SOP: síndrome de ovario poliquístico
SPM: síndrome premenstrual

Tabla 6. Beta-endorfina en disfunciones reproductivas.

La menopausia: Un estado de deprivación de endorfinas

La mayoría de signos y síntomas de la menopausia son consecuencia de la deprivación de opioides endógenos tras la falta de producción de esteroides ováricos[20, 58]. Aleem midió la beta-E plasmática tanto en menopáusicas como en mujeres en edad fértil y encontró cifras significativamente mucho más bajas en la postmenopausia[59]. Así mismo, Nappi[60] observó una disminución de la beta-E en el líquido cefalorraquídeo durante la menopausia, y ésta a su vez estaba relacionada con la disminución del estradiol[60]. Inclusive se ha llegado a determinar la beta-E en el interior de la cavidad uterina haciéndose indetectable en las mujeres postmenopáusicas[61]. Así, la carencia de beta-E durante la menopausia se ha documentado no sólo en plasma, sino también en el líquido cefalorraquídeo y en el interior de la cavidad uterina.

No sólo los valores basales de beta-E son bajos sino que se detecta una alteración en la respuesta de la secreción de gonadotrofinas al administrar beta-E exógena. Así, Reid no encontró ningún cambio en los niveles de LH al inyectar la beta E en *bolus* (2,5 mg cada dos horas), ni cuando la inyectó en infusión continua a la dosis de 1 mg cada hora durante seis horas[62]. Es decir, la hipófisis durante la menopausia pierde el control negativo que la beta-E ejerce sobre la LH.

Por otra parte, y de modo opuesto, también se ha documentado que en la menopausia el efecto de la naloxona sobre la secreción de LH, desaparece[61, 63]. No se modifican los valores de dicha hormona con la administración del antagonista opioide. Esto, corrobora una baja actividad de los opioides hipotalámicos durante la menopausia. Sin embargo, el tratamiento hormonal sustitutivo restablece la acción de la naloxona y la beta-E sobre la LH, al inducir una impregnación esteroidea farmacológica hipotálamo-hipofisaria[64].

La acción de la deprivación estrogénica sobre la producción de beta-E, se realiza a través de los cambios en los neurotransmisores hipotalá-

micos. En especial a través de las neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato[65-67] y del sistema serotoninérgico[68]. Los estrógenos estimulan la producción de serotonina neuronal como neurotransmisor y por ende la liberación hipofisaria de beta-E.

La carencia estrogénica, por el contrario, disminuye el contenido de serotonina cerebral y los niveles circulantes de beta-E con facilitación de aparición de distimias y una mayor vulnerabilidad a la depresión.

Otros efectos de los estrógenos sobre la beta-E afecta a su metabolismo. Los estrógenos inhiben la actividad *tripsin-like* de las enzimas degradadoras de la molécula de beta-E en péptidos de menor tamaño y carentes de actividad biológica[69]. Durante la menopausia aumenta la degradación de beta-E y por lo tanto disminuyen sus niveles plasmáticos.

Tratamiento Hormonal Sustitutivo: beta-endorfina y síntomas psiconeurobiológicos

Existen pocas publicaciones referentes al tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y beta-endorfina.

Genazzani en un estudio en roedores demuestra, en ratas castradas, que la administración de esteroides produce un incremento notorio de beta-E tanto plasmático como en la hipófisis anterior e intermedia[70].

En esta investigación experimental se demuestra que la sustitución hormonal es altamente efectiva en la recuperación de los niveles plasmáticos e hipofisarios de beta-E[70].

La acción de la terapéutica de sustitución hormonal sobre los niveles de endorfina plasmática es lenta, necesitando entre uno y dos meses para elevar sus cifras. Esta acción pudiera tener relación con la latencia precisa para la mejoría de los síntomas neuropsicológicos de las pacientes menopáusicas[71].

Por otra parte, Studd[6] ha demostrado que la depresión ocurre en momentos de cambio hormonal como la pubertad, período postparto, en las dos semanas antes de la menstruación y en los años perimenopáusicos. No hay correlación entre la tasa de estradiol, FSH y la presencia de depresión, ya que son los cambios cíclicos de los esteroides lo que produce la depresión en mujeres vulnerables. Existe una tríada de desordenes afectivos hormonodependientes –depresión postparto, depresión premenstrual, y depresión perimenopáusica– que responden bien a altas dosis de estrógenos percutáneos. Las mujeres perimenopáusicas con este tipo de desorden afectivo, presentan en su anamnesis que su estado psicológico fue bueno durante el embarazo y que presentaron depresión postparto que se reactivaba con el período premenstrual. Esta depresión cíclica empeora con la edad, llegando a su mayor severidad a los dos o tres años después de la menopausia, mejorando con tratamiento estrogénico.

Finalmente, Henderson correlaciona los estrógenos con la aparición de la enfermedad de Alzheimer, reforzando la acción de los esteroides sobre el SNC[72]. Demuestra una disminución del riesgo de padecer esta

enfermedad de un tercio en las pacientes que utilizaron terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. Se abre así una puerta a la investigación del papel de los estrógenos en la función cognoscitiva durante el climaterio.

Frases clave:

- **El climaterio está, aunque no necesariamente siempre, asociado con la sintomatología. Cuando esto ocurre, puede utilizarse el término «síndrome climatérico» (IMS, 1999).**
- **La sofocación representa el síntoma central, tras el cese de las reglas en la menopausia.**
- **Debe diferenciarse entre la sofocación menopáusica y las de otra etiología**
- **Las acciones de las hormonas sexuales modifican fundamentalmente los niveles de neurotransmisores y neuromoduladores.**
- **La menopausia no es sólo un estado de deprivación de esteroides, sino también un estado de deprivación de betaendorfinas.**

Bibliografía

1. Kaufert P, Lock M, McKinlay S, et al. Menopause research: The Korpilampki Workshop. *Soc Sci Med* 1986; 22:1285.
2. DeStafano F, Huezo CM, Peterson HB, et al. Menstrual changes after tubal sterilization. *Gynecol* 1983; 62:673.
3. Blatt MG, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and the climateric syndrome. *Arch Intern Med* 1953; 91:792-799.
4. Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbaden H, et al. Comparative clinical evaluation of estrogen preparations by menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol* 1953;13:688-703.
5. Jaszmann L. Epidemiology of climateric and postclimacteric complaints. En Van Keep PA, Lauritzen C (ed). *Ageing and estrogens*. Front. Horm. Res. (Karger, Basilea) 1973;2:22-34.
6. Studd JWW. Hormones and Depression. Proceeding of the 8th International Congress on the Menopause; 1996 Nov 3-7; Sydney. International Menopause Society;1996
7. Morse CA. Menopause Transition. Proceeding of the 8th International Congress on the Menopause; 1996 Nov 3-7; Sydney. International Menopause Society;1996
8. Ferrer J. Utero y THS. En: *Curso de formación continua en climaterio*. Madrid: Arán Ed. 1996;12.0-12.17.
9. Colins A. Emotional responses and somatic changes during transition to menopause. En Wijma K y Von Schoulz B (ed). Reproductive Life, Parthenon, Carnforth (UK). 1992;365:370.

10. Mortorola JF, Girton L, Beck L, Yen SSC. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple prospective and reliable instrument: the Calendar of Premenstrual Experiences. *Obstet Gynecol* 1990;76:302-7.
11. D'Amico JF, Greendate GA, Lu JK, Judd HL. Induction of hypothalamic opioid activity with transdermal estradiol administration in post menopausal women. *Fertil Steril* 1991;55:754.
12. Haas S, Walsh B, Evans S, et al. The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six-week period. *Obstet Gynecol* 1988;71:671.
13. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, et al. Treatment of hot flushes with transdermal estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:627.
14. Maggi A, Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS: clinical experimental aspects. *Life Sci* 1985;37:893-906
15. Sherwin BB. Hormones, mood and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996;87:20-6
16. Speroff L, Glass R H, Kase NH. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, 1995.
17. Ferrer J, Mtnez-Guisasola J, Dizz F, Alonso F, Guerrero M, Maria B. Plasma levels of B-endorfin during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:75-82
18. Genazzani AR, Facchinetti F, Pintor C, Puggioni R, Parrini D, et al. Proopiomelanocortin-related peptide plasma levels throughout puberty and prepuberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:56-61
19. Genazzani AR, Facchinetti F, Parrini D. Beta-lipotropin and beta-endorphin plasma levels during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1983; 14:409-416
20. Genazzani AR, Facchinetti F, Ricci-Danero MG, Parrini D, Petraglia F, et al. Beta-lipotropin and beta-endorphin in physiological and surgical menopause. *J Endocrinol Invest* 1981;4:375-378
21. Facchinetti F, Petraglia F, Nappi G, Martignoni E, Antoni G, et al. Different patterns of central and peripheral beta-EP, beta-LPH and ACTH throughout life. *Peptides* 1981;4:469-473.
22. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Facchini V, Volpe A, et al. Increase of proopiomelanocortin-related peptides during subjetive menopausal flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:775-781
23. Lightman SC, Jacobs HS. Naloxone: non-steroidal treatment for postmenopausal flushing?. *Lancet* 1979;ii:1071
24. O'Donohue TL, Dorsa DM. The opiomelanotropinergic neuronal and endocrine system. *Peptides* 1982;3:35h3-395
25. Adler MW. Minireview: Opioid peptides. *Life Sci* 1980;26:496-510
26. Genazzani AR, Nappi G, Facchinetti F, Micieli G, Petraglia F, et al. Progressive impairment of CSF Beta-EP levels in migraine sufferers. *Pain* 1984;18:127-133
27. Genazzani AR, Facchinetti F, Brambilia F, Parrini D, Petraglia F, et al. Menopause, depression and plasma opioid. En: Costa Racagni. *Typical and atypical antidepressant: clinical practice.* Raven Press 1982;341-344
28. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Sterospecific and non specific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:1742-1747
29. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011-1014

30. Hughes J, Smith T, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 528:577-580
31. Lamacz M, Tonon MC, Louiset E, Cazin L, Vaudry H. The intermediate lobe of the pituitary model of neuroendocrine communication. *Arch Int Physiol Biochem Biophys* 1991;99:205-219.
32. L'Hereault S, Barden N. Regulation of proopiomalanocortin messenger RNA concentrations by opiods peptides in primary cell culture of rat hypothalamus. *Mol Brain Res* 1991;10:115-221
33. Bohler HC Jr, Tracer H, Merriam GR, Petersen SL. Changes in proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid levels in the rostral periarcuate region of the female rat during the estrous cycle. *Endocrinology* 1991; 128:1265-1269
34. Birch NP, Benneth P, Estivariz FE, Loh YP. Effect of calcium ions of the processing of proopiomelanocortin by bovine intermediate lobe proopiomelanocortin-converting enzyme. *Eur J Biochem* 1991;201:85-89.
35. Li CH, Barnafi L, Chretien M, Chung D. Isolation an aminoacid sequence of Beta-LPH from sheep pituitary glands. *Nature* 1965;208:2093-1094
36. Guillemin R, Ling N, Vargo T. Radioimmunoassay for alpha-endorphin and beta-endorphin.*Biochem Biophys Res Commun* 1977; 77:361-366.
37. Watkins WB. Presence of adrenocorticotropin and beta-endorphin immunorreactivities in the magnocellular neurosecretory system of the rat hypothalamus. *Cell Tissue Res* 1980;207:65-80.
38. Boarder MR, Elderyi E, Barchas JD. Opioid peptides in human plasma: evidence for multiple forms. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:715-720.
39. Vaundry H, Pelletier G, Gluy J, Leclere R, Jegou S. Immunohistochemical localization of gamma-endorphin in the rat pituitary gland and hypotalamus. *Endocrinology* 1980:106:1512-1520.
40. Lolait SJ, Autelitano DJ, Lim AT, Smith AI, Ton BH, Funder JW. Ovarian immunorreactive beta-endorphin and estrous cycle in rat. *Endocrinology* 1985; 117:161-168.
41. Cuatrecasas P. Membrane receptors. *Annu Rev Biochem* 1974;43:169-214.
42. Dave JR, Rubinstein N, Eskay RL. Evidence that beta-endorphin binds to specific receptors in rat peripheral tissues and stimulates the adenyate cyclase-adenosine 3'-5'-monophosphate system. *Endocrinology* 1985;117:1389-1396.
43. Hokfelt T. Les messagers chimiques du cerveau. *La Recherche* 1981;122:558-570
44. Levine JD, Gordon NC, Jones RT, Fields HL. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature* 1978;272:826-827.
45. Holaday JW, Wei E, Loh HH, Li CH. Endorphins may function in heat adaptation. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1978;75:2923-2927.
46. Margules DL, Moisset B, Lewis MJ, Shibuya H, Pert CB. Beta-endorphin is associated with overeating in genetically obese mice (ob/ob) and rats (fa/fa). *Science* 1978;202:988-991.
47. de Wied D, Bohis B, van Ree Jm, Urban I. Behavioral and electrophysiological effects of peptides related to lipotropin (beta-LPH). *J Pharmacol Exp Ther* 1978;204:570-580.
48. Lemaire I, Tseng R, Lemaire S. Systemic administration of Beta-endorphin; potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1978;75:6240-6242.

49. Holaday JW, Faden AI. Naloxone reserval of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 1978;275:450-451.
50. Moss IR, Friedman E. Beta-endorphin: effects on respiratory regulation. *Life Sci* 1978;23:1271-1276.
51. Morley JE. The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 1981;30:195-209.
52. Grossman A, Rees LH. The neuroendocrinology of opioid peptides. *Br. Med Bull* 1983;39:83-88.
53. Laatikainen TJ. Cortitropin-releasing hormone and opioid peptides in reproduction and stress. *Ann Med* 1991;23:489:496.
54. Russell JB, Mitchell DE, Musey PI, Collins DC. The role of beta-endorphin and catechol estrogens on the hypothalamic pituitary axis in female athletes. *Fertil Steril* 1984;42:690-695.
55. Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1986. *Peptides* 1987;8:1135-1164
56. Frischknecht HR. Siegfried B, Waser PG. Opioids and behavior: genetic aspects. *Experientia* 1988;44:473-481.
57. Baile CA, McLaughlin CL, Della-Fera MA. Role of cholecystokinin and opioid peptides in control of food intake. *Physiol Rev*. 1986;66:172-234.
58. Schurz B, Wimmer-Greinecker G, Metka M, Heymanek G, Egarter C, et al. Beta-endorphin levels during the climateric period. *Maturitas* 1988;10:45-50.
59. Aleem FA, McIntosh TK. Menopausal syndrome: plasma levels of beta-endorfin in postmenopausal women measured by a specific radioimmunoassay. *Maturitas* 1985;7:329-334.
60. Nappi C, Petraglia F, Gambardella A, De Masellis G, Di Carlo C, et al, Relationships between cerebrospinal fluid, beta-endorfin and plasma pituitary gonadal hormone levels in women. *Endocrinol Invest* 1990;13:149-153.
61. Petraglia F, Facchinetti F, M'Futa K, Ruspa M, Bonavera JJ, et al. Endogenous opioid peptides in uterine fluid. *Fertil Steril* 1986;46:247-251.
62. Reid RL, Quigley ME, Yen SS. The dissappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1107-1110.
63. Shoupe D, Lobo RA. Endogenous opioids in the menopause. *Semin Reprod Endoc* 1987;5:199-202.
64. Casper RF, Alapin-Rubillovitz S. Progestins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1985;60:34-36.
65. Bjorklund A, Moore RY, Nobin A, Stenevi U. The organization of tuberohypophyseal and reticulo infundibular catecholamine neuron systems in the rat brain. *Brain Res* 1973;51:171-177.
66. Mains RE, Epper BA, Ling N. Common precursor to corticotropin and endorphin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:3014-3018.
67. Thody AJ, Wilson CA, Lucas PD, Fisher C. Variations in plasma concentrations of alpha (melanocyte-stimulating) hormone during the oestrus cycle of the rat and after administration of ovarian steroids. *J. Endocrinol* 1981;88:73-77.
68. Petraglia F, Facchinetti F, Martignomi E, Nappi G, Genazzani AR. Serotoninergic agonists increase plasma levels of beta-EP and beta-LPH in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1138-1142.

69. Kenessey A, Paldi-Haris P, Makara GB, graaf L. Trypsin-like activity of rat anterior pituitary in relation to secretory activity. *Life Sci* 1979;25:437-442.
70. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F. Grasso A, Alessandrini G, et al. Steroid replacement treatment increases beta-endorphin and beta-endorphin plasma levels in postmenopausal women in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1988;26:153-159.
71. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani AD, et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and postmenopausal women. *Maturitas* 1987; suppl 1:35-48.
72. Henderson VW. Oestrogens and Dementia. *Proceeding of the 8th International Congress on the Menopause*; 1996 Nov 3-7; Sydney. International Menopause Society;1996.

Hemorragia Uterina Disfuncional

J. Calaf Alsina

La perimenopausia es un periodo sin límites cronológicos fijos. El momento de su inicio se establece a partir de la percepción de la mujer de un cambio en sus ciclos menstruales[1]. Por esta razón, el título de este capítulo "Hemorragia uterina disfuncional" en la perimenopausia puede parecer una redundancia. Sin embargo, en la clínica diaria se perciben matices que permiten identificar aquellas situaciones que son vividas como una anormalidad por las mujeres, que al mismo tiempo pueden comprometer su salud y calidad de vida y que, finalmente, deben ser objeto de atención en un correcto proceso de asesoría en el climaterio. Dicho de otra forma, la hemorragia uterina disfuncional es la patología "típica" de la perimenopausia.

En otro capítulo se especifica el proceso de pérdida del capital ovocitario y sus consecuencias endocrinológicas. No podemos evitar retomar algunos de los conceptos que allí se plantean para explicar las bases fisiopatológicas de un sangrado uterino anómalo. Una vez más, resultará complejo sortear los límites entre lo normal y lo patológico. Como consecuencia de ello, también lo que merece intervención o por el contrario puede resolverse espontáneamente y tan sólo precisa de una conducta expectante.

Por otra parte, deberemos ocuparnos de los límites de lo "disfuncional" como contraposición a lo "orgánico". En este periodo de la vida resulta extraordinariamente frecuente la patología orgánica uterina, especialmente pólipos endocavitarios o fibromas, que pueden influir en grado variable y difícil de deslindar en la importancia de un sangrado genital. Por esta razón, deberemos contemplar dos escenarios distintos: hemorragia uterina con o sin patología orgánica concomitante.

Finalmente, algunos de los aspectos de detalle de las distintas alternativas terapéuticas se contemplan mucho más ampliamente en capítulos individuales. Ello nos permitirá hacer tan sólo referencia a los puntos relevantes para el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional, remitiendo al lector al capítulo correspondiente para ampliar la información.

Hemorragia Uterina Disfuncional

El ciclo menstrual normal

Entendemos como menstruación la pérdida que se produce como consecuencia de la disminución significativa de los niveles circulantes de estrógenos y progesterona secundaria a la regresión del cuerpo amarillo. Para que esto sea así es preciso que tenga lugar un adecuado desarrollo folicular, un aumento preovulatorio de LH en el momento adecuado y un cuerpo amarillo de calidad. Ello se refleja en la duración del intervalo intermenstrual y en la abundancia y duración de la pérdida menstrual. En efecto, para un desarrollo folicular adecuado precisamos en la mayoría de los casos 10 días y consideramos anormal una fase luteínica de menos de 12 días. Todo ello totaliza un mínimo de 22 días para completar un ciclo normal.

Por otra parte, para que se produzca una descamación normal del endometrio resulta imprescindible una impregnación estrogénica previa seguida de un estímulo mixto de estrógenos y progesterona. A pesar de que puede presentarse un sangrado uterino tan sólo con la disminución de los niveles de progesterona, la menstruación fisiológica, con la cantidad y duración adecuadas, es debida a la deprivación de ambos tipos de esteroides. En la mayoría de mujeres, los ciclos ovulatorios normales duran entre 24 y 35 días. Se considera una pérdida normal la que dura por término medio 4–5 días. Durante este tiempo la ruptura de las arteriolas espirales que comporta la descamación de la capa funcional y el reflujo de las vénulas[2] da lugar a una pérdida estimada en alrededor de los 40 cm^3. Estas estimaciones se han establecido con métodos muy sofisticados en los que el material sanitario usado por las voluntarias en cada menstruación se disuelve en un recipiente con una solución ácida y se estima la cantidad total de pérdida a partir de la concentración de hematina en el solvente. Es obvio que estos métodos no pueden utilizarse en la práctica clínica. La experiencia indica que la estimación subjetiva de las mujeres respecto al volumen de su menstruación coincide poco con los datos que se obtienen con estos métodos objetivos[3].

La actividad menstrual puede ser percibida como anómala, ya sea por una alteración en los intervalos intermenstruales (excesivamente cortos, largos o irregulares) o en las características de la pérdida (excesiva en cantidad y/o duración). En la perimenopausia, la mujer puede evolucionar progresivamente a través de todas las formas de disfunción menstrual. A continuación, analizaremos el sustrato fisiopatológico de estas alteraciones y su evolución cronológica.

Alteraciones del ritmo menstrual

El desarrollo folicular está regulado a través de la oferta de FSH. Los incrementos transitorios en los niveles circulantes de esta hormona que se producen al final de cada ciclo dan lugar al “reclutamiento” de una cohor-

te de folículos que se encuentran receptivos al estímulo gonadotropo. A partir de este momento los procesos de selección y mantenimiento del folículo dominante se regulan por variaciones en las concentraciones de FSH moduladas por dos productos foliculares: los estrógenos y la inhibina.

A partir de los 40 años el capital folicular, que ha disminuido de forma constante y progresiva desde el nacimiento, está muy reducido, estimándose alrededor de los 25.000 ovocitos. A partir de este momento el ritmo de pérdida es aún más rápido. Ello da lugar a una disminución paulatina en la producción ovárica de esteroides y, especialmente, de inhibina. Como consecuencia de ello, los niveles basales de FSH experimentan un incremento que repercute también en las concentraciones de esta gonadotropina durante la fase folicular precoz[4]. Por esta razón, la maduración folicular está acelerada, la fase folicular se acorta y, con ella, todo el ciclo. La expresión clínica de estos cambios hormonales es un acortamiento de los intervalos intermenstruales que tan sólo es percibida de forma negativa por la mujer si el volumen menstrual es importante, ya que las pérdidas abundantes y repetidas pueden abocar de forma larvada en una anemia ferropénica subclínica.

Más adelante, cuando la reserva folicular está mucho más reducida, los folículos restantes son de menor calidad. No se conoce si el haber permanecido durante largo tiempo en la profase de la primera división meiótica influye en la calidad del material nuclear del oocito o si, por el contrario, la naturaleza dispone de mecanismos por los que quedan en último lugar los oocitos más defectuosos. Lo relevante para el tema que nos ocupa es que el desarrollo de estos folículos es con frecuencia anómalo, los ciclos son anovulatorios y los intervalos intermenstruales son irregulares. Durante los últimos años antes de la última menstruación, los intervalos intermenstruales son más largos y de duración impredecible. Este periodo de irregularidad menstrual varía mucho de mujer a mujer. En menos del 10% de los casos la transición es prácticamente imperceptible, pasando de la regularidad menstrual a la amenorrea menopáusica. En otros casos, esta etapa de irregularidad puede durar hasta 8 ó 10 años. Una de las circunstancias más incómodas para el proceso de toma de decisiones en la perimenopausia es precisamente esta incertidumbre sobre su duración. Resulta fácil imaginar que un cuadro clínico que podría ser tolerable por unos meses exige una intervención terapéutica si se prolonga durante años[5].

Alteraciones del volumen menstrual

El desconocimiento que tenemos de los mecanismos íntimos que regulan la menstruación nos dificulta conocer las causas de la menorragia o hipermenorrea. Parece lógico pensar, y concuerda con la realidad clínica, que uno de los determinantes significativos es la superficie endometrial: a más superficie, más arteriolas abiertas, y más cantidad de sangrado. En la quinta década de la vida no son raras las alteraciones orgánicas de la cavidad uterina: miomas submucosos, pólipos, miomatosis uterina, que, sin estar en contacto con la mucosa, incrementan globalmente el tamaño del útero y la superficie de su cavidad. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de las menorragias que aparecen en esta época debe

incluirse un estudio morfológico uterino. La pertinencia de las distintas herramientas terapéuticas (ecografía, histerosonografía, histeroscopia, etc.) se discuten en otro capítulo.

Sin embargo, en ausencia de patología orgánica, el factor más determinante de las características cuantitativas y cualitativas de la pérdida menstrual es la relación entre la impregnación con estrógenos y posteriormente con progesterona. Para que exista descamación endometrial resulta imprescindible una mínima impregnación estrogénica. De lo contrario, la situación es de amenorrea por atrofia. En el ciclo menstrual normal el endometrio prolifera a expensas de los estrógenos foliculares hasta el momento de la ovulación. La luteinización inducida por el ascenso ovulatorio de LH da lugar a la producción de progesterona y a lo que se conoce como *transformación secretora del endometrio*.

La correlación entre la cantidad de estrógenos de la fase folicular y las de estrógenos y progesterona de la fase luteínica influyen en el grosor endometrial, las características del estroma y de los vasos y, por tanto, en las características de la menstruación. Cuanto mayor es la oferta de progesterona mayor su efecto antiestrogénico y menor el volumen menstrual resultante. Durante los últimos ciclos pueden alternarse ciclos ovulatorios aparentemente normales con fases luteínicas defectuosas o con ciclos anovulatorios. En ausencia de otras alteraciones orgánicas, las menstruaciones que corresponden a cada caso pueden ser normales, abundantes y de duración regular o largas y de abundancia irregular.

Convencionalmente, se distingue entre las pérdidas por deprivación (del ingles *withdrawal bleeding*) y las pérdidas por disrupción (*breakthrough bleeding*). En el primer caso, la deprivación puede ser de estrógenos y progesterona (como en la menstruación de un ciclo normal) o tan solo de estrógenos. Por definición, no puede existir una pérdida por deprivación sólo de progesterona sin una impregnación previa con estrógenos. Tal como hemos dicho, la abundancia de las pérdidas por deprivación de estrógenos y progesterona dependen de la relación entre ambos componentes (a mayor dominancia de los estrógenos, mayor cantidad) pero tienden a ser limitadas en el tiempo si no media ningún factor yatrogénico o mecánico. Por el contrario, las pérdidas por deprivación de los estrógenos en ausencia de progesterona dependerán, en su abundancia, de la importancia de la impregnación estrogénica. Su duración será muy variable porque los mecanismos de control de la pérdida están reguladas por receptores de progesterona en las células endoteliales de las arteriolas espirales y porque los procesos de reparación endometrial dependen de los estrógenos[6].

Las pérdidas por disrupción son más frecuentes en situaciones yatrogénicas en las que se mantiene, con la administración exógena, una impregnación gestagénica que no está acorde con la estrogénica. Su carácter es eminentemente vascular y tiene que ver con la angiogénesis y las dilataciones vasculares superficiales inducidas por los gestágenos. Son frecuentes en las usuarias de contracepción hormonal oral o de terapia hormonal sustitutiva combinada continua, pero también pueden observarse cuando se pretende tratar la irregularidad menstrual de la perimenopausia con gestágenos administrados cíclicamente.

Pueden darse también pérdidas por disrupción en una situación de impregnación estrogénica mantenida por la discordancia entre los procesos de proliferación tisular y vascular que dará lugar a necrosis superficial.

Fisiopatología de la hemorragia disfuncional perimenopáusica

Tal como hemos mencionado, en la perimenopausia pueden darse todas estas situaciones pero no necesariamente en una progresión cronológica de más leves a más graves. Las características de cada ciclo dependerán de la calidad de los folículos reclutados. Por esta razón pueden darse todo tipo de combinaciones. A pesar de que ciertos signos clínicos nos ayudan a catalogar las características de algunos de los ciclos (dolor ovulatorio, tensión premenstrual, mantenimiento de mucosidad estrogénica) en la mayoría de los casos ignoramos el perfil hormonal que ha dado lugar a una pérdida disfuncional determinada.

Desde el punto de vista de la repercusión clínica la alteración más significativa sería la metropatía hemorrágica inducida por un folículo persistente. Desde su descripción por Schroeder a final del siglo pasado esta entidad no ha sido reanalizada con la información que nos brindan las determinaciones hormonales, la ecografía transvaginal o la facilidad para realizar de forma menos agresiva las biopsias de endometrio.

A diferencia de lo que ocurre en la pubertad, en la que el desarrollo folicular se ve entorpecido por una mala regulación central, en la perimenopausia el crecimiento normal del folículo depende de su propia calidad. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición, después de un periodo variable de amenorrea, de pequeñas pérdidas irregulares que se harán cada vez más abundantes y frecuentes para acabar en una hemorragia copiosa y duradera. Tal como se describió, se trataría inicialmente de pérdidas por disrupción en un ambiente estrogénico, mantenido por un folículo desarrollado sin alcanzar un nivel suficiente como para inducir su luteinización. Una vez este folículo entra en remisión, se inicia un sangrado por deprivación de estrógenos que será abundante por el carácter del endometrio que oscila entre la proliferación exagerada o la hiperplasia glándulo-quística, como consecuencia del estímulo estrogénico mantenido.

Planteamiento terapéutico

Para reducir la complejidad de la situación, contemplaremos tan sólo el tratamiento de la hemorragia disfuncional, prescindiendo de la importancia de la patología orgánica que pueda darse como acompañante. Aplicando criterios racionales, el primer tratamiento para las alteraciones disfuncionales de la perimenopausia debería ser la administración cíclica de gestágenos. Con ello, compensaríamos el déficit de progesterona que se produce en los casos de insuficiencia luteínica o ciclos anovulatorios, compensaríamos el efecto estrogénico, evitaríamos la hiperplasia y daríamos carácter cíclico y previsible al sangrado. Sin embargo, esta

estrategia resulta, en la práctica, poco eficaz. Esto ocurre por la gran variabilidad de la impregnación estrogénica que puede hacer que en algunos ciclos no se produzca pérdida por deprivación al interrumpir el gestágeno y en otros casos la pérdida aparezca, por el contrario, antes de lo previsto. A pesar de ello, ésta continúa siendo la forma más frecuente de tratar las pérdidas perimenopáusicas. Sin embargo, cada día prevalecen nuevas formas, más efectivas, de tratar estas situaciones[7].

A efectos prácticos, distinguiremos el tratamiento de las meno-metrorragias de aparición aguda y abundancia y duración importantes, y la irregularidad menstrual crónica de la perimenopausia. En el primer caso, la paciente consulta habitualmente de urgencia después de un periodo irregular de pérdidas, que en los últimos días han aumentado en cantidad. No es raro que ésta no sea la primera ocasión en la que se presenten pérdidas anómalas y por tanto se haya partido de una situación de anemia ferropénica de importancia variable. Debemos sospechar que en la mayoría de los casos se trata de una metropatía hemorrágica como la que antes hemos descrito. El objetivo es interrumpir cuanto antes la pérdida y evitar su recidiva. Para ello administramos una combinación estrogestagénica (puede ser un anticonceptivo hormonal oral de baja dosis) cada ocho horas. Con ello intentamos bloquear la secreción hipofisaria de gonadotropinas y evitar que el folículo siga segregando estrógenos. Al mismo tiempo, el tratamiento con estrógenos y gestágenos transforma el endometrio favoreciendo los mecanismos de regeneración. Este tratamiento se mantiene durante al menos siete días, durante los cuales la pérdida debe cesar por completo. Al interrumpir el tratamiento aparece una pérdida por deprivación de estrógenos y progesterona que será también abundante pero limitada en el tiempo. Para evitar la recidiva debemos tratar también los ciclos sucesivos. Ya hemos dicho que la administración periódica de gestágenos (de 12 a 14 días cada ciclo) no siempre resulta efectiva. Para asegurar una adecuada impregnación estrogénica es más razonable la administración de un preparado cíclico continuo. Su inconveniente es que no frena la secreción hipofisaria y no existe la garantía de que pueda compensar adecuadamente la secreción ovárica espontánea. Por esta razón, siempre que no existan contraindicaciones, lo más adecuado es administrar el mismo preparado anticonceptivo, pero a las dosis convencionales, durante dos o tres ciclos[8]. Asociado al tratamiento hormonal, es aconsejable un tratamiento de soporte con hierro.

En caso de coexistencia de una miomatosis uterina, y especialmente si se añade una anemia ferropénica severa, puede contemplarse la administración de un análogo de la GnRH *de depósito*, que se repetirá en los siguientes tres meses. De esta forma se evitará la recidiva de la hemorragia, se facilitará la resolución de la anemia y, de ser necesaria la cirugía, la situación preoperatoria será más favorable.

En la decisión de tratar las alteraciones menstruales crónicas intervienen varios factores: la edad de la paciente, su tolerancia del problema, la repercusión en su estado hematológico y en su calidad de vida y la concomitancia de patología orgánica.

Cuando las circunstancias locales no hacen necesario el tratamiento

quirúrgico y la paciente requiere una solución para su problema debemos plantear las opciones antes mencionadas: la terapia secuencial o la anticoncepción hormonal oral de baja dosis. Las ventajas e inconvenientes de estos tratamientos se discuten en otros capítulos. Próximamente se dispondrá de la posibilidad de tratamientos locales con gestágenos, liberados a partir de un dispositivo intrauterino [9]. Por otra parte, no debe olvidarse la posibilidad de que las pérdidas irregulares coexistan con patología endometrial premaligna o maligna, por lo que el endometrio deberá explorarse adecuadamente.

Decisiones terapéuticas

La perimenopausia es un periodo de incertidumbre. En el momento de la decisión clínica no disponemos de información sobre cuál va a ser su duración ni evolución. A nivel individual puede acumular un número muy elevado de variables que no se limitan a la semiología menstrual. En el proceso de asesoría a la mujer que se encuentra en este periodo debemos tener en cuenta toda una serie de factores. A riesgo de olvidar alguno debemos recordar:

- La situación anticonceptiva y la percepción de la paciente sobre su riesgo de quedar gestante.
- La edad y los indicadores sobre la proximidad del establecimiento de la amenorrea menopáusica.
- La sintomatología clínica sistémica (sofocaciones, insomnio, etc.).
- La gravedad de la alteración menstrual y la repercusión sobre el estado de salud (anemia ferropénica).
- La concomitancia de patología quirúrgica, su abordabilidad y su interferencia con el tratamiento médico, etc.

En este contexto, deberemos administrar de forma razonable los recursos diagnósticos y terapéuticos que antes hemos mencionado para lograr la máxima satisfacción de la paciente y su tránsito seguro hasta el hipoestrogenismo postmenopáusico.

Frases clave:

- **La hemorragia uterina disfuncional es la patología «típica» de la perimenopausia.**
- **En la perimenopausia, el crecimiento normal del folículo depende de su propia calidad.**
- **El empleo de anticonceptivos hormonales orales en el manejo clínico de la hemorragia uterina disfuncional durante la perimenopausia, parece ser actualmente el tratamiento más adecuado.**
- **El objetivo es interrumpir cuanto antes el sangrado irregular y evitar su recidiva.**
- **Debe descartarse siempre la posibilidad de patología orgánica concomitante.**

Bibliografía

1. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climateric* 1999; 2:284-286.
2. Hallberg L. Hogdahl AM, Nilson I, et al. Menstrual blood loss- A population study. *Acta Obst Gynaec Scand* 1966; 450:320-351.
3. Cole S, Billewicz W, Thomson A. Sources in variation of menstrual blood loss. *J Obstet Gynaecol Brit Comm* 1971;78:933-939.
4. Shearman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:629
5. Treolar AE, Boynton RE, Borghild GB, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle during reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12:77
6. Vanrell JA. Hemorragias uterinas disfuncionales. En: *Fertilidad y esterilidad humanas. II. Endocrinología ginecológica y anticoncepción.* Masson. Barcelona, 2000.16:243
7. Smith SK. Dysfunctional uterine bleeding. *Ballieres clinical Obstetrics and Gynaecology* 1999; 13:2
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Dysfunctional Uterine Bleeding. En: *Clinical Gynaecological Endocrinology and Infertility, Sixth ed.* Williams and Wilkins. Baltimore, 1999.
9. Crosignani PG, Vercellini P, Moscón P, Oldani S, Cortesi I, de Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90:257-263.

Control endometrial: Control ecográfico. Estudio histeroscópico

C. Ribes Rubira
M. Ribes Redondo

Control ecográfico:
C. Ribes Rubira
M. Ribes Redondo

Estudio histeroscópico:
R. Labastida Nicolau

Uno de los temas más discutidos en la clínica ginecológica actual es la eficacia del cribado endometrial a partir de los cuarenta años y aún mayor es la controversia que surge ante la elección del método más útil para realizar este control.

La perimenopausia es una etapa crucial en cuanto a la evolución de la patología endometrial. La anovulación y el hiperestrogenismo son característicos de este período y un factor de riesgo conocido para el cáncer de endometrio. Además, en esta época de cambios y alteraciones menstruales, muchas veces infravaloradas, existe una mayor prevalencia de enfermedades como la diabetes y la obesidad, que han demostrado su participación en la etiopatogenia de la neoplasia endometrial. El abordaje de los trastornos menstruales durante la perimenopausia puede tener un papel en la prevención del cáncer de endometrio al actuar sobre un posible factor de riesgo, el hormonal, de igual manera que la prevención y el tratamiento de las enfermedades mencionadas.

La presencia de cualquier sangrado anormal ha de ser considerada de la misma manera en la perimenopausia que en cualquier otra etapa de la vida de la mujer.

Control endometrial

El cáncer de endometrio

En España, el cáncer de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital femenino y ocupa la cuarta posición tanto en incidencia como en mortalidad por cáncer en la mujer[1, 2]. La tasa de incidencia es de 10,3 a 20,2 por cada 100.000 mujeres (registros poblacionales de cáncer españoles, período 1986-1987) y muestra una tendencia estable. Afecta sobre todo a mujeres postmenopáusicas con un pico a los 58-60 años, aunque un 5% puede presentarse por debajo de los cuarenta. La probabilidad de que una mujer española desarrolle un cáncer de endometrio en su vida antes de los 75 años es de 1 a 1,6%[1,2]. La mortalidad es relativamente baja, representa un 30% de los casos diagnosticados [3].

El factor etiopatogénico más importante es la estimulación endometrial por estrógenos sin una suficiente oposición gestagénica (Tabla 1). Es por tanto lógico que se asocie al tratamiento hormonal sustitutivo sin gestágenos, a tumores ováricos productores de estrógenos, a la menopausia tardía y a situaciones de anovulación crónica como son el síndrome del ovario poliquístico, y la hemorragia uterina disfuncional de la perimenopausia[3, 4]. Clásicamente se ha asociado con la tríada hipertensión, *diabetes mellitus* y obesidad. La asociación con la obesidad y la dieta rica en grasas es clara y explicada por el aumento de la conversión periférica de andrógenos suprarrenales a estrógenos. La diabetes en ausencia de obesidad aumenta ligeramente el riesgo relativo de aparición de la enfermedad. En cambio, la hipertensión no ha demostrado ser un factor de riesgo independiente. El tratamiento con tamoxifeno durante más de dos años también se asocia a un aumento de riesgo de adenocarcinoma endometrial[3]. Otros factores de riesgo son la radioterapia y el substrato genético: en un 18-28% de los casos existe una historia familiar de primer grado[3] y las portadoras del gen de la HNPCC (cáncer colo-

Estimulación estrogénica excesiva:
- Estrógenos exógenos sin oposición
- Anovulación: SOP, alteraciones de la perimenopausia
- Menopausia tardía, menarquia precoz, nuliparidad
- Obesidad y dieta rica en grasas

Diabetes mellitus

Tratamiento con tamoxifeno

Radioterapia

Antecedentes de cáncer de colon, endometrio y mama

Tabla 1. Factores de riesgo para el adenocarcinoma endometrial.

rrectal hereditario no polipoideo) parecen tener un mayor riesgo de carcinoma[4].

El síntoma principal del cáncer de endometrio es el sangrado uterino anormal[1,2], entendiendo como tal el sangrado excesivo en frecuencia (intervalo menor de 21 días), duración (mayor de 10 días) o cantidad (más de 100 ml). En una mujer postmenopáusica cualquier sangrado es patológico excepto en el caso de que siga una terapia hormonal sutitutiva combinada cíclica.

Cribado del cáncer de endometrio

Teniendo en cuenta que el riesgo de anormalidad endometrial en mujeres postmenopáusicas asintomáticas sometidas a exámenes de detección es de 0,5% a 3,5%[5,6] y la mortalidad del cáncer de endometrio es de un 30%[3], probar la eficacia de un método de "screening" de malignidad endometrial es una tarea bastante difícil. De hecho, ningún cribado endometrial ha logrado reducir la mortalidad por cáncer de endometrio (el "nivel de evidencia" del "*screening* histológico" y la ecografía vaginal es de 5)[4,7], ni siquiera en mujeres consideradas de riesgo[4].

Otro tema es, sin embargo, la actitud clínica del profesional ante un sangrado anormal (Tabla 2). En este caso es obligado explorar la cavidad uterina para determinar su etiología. El riesgo de cáncer en una mujer que presente un sangrado anómalo a los 50 años es del 9%, aumentando al 60% a los 80 años[1,2].

Histología endometrial	Postmenopausia asintomática (sin sangrado)	Postmenopausia sintomática (con sangrado)
Benignidad-atrofia	90%	60%
Hiperplasia-pólipos	3-5%	20-25%
Cáncer endometrial	-2%	5-11,5%

Tabla 2. Patología endometrial en la postmenopausia. Tomado de Bajo Arenas[5]

Estudio endometrial

Los procedimientos de que disponemos para evaluar una mujer perimenopáusica con un sangrado anormal son (Tabla 3):

- La ecografía transvaginal, asociada o no al Doppler color y la sonohisterografía.
- El estudio histológico ambulatorio a ciegas: la citología endometrial y el aspirado o la biopsia endometrial.
- El estudio histológico dirigido con estudio visual de la cavidad: la histeroscopia diagnóstica.
- El legrado-biopsia fraccionado.

- **Ecografía transvaginal asociada o no al doppler color y la sonohisterografía.**
- **Citología endometrial o biopsia endometrial ambulatoria.**
- **Histeroscopia con biopsia dirigida de endometrio.**
- **Legrado biopsia fraccionado.**

Tabla 3. Procedimientos empleados para el control endometrial.

Ecografía transvaginal

Se trata de un método no invasivo y muy bien tolerado por la paciente. Cuando se establece un límite de corte de 5 mm, la sensibilidad puede llegar a ser de un 96% y su especificidad de un 81 a un 86%[5]. Si se establece un corte de 4 mm, la sensibilidad se incrementaría considerablemente a expensas de una reducción en la especificidad. Ambos valores aumentan aún más al asociar el doppler color, técnica que valora las estructuras vasculares, y la sonohisterografía que mejora la imagen al distender con líquido la cavidad uterina.

La citología intrauterina y el aspirado endometrial

Ambas son técnicas invasivas, en ocasiones dolorosas y limitadas por la posibilidad de encontrarnos con estenosis cervicales[5]. La citología tiene una sensibilidad aproximada del 87% y una especificidad del 93%[5,8]. Para su interpretación se requiere una gran experiencia citológica. La biopsia endometrial tiene una sensibilidad del 85-90%[3] y una especificidad del 95%[10].

La histeroscopia

Es un método invasivo que facilita la visión directa de la cavidad endometrial en su totalidad y por lo tanto permite la realización de una biopsia dirigida del endometrio. Su sensibilidad varía entre un 91 y un 96,4% y su especificidad de un 92,7% a un 99%.

Legrado biopsia

El legrado es también una prueba invasiva, con un alto coste económico, y no carente de morbilidad. Presenta tasas de especímenes correctos para el diagnóstico de 77-94% y tasa de falsos negativos del 2-15%[5].

A la vista de estos datos cabe concluir que la aproximación ecográfica al diagnóstico es la más inocua y está dotada además de una sensibilidad alta para la detección de la neoplasia endometrial. La histeroscopia es la más específica, ya que permite la biopsia dirigida del endometrio.

Sin embargo, no debemos olvidar que la idoneidad de una técnica diagnóstica determinada depende sobre todo de la facilidad de acceso del ginecólogo a la misma.

Sería muy deseable demostrar que el examen ecográfico transvaginal rutinario puede ser un método de cribado poblacional para la patología endometrial y ovárica, pero en la actualidad no disponemos de estudios que demuestren su eficacia. Nuestra actuación queda restringida al diagnóstico precoz de patología endometrial en pacientes seleccionadas.

Estudio Ecográfico

La ecografía se utiliza cada vez más como un método de despistaje de patología endometrial en mujeres peri y postmenopáusicas tanto si reciben tratamiento hormonal sustitutivo (THS) como si no. El grosor endometrial determinado por ecografía proporciona al clínico una herramienta útil para decidir cuándo biopsiar. El grosor endometrial debe realizarse en la zona más gruesa en un corte longitudinal.

Mientras que en las mujeres que no reciben THS, el grosor endometrial por ecografía transvaginal puede ser un buen método como técnica de despistaje, en las mujeres postmenopáusicas que utilizan THS los resultados de la ecografía no se correlacionan adecuadamente con los resultados de la biopsia endometrial. Cualquier sangrado inesperado en una mujer postmenopáusica debe ser investigado, independientemente de las medidas del grosor endometrial proporcionadas por la ecografía, puesto que pueden detectarse anomalías en pacientes con grosores endometriales de 4 milímetros o incluso menos, tanto si realiza THS como si no, incluso en pacientes sin sangrado[14].

Control Ecográfico

La perimenopausia es un período de disfunción ovárica y grandes cambios en la vida de la mujer, un tránsito hormonal hacia la infertilidad. En esta etapa, como en muchas otras, la ultrasonografía jugará un importante papel en el diagnóstico y seguimiento de la patología ginecológica (Tabla 1).

- Tamaño, estructura y contorno uterino.
- Morfología y espesor endometrial, correspondencia con el estado hormonal de la mujer.
- Tamaño y morfología anexial, relación con el estado hormonal.
- Estado del fondo de saco de Douglas (presencia de líquido, cantidad y morfología del mismo, sospecha de adherencias...).

Tabla 1. Estudio ecográfico rutinario.

Técnicas de estudio ultrasonográfico

La ultrasonografía abdominal

Para realizar una ecografía transabdominal se usan generalmente transductores de 3,5 a 5,0 MHz. Esta baja frecuencia permite una gran profundidad del campo de visión, a expensas de una pérdida de calidad con respecto a las altas frecuencias del transductor transvaginal. Tales características lo hacen imprescindible para obtener una correcta visión de conjunto de la pelvis, así como para la valoración de masas suprapélvicas, que en ocasiones, podrían pasar desapercibidas en una ecografía vaginal.

La ultrasonografía abdominal es también esencial en el estudio ginecológico de mujeres con vagina impenetrable: estenosis, atrofia, himen íntegro, etc.

Como único requisito requiere una correcta repleción vesical para su realización, con el fin de conseguir desplazar el gas intestinal y actuar, gracias a la orina, como una ventana acústica hacia la pelvis (Figuras 1 y 2).

La ultrasonografía vaginal

Aproximar el transductor a los órganos estudiados permite aumentar la frecuencia (6,7-7MHz) sin temor a perder tanto campo de visión. Esto aumenta considerablemente la calidad de la imagen y obvia la replección de la vejiga (Figuras 3 y 4).

Figuras 1 y 2. Ecografía transabdominal.

Figuras 3 y 4. Ecografía transvaginal.

Ecografía tridimensional

La sonda 3D proporciona, en algunos segundos de barrido automático, un volumen de ecos que al tratarse informáticamente extrae todos los planos de corte deseados. Analizando estos datos nos ofrece una visión tridimensional del útero y los anejos. El soporte informático de esta técnica permite, además, la posibilidad de realizar telemedicina a través de internet, algo cada vez más útil en nuestro ámbito superespecializado[15] (Figura 5).

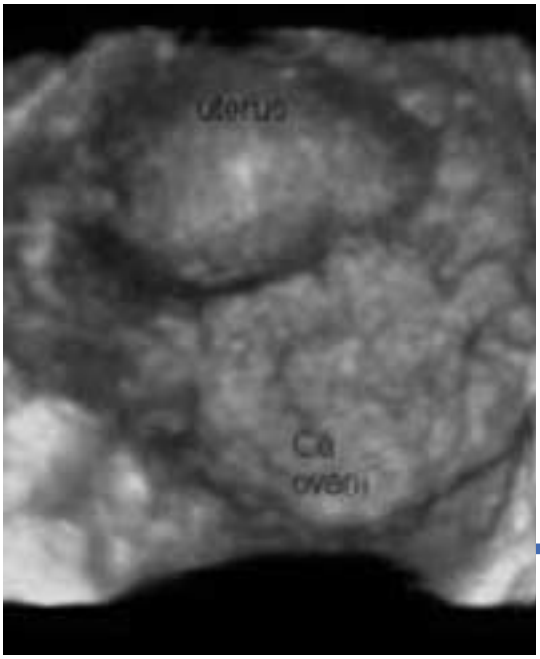


Figura 5. Ecografía tridimensional de una tumoración ovárica.

La asociación del Doppler

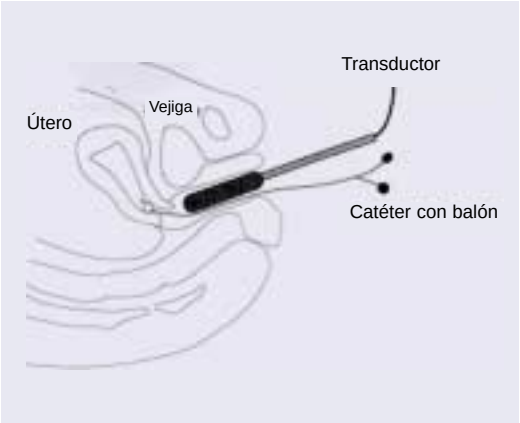
El modo Doppler aporta esencialmente la capacidad de localizar y estudiar la vascularización de los órganos pélvicos. Las características del flujo vascular pueden ser esenciales en la aproximación a la malignidad de un proceso pélvico[16] (Figura 6).

Figura 6. Eco Doppler de la arteria ovárica.

La histerosalpingosonografía

La distensión de la cavidad uterina mediante medios líquidos tales como el suero salino, la glicina al 1,5% y los medios con aire y galactosa, concede una visión mucho más nítida de la cavidad, tanto con ecografía bidimensional como con la tridimensional (Figuras 7 y 8).

El empleo del Doppler color transvaginal con contrastes adecuados permite también la visión de las trompas[17, 18].



Figuras 7 y 8. Sonohisterosalpingografía.

Utilidades de la ecografía ginecológica en la perimenopausia

Estudio endometrial

El cribado ecográfico rutinario no ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de endometrio, ni siquiera en mujeres de riesgo. Pero la gran frecuencia de alteraciones menstruales características de la disfunción ovárica en la perimenopausia propicia la necesidad de un estudio endometrial en muchas ocasiones (Tabla 2).

1. El espesor ecográfico del endometrio se medirá mediante sonda transvaginal y en el plano sagital del útero.
2. El halo hipoecoico que rodea a los ecos de la cavidad endometrial, es parte del miometrio circundante, por lo que debe ser excluido en la medición.
3. La imagen endometrial debe ser visible en toda la cavidad, de lo contrario no se debe descartar la necesidad de biopsia.
4. Lo mismo ocurre ante la presencia de miomas submucosos mayores de 3 cm, que pueden aplanar la cavidad y ofrecer un falso negativo.
5. El fluido endocavitario no es un signo de alarma de carcinoma de endometrio. El espesor endometrial será la suma de las dos láminas endometriales.

Tabla 2. Correcta medida ecográfica del endometrio.

Figura 9. Endometrio normal.

Figura 10. Hiperplasia endometrial.

Figura 11. Pólipo endometrial. Histerosalpingosonografía.

Tanto la morfología como el espesor ultrasonográfico del endometrio tienen una buena correlación con el estado hormonal de la mujer estudiada y los hallazgos histológicos posteriores (Figuras 9 y 10). La sonohisterosalpingografía y el modo Doppler aumentan la sensibilidad y la especificidad de la ecografía transvaginal simple, en el diagnóstico de patología endometrial en la perimenopausia, y aún más en la postmenopausia[19, 20] (Figura 11).

Estudio anexial

La patología tumoral del ovario es tan frecuente como compleja. Las lesiones más habituales son de tipo funcional aunque pueden comportar una sintomatología aguda y aparatosa que induzca a discutir su tratamiento quirúrgico. Por el contrario, los tumores ováricos malignos, los más letales de la ginecología, suelen ser silenciosos hasta un estadio muy evolucionado. El papel esencial de la ecografía es evitar una intervención inútil por una alteración funcional no complicada y detectar lo más precozmente posible una alteración maligna. Además interviene en la decisión del tipo de cirugía y el seguimiento de la lesión.

La baja prevalencia del cáncer de ovario impide que ningún método de cribado aislado sea eficaz. En el momento actual la única detección precoz de un tumor ovárico es mediante la ecografía, técnica

que además juega un gran papel en la aproximación a la malignidad de cualquier proceso, asociada al modo doppler[21, 22] (Tablas 3-5) (Figuras 12-14).

Límite EE	S	E	VPP	VPN	FN	FP
<4 mm	100	71	63,23	100	0	19,3
<5 mm	99	86,5	78,5	99,4	0,3	9
<6 mm	98	91,5	85,2	98,9	0,6	5,6

Tabla 3. Límite del espesor endometrial para las lesiones neoplásicas y preneoplásicas. Tomado de Folgueira Valle[4].

- **Pólipo:** Engrosamiento endometrial focal de tamaño y forma variable, bien definido, hiperecoico o con espacios quísticos, que deforma o desplaza la línea endometrial de la cavidad uterina, estando rodeado por una área simétrica de ecos con baja amplitud.
- **Hiperplasia:** Engrosamiento endometrial difuso hiperecóico que ocupa la totalidad de la cavidad uterina, conservándose intacta la separación endometrio-miometrio. Usualmente dibuja los cuernos uterinos afilándose hasta el itsmo.
- **Carcinoma:** Area endometrial altamente reflectiva, engrosada, irregular y heterogénea, con pérdida del área simétrica circundante de ecos con baja intensidad. (Disminución de la resistencias de la arteria uterina y neovascularización en el endometrio).

Tabla 4. Patrones ecográficos endometriales más comunes en la postmenopausia.

- Gran tamaño.
- Areas ecorrefringentes e irregulares.
- Tabiques gruesos (>3 mm), con excrecencias.
- Pared interna irregular.
- Límites imprecisos.
- Ascitis.
- Estudio Doppler patológico de la arteria ovárica y de los vasos intra y peritumorales (IR<0,4).

Tabla 5. Signos ecográficos clásicos de las tumoraciones ováricas malignas.

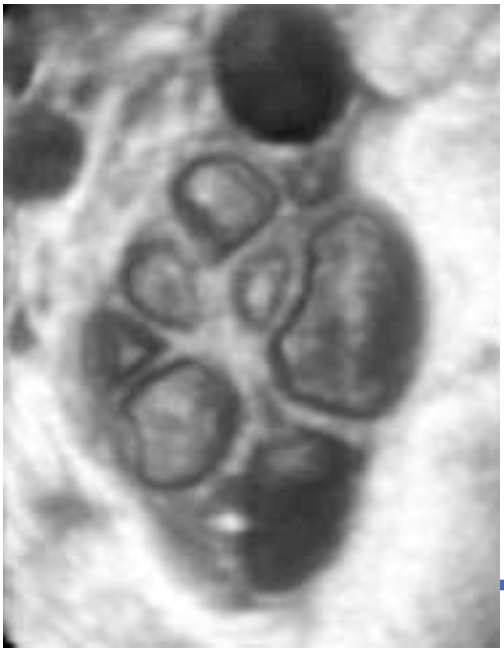
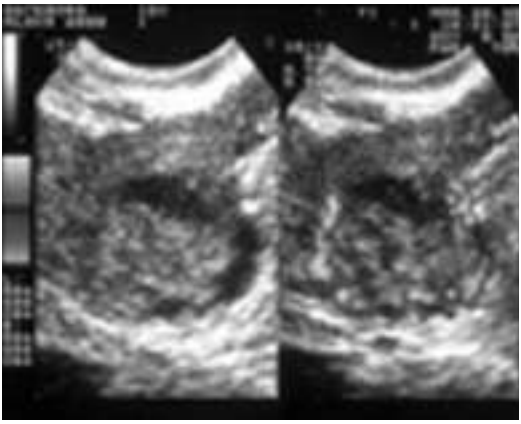


Figura 12. Ovario poliquístico. Eco 3D.

Estudio del cuerpo uterino

Miomas: La ecografía pélvica es esencial para el diagnóstico, localización, clasificación y seguimiento de los miomas uterinos, así como para una correcta elección de la técnica quirúrgica. El estudio Doppler puede aportar nuevos datos de cara al pronóstico en la respuesta al tratamiento médico y la malignidad o no del proceso[23].

Endometriosis y adenomiosis: La ecografía transvaginal tiene una buena sensibilidad para el diagnóstico de endometriosis y adenomio-



Figuras 13 y 14. Carcinoma ovárico.

sis[10,11] y es útil como técnica de seguimiento tras el tratamiento. La asociación del modo Doppler puede aumentar considerablemente su especificidad al identificar las imágenes puramente vasculares.

Otras

Existen otras muchas utilidades de la ecografía en la perimenopausia: el control contraceptivo en el caso del dispositivo intrauterino, el estudio de las trompas, del cérvix, del árbol vascular y los ligamentos uterinos...

Lamentablemente, y como ya hemos comentado, no se ha demostrado que ningún método de cribado sea eficaz en la disminución de la mortalidad por carcinoma endometrial ni ovárico en mujeres asintomáticas, ni tan siquiera en mujeres consideradas de riesgo. Pero no hay duda de que la ecografía transvaginal es un método de diagnóstico de patología pélvica poco invasivo, sencillo, barato, e inocuo. Además se caracteriza por una buena sensibilidad y una más que correcta especificidad, sobre todo si lo asociamos al Doppler y la sonohisterografía.

Estudio histeroscópico

El inicio de la menopausia se acompaña de una maduración folicular irregular, excesivamente rápida o lenta, que se traduce en una secreción errática de estrógenos. Por otra parte, la frecuente ausencia de ovulación es causa de una significativa reducción de progesterona[24]. Al mismo tiempo, la teca ovárica estimulada por las gonadotropinas, mantiene la producción de andrógenos[25] que, junto a los procedentes de las suprarrenales, pueden ser aromatizados en los tejidos periféricos a estrona que es también capaz de estimular el endometrio. Este funcionamiento folicular irregular se traduce básicamente en:

a) Niveles sanguíneos de estrógenos muy irregulares.
b) Disminución de la progesterona.
c) Descenso global progresivo del nivel medio de estradiol.
d) Aumento de los niveles de estrona.

En este marco hormonal, la variabilidad del funcionalismo endometrial es máxima, dependiendo fundamentalmente del tipo de irregularidad que predomine y del tiempo de duración de la misma. Al no ser ni uno ni otro parámetros estables, puede apreciarse diversidad incluso entre ciclos. Consecuentemente, desde el punto de vista histeroscópico, el aspecto endometrial también está directamente relacionado con la actividad hormonal del ciclo estudiado, y significativamente condicionado por la historia menstrual de la paciente, que determina el substrato morfológico y funcional sobre el que van a incidir las irregularidades hormonales que se producen en este período.

Al inicio del proceso, el endometrio suele ser hipertrófico, frecuentemente pseudopolipoide más compacto que el secretor normal. Son frecuentes las anomalías madurativas del endometrio. En estos periodos, la aparición de hiperplasias endometriales es más frecuente que en ningún otro momento, siendo tanto más diagnosticables por histeroscopia cuanto mayor sea la hipertrofia endometrial, por la abundancia de signos indirectos superficiales (Figura 1).

A medida que se acentúa el descenso global de estrógenos, el endometrio se adelgaza, pierde su aspecto polipoide y se acentúa el trastorno madurativo glandular, apreciándose glándulas nunca típicamente secretoras, sobre un endometrio con tendencia al enrojecimiento en sus porciones más delgadas.

Cuando desaparecen los niveles de estradiol, el endometrio se convierte prácticamente en una fina lámina, observándose tan sólo un punteado glandular relativamente espaciado en y entre placas congestivo-hemorrágicas de diversa magnitud. Esta es también la imagen característica del endometrio bajo tratamiento hormonal sustitutivo (THS) (Figura 2).

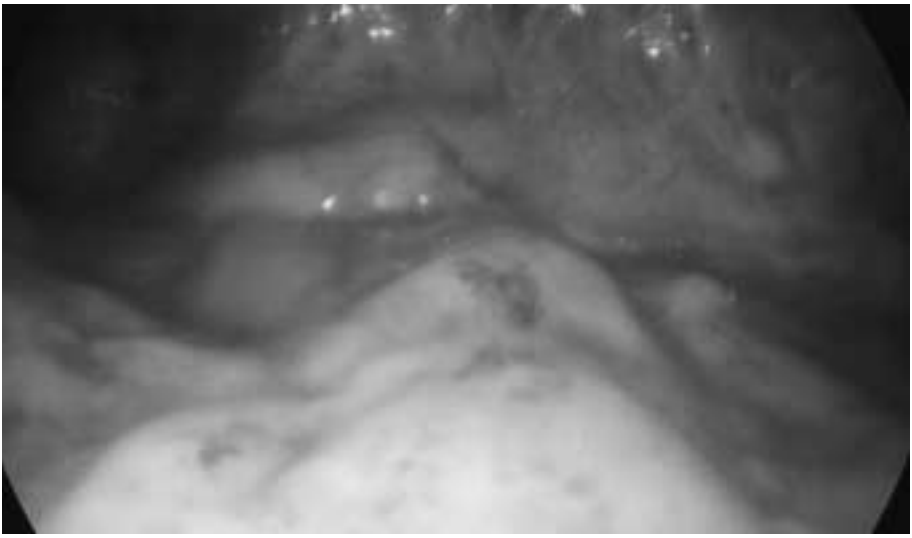


Figura 1. Endometrio compacto, pseudopolipoide, hipertrófico.

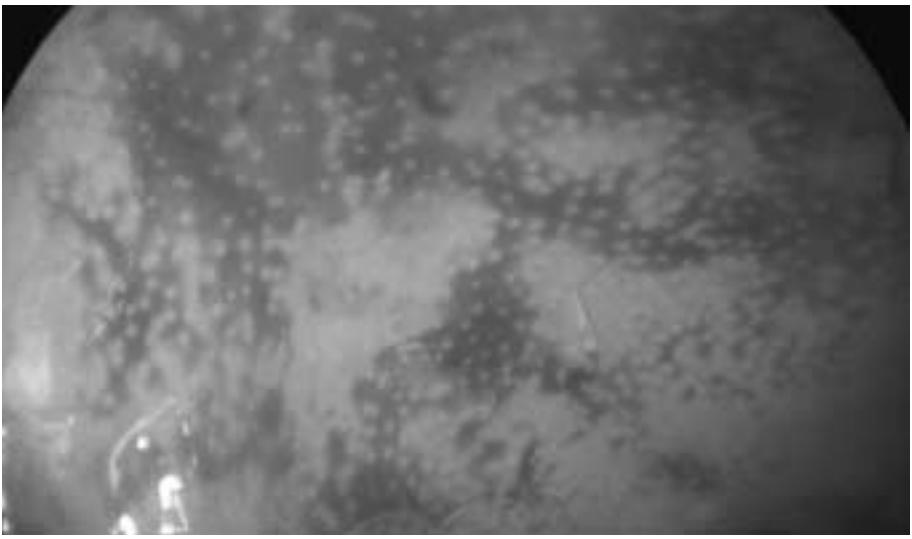


Figura 2. Punteado glandular espaciado sobre placas congestivohemorrágicas del endometrio intensamente hipotrófico.

Con el paso del tiempo, la cavidad uterina se muestra lisa, brillante, sin punteado glandular y con pequeños quistes de distribución irregular y escasa cuantía[26] (Figura 3).

Las irregularidades hormonales antes mencionadas convierten la perimenopausia en un período especialmente metropático, por lo que desde el punto de vista clínico, resulta de gran interés disponer de una técnica capaz de seleccionar entre las anomalías hemorrágicas y ecográ-

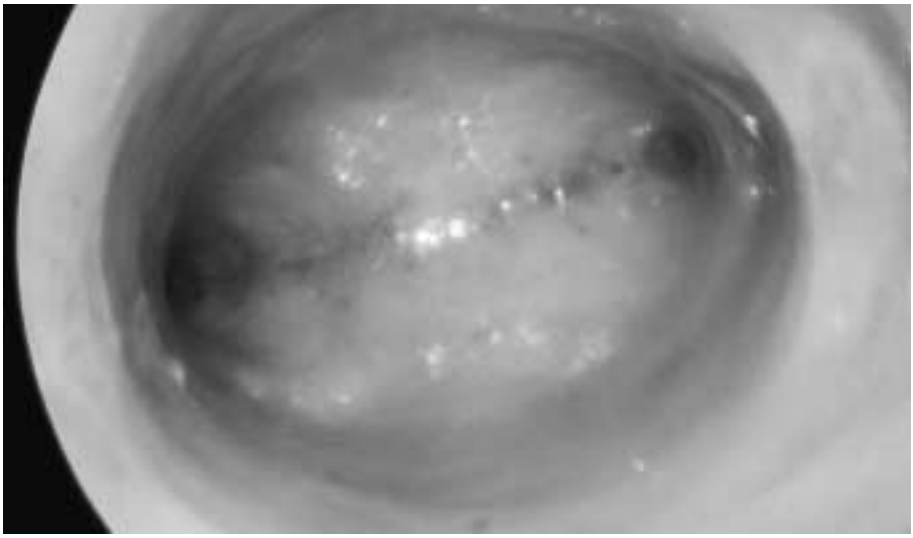


Figura 3. Atrofia endometrial persistente.

ficas frecuentes en este periodo, qué pacientes precisarán tratamiento y el tipo más adecuado para la patología que presenten. Ésta es sin duda, hoy en día, la histeroscopia acompañada de una biopsia endometrial.

Analizando los resultados de 3.009 histeroscopias en pacientes mayores de 45 años, excluyendo las que estaban ya en menopausia (Tabla 1), se observa que en el 33,9% de los casos el histerescopista no practica la biopsia endometrial por considerar normal y sincrónico el endometrio. En el 73,3% de los 1.990 casos en los que se practicó la biopsia el resultado histopatológico fue normal, correspondiente con la fase del ciclo. Contrariamente, en el 10,5% de los casos el estudio histológico reveló hiperplasias endometriales de las que el 5,7% presentaban atipias, y en el 1,1% se evidenció un cáncer de endometrio. Llama también la atención la existencia de un 11,1% de hipo o atrofias endometriales (5,8% y 5,2%, respectivamente). Las alteraciones de la maduración del endometrio supu-

Anatomía Patológica	Nº	%
Sin biopsia	1.019	33.9
Normal	1.459	73.3
Hiperplasia	209	10.5
Hipoplasia	117	5.8
Atrofia	104	5.2
Maduración irregular	78	3.9
Cáncer	23	1.1

Tabla 1. Resultado histopatológico de 3.009 pacientes perimenopáusicas.

sieron el 3,9% de los estudios endometriales. Puede concluirse pues, que escasamente un 12% de las pacientes perimenopáusicas tienen patología endometrial de consideración. Por otra parte, en el 21,1% de estas pacientes se detectó mediante histeroscopia la existencia de pólipos endometriales, constituyendo por tanto la patología más frecuente de este período.

Al establecer comparaciones entre los hallazgos histológicos y las exploraciones clínicas surgen ciertas discrepancias que convienen tener en cuenta en el momento del diagnóstico. Por ejemplo, el 34,6% de estas pacientes presentaban hemorragias uterinas anormales (HUA) y el 39,6% alteraciones ecográficas del endometrio, contrastando con el alto porcentaje de normalidad endometrial, sólo explicable en parte por la alta tasa de pólipos endometriales. Por otra parte, la exploración histeroscópica previa a la biopsia, reveló la existencia en el 31,4% de los casos de un endometrio hipertrófico y por tanto previsiblemente anómalo por ecografía. No obstante, tan sólo el 12,8% de los mismos mostraron anomalías histológicas. Contrariamente, el 30,1% de los endometrios aparecían hipotróficos desde el punto de vista histeroscópico y el 7,4% de ellos tenían aspecto atrófico. En estos casos tan sólo el 5,4% y el 4,7% respectivamente, tuvieron anomalías de alguna significación.

Analizando la correlación del estudio ecográfico con la histología del endometrio, se comprueba que, en los casos en que el estudio ecográfico endometrial fue normal, aparecían un 4,5% de hiperplasias y un 0,5% de carcinomas. Cuando el diagnóstico ecográfico fue patológico con respecto a la patología endometrial, el porcentaje de hiperplasias fue del 7,5% y el de carcinomas del 0,6%.

En conclusión, debe destacarse la significativa presencia de anomalías clínicas del tipo HUA (34,6%) o de alteraciones ecográficas del endometrio (39,6%) de este período de la vida menstrual, contrastando con el escaso número de anomalías endometriales significativamente precancerosas o cancerosas (1,7%). La evidente repercusión clínica de estos hallazgos es poner de manifiesto la inutilidad de emplear técnicas agresivas de diagnóstico o tratamiento en este tipo de pacientes.

Por otra parte, la patología más frecuente son los pólipos (21,1%) que precisan la confirmación visual de su existencia y la realización del diagnóstico diferencial con otras patologías. Finalmente, la existencia de un 11,2% de miomas submucosos hace también recomendable la valoración visual para decidir la conducta terapéutica más adecuada (Tabla 2). Por tanto, consideramos que la práctica de una histeroscopia en pacientes perimenopáusicas seleccionadas, aporta de forma inmediata información clínica de utilidad para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento,

	Nº	%
Pólipos	606	21,1
Miomas	340	11,2

Tabla 2. Otra patología intracavitaria. N = 3.009.

evita biopsias inútiles, facilita aquéllas que son necesarias y confiere la tranquilidad precisa para proceder a la corrección de las anomalías sin sombras o dudas en el diagnóstico.

Frases clave:

- **Ningún método de cribado endometrial destinado a la población general ha demostrado aún ser eficaz en la disminución de la mortalidad por cáncer de endometrio.**
- **Ante un sangrado uterino anormal es indispensable un estudio diagnóstico.**
- **La perimenopausia es una etapa crucial en cuanto a la evolución de la patología endometrial. El abordaje de los trastornos menstruales y la actuación sobre otros factores de riesgo establecidos podría tener un papel en la prevención del cáncer de endometrio.**
- **Cualquier sangrado inesperado en una mujer posmenopáusica debe ser investigado independientemente de las medidas del grosor endometrial proporcionadas por la ecografía.**

Bibliografía

1. González Enríquez J, Alonso Gordo JM, Gálvez Ibáñez M. "Cáncer de endometrio. *Curso a distancia de prevención en Atención Primaria*. 1999 Vol 3 p 235-238.
2. Prevención del cáncer de endometrio. Grupo de expertos del PAPPS. http://www.papps.org/prevencion/cancer/p110.htm
3. García Enguita P. Cáncer endometrial. Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Obispo Polanco. http://www.opolanco.es/Apat/Boletin2/Caendome.htlm
4. CancerNet: Screening for endometrial cancer http://cancernet.nci.nih.gov/cgi-bin/srchcgi.exe?TYPE=search&ZUI=280_02767H&DBID=pdq&SFMT=pdq_statement/1/0/0
5. Bajo J, Garrido AB. La ecografía como método de selección para el diagnóstico de la patología endometrial en la menopausia *"Avances en la atención integral al climaterio"* (Cursos y ponencias del V Congreso Nacional de la AEEM), 1998; p. 171-177
6. Osmers RC, Kuhn W. Endometrial cancer screening. Curr Opin Obstet 1994; 6:75-9
7. Diagnostico precoz del cáncer genital femenino. Protocolo n.° 85 de los Protocolos Asistenciales y de Procedimientos de la S.E.G.O.

8. Citología en oncología ginecológica. Protocolo n° 29 del tomo tercero de los Protocolos Asistenciales y de Procedimientos de la S.E.G.O.
9. Histeroscopia en oncología ginecológica. Protocolo n° 34 del tomo tercero de los Protocolos Asistenciales y de Procedimientos de la S.E.G.O.
10. La toma de muestras endometriales en la paciente con patología disfuncional. Protocolo n° 5 del tomo tercero de los Protocolos Asistenciales y de Procedimientos de la S.E.G.O.
11. Abnormal uterine bleeding in Perimenopausal woman. http://www.menopause.org/aboutm/faq.html#D
12. Menopause guidebook de la North American Menopause Society (NAMS) http://www.menopause.org/mgtiming.htm
13. Adenocarcinoma of the endometrium. An institutional review. http://www.moffitt.usf.edu/ccjournal/v6n4/article4.htm
14. Archer D, Lobo RA, Land H, et al. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6,3:201-208.
15. Bonilla-Musoles F, Blanes J. Ecografía tridimensional. EN: Avances en la atención integral al climaterio. Cursos y ponencias del *V Congreso Nacional de la AEEM*. A. Cano, F. Bonilla-Musoles, M. Tortajada y MD Julià (eds.) Valencia, 1998. P. 179
16. Blumenfeld ML, Turner LP. Ultrasonografía transvaginal en la valoración de la hiperplasia y el cáncer endometriales. Clínicas Obstétricas y Ginegológicas 1996; 3:589-601.
17. Bonilla-Musoles F, Blanes J. Histerosalpingosonografía. EN: Avances en la atención integral al climaterio. Cursos y ponencias del *V Congreso Nacional de la* AEEM. A. Cano, F. Bonilla-Musoles, M. Tortajada y MD Julià (eds.) Valencia, 1998. P. 191
18. Cohen MA, Sauer MV, Keltz M, Lindheim SR. Utilizing routine sonohysterography to detect intrauterine pathology before initiating hormone replacement therapy. *Menopause* 1999;6:68–70. http://www.menopause.org/abstract/6168.htm
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Technical Bulletin: Gynecologic Ultrasonography. Number 215, November 1995.
20. Langer R, Pierce J, O' Hanlan K, Johnson S, et al. Transvaginal ultrasonography at detecting asymptomatic endometrial disease. N Engl J Med 1997; 337:1792-8 "http://php.silverplatter.com/cgi-bin/physiciansdigest.pl?digestfile=abst223.htm" http://php.silverplatter.com/cgi-bin/physiciansdigest.pl?digestfile=abst223.htm
21. Bajo Arenas JM. Ultrasonografía ginecológica. Italfármaco, S.A. 1999.
22. P. Coquel y B. Guérin du Masgenêt. Quistes orgánicos y tumores del ovario. En: Ecografía en la práctica ginecológica Ardaens, Y. Guérin, B. Coquel. Ph p 122-145
23. Martínez Cortes L. y Bajo Arenas JM La ultrasonografía en el mioma uterino. EN: Ultrasonografía en endometriosis y miomas. Bajo Arenas JR Prous editores 1994. P. 27-41
24. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J. Clinical Endocrinol Metabol.*, 42, 629-36, 1976.

25. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, et al. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *T Clin Endocrinol Metabol* 39, 1020-4, 1974.
26. Labastida Nicolau R. Coordinadores: Caracach Tur M, Dexeus Trias de Bes S, Montesinos Carbonell M, Julvé Diaz X, Fábregas Xauradó R. *Tratado y Atlas de Histeroscopias*. Barcelona et al.Salvat Editores SA. 1990.

Papel actual de la histerectomía

J. Pahissa Fábregas

La histerectomía, extirpación total o parcial del útero, tiene sus inicios documentados en el siglo II d.c. en Soranos de Efeso, pero debemos remontarnos al siglo XVI, en el 1507, para encontrar la primera descripción hecha por Giacomo Berengiario de Carpio en Milán; en 1812 Paletta y en 1822 Barden realizan las que son consideradas las primeras histerectomías vaginales de la era moderna: la primera paciente falleció de peritonitis y la segunda presentó una fístula vaginal; Vicent Czerny en 1879, en Heidelberg, sistematiza la técnica.

La vía abdominal se inicia en Manchester con Heath y Clay en 1843-44. Desde entonces la intervención amplió sus indicaciones a las neoplasias malignas, siendo Wertheim en 1989 y Schauta en 1903 los padres de las técnicas modernas[1].

Si nos centramos en las indicaciones por enfermedades no malignas, la histerectomía ha devenido la intervención ginecológica por excelencia para tratar una serie de patologías donde los tratamientos médicos, o no existen o han fracasado: miomas uterinos, metrorragias, algias pelvianas, endometriosis, prolapso genital.

La escasa morbimortalidad actual de la técnica, ha provocado que sea un tratamiento común para resolver muchas situaciones tanto médicas como sociales y que su alarmante aumento provoque una discusión sobre el tema y se revisen sus indicaciones, secuelas y beneficios reales de la misma.

Papel actual de la histerectomía

Las estadísticas americanas muestran que en el periodo de 1988-1990, se practicaron 1,7 millones de histerectomías[2], con una incidencia del 100,5/10.000 entre mujeres de 30-54 años, y se realizaron 540.000 histerectomías por año[3], lo que representa que a 1 de cada 3 mujeres se les practica esta intervención. En un estudio noruego[4] sobre la incidencia e indicaciones de la histerectomía durante el trienio 1988-90 se realizaron 10.167 histerectomías, siendo un 20% de ellas subtotales, con una incidencia de 164 por 100.000. La incidencia es un 50% más alta que la incidencia citada en el período 1977-78, pero más baja que las cifras de la literatura anglosajona.

Dado que las indicaciones médicas de la histerectomía en la premenopausia pueden dejar de serlo en la postmenopausia (miomas) se pueden plantear tratamientos que permitan a la mujer alcanzar la menopausia y con ello evitarse la intervención. Los tratamientos alternativos, ya sean médicos o quirúrgicos, están alcanzando una gran difusión en las dos últimas décadas. El debate actual es la comprobación de sus beneficios reales y demostrar que estas soluciones realmente evitan la histerectomía y no sólo la retrasan.

Las indicaciones de la histerectomía y sus beneficios, así como de los métodos alternativos, son sólo uno de los temas a discusión en la actualidad. La vía de abordaje de la histerectomía y si ésta debe ser total o subtotal (supracervical) forman el otro tema que se está debatiendo. Desde la aparición de la laparoscopia operatoria, la vía de abordaje (vaginal *versus* abdominal) y el tipo de intervención (total *versus* subtotal) se ha convertido en debate en publicaciones y congresos, sin que en la actualidad se dispongan de pruebas científicas claras para apoyar una alternativa u otra.

Indicaciones de la histerectomía

Las indicaciones médicas por patología benigna más frecuentes de la histerectomía son: miomas uterinos, algias pelvianas, metrorragias y prolapso genital. Por otro lado, los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes son: miomas, adenomiosis, endometriosis, quistes benignos y adherencias[2, 3, 5, 6].

Las diferentes tasas de incidencia de la histerectomía por países y por regiones, no viene sólo condicionada por la diferencia de incidencia de las patologías, sino por una serie de factores[7, 8] que se pueden resumir en:

- Edad del ginecólogo (en relación a su época de formación): las pautas diagnósticas y terapéuticas imperantes en la época de formación del ginecólogo y las pautas de su escuela (hospital de formación) es un factor determinante para adoptar una actitud más o menos conservadora en relación a las patologías descritas.

- Género del ginecólogo (hombre o mujer): se ha planteado que la mujer ginecólogo tendría una actitud más conservadora que el varón. Este hecho no se ha comprobado en las encuestas realizadas, y la escuela y el periodo de formación es el factor determinante.
- Signos subjetivos: la clínica que presenta la paciente representa una vivencia diferente para cada persona. La valoración que cada mujer hace de los síntomas en relación a la interferencia con su calidad de vida y sus preocupaciones o miedos sobre la posible malignización de su proceso son circunstancias que influyen de forma determinante en el momento de aceptar una indicación conservadora o no frente a su problemática.
- Información a la paciente objetiva sobre la mejoría a esperar, tratamientos alternativos, complicaciones de la histerectomía y de los tratamientos alternativos: la relación entre el médico y la paciente, el grado de conocimiento de la paciente por parte del ginecólogo y viceversa (si la visita se efectúa a nivel ambulatorio o de hospital de referencia) determina que la información que se transmite sea correctamente evaluada y que la decisión del médico se tome de forma más consensuada, lo que repercutirá en la valoración de la satisfacción de los resultados de la intervención por parte del paciente.
- Haber realizado los diagnósticos diferenciales en relación a su clínica: los síntomas que manifiesta la paciente, tales como algias pelvianas, pueden ser debidos a otros órganos localizados en la misma región (colon, vejiga, columna lumbar, músculos del suelo de la pelvis) y a trastornos psicosomáticos o sexuales; el grado de conocimiento de estas patologías por parte de los diversos especialistas y su insistencia en realizar las pruebas pertinentes, es un factor que hace descender las indicaciones de histerectomía.
- Controles de calidad en el hospital: un estudio reveló que la implantación del registro de tumores y del comité de control de calidad en un hospital hace disminuir en un 24% las indicaciones de histerectomías -principalmente por algias pelvianas (77%)- excepto por adenomiosis, que se incrementó durante los dos años posteriores al estudio, (tendencia que se ha detenido en la actualidad)[9].

Situaciones clínicas que pueden requerir histerectomía

Miomas

Hay una prevalencia alta de miomas. Constituye alrededor del 30-35% de las indicaciones de histerectomía y de un 25-75% de los resultados de las biopsias[2,5].

No existe un tratamiento médico en la actualidad que permita hacer disminuir de forma permanente el tamaño de los miomas y/o detener su crecimiento. El tratamiento con análogos disminuye el tamaño en un 40-60%[10], pero vuelven a crecer. Su utilización quedaría limitada para conseguir el aumento del recuento de hematíes antes de la intervención qui-

rúrgica, disminuir su tamaño para intentar la vía vaginal, en las resectoscopias para preparar el endometrio previo a su realización o la resección de un mioma submucoso, y en la premenopausia a la espera de alcanzar el climaterio. El tratamiento a largo plazo con estrógenos y gestágenos no ha demostrado su eficacia.

El tratamiento quirúrgico conservador con miomectomía presenta una tasa superior de hemorragias intraoperatorias, adherencias y complicaciones postoperatorias, con una tasa de recidivas del 20% cuando hay 4 ó más miomas. Esto delimita la indicación de la misma a situaciones en que la paciente desee conservar su deseo gestacional, miomas en número inferior o igual a tres y, en la actualidad, al deseo expreso de la paciente de conservar el útero tras comprender las consecuencias que de ello se derivan.

La resectoscopia en miomas submucosos tiene un 10% menos de posibilidades de conseguir la eumenorrea que cuando se practica sin la presencia de miomas e hipotecan el resultado de los tratamientos hormonales posteriores para controlar las metrorragias, aunque es una alternativa válida en miomas únicos submucosos.

La histerectomía es el único tratamiento definitivo. Las indicaciones de la histerectomía serían: aumento rápido de volumen, tamaño igual o superior a una gestación de 20 semanas, clínica de compresión o dolor, y metrorragias.

Prolapso uterino

La histerectomía vaginal, está indicada cuando presenta sintomatología y la paciente está molesta. Si no presenta síntomas puede permanecer estable muchos años y no hay parámetros que permitan pronosticar su evolución. La pexia del útero es otra alternativa que además de permitir conservar el útero logra conservar la vagina en toda su anatomía y debe tenerse presente como alternativa en las mujeres jóvenes. En el climaterio representa el 15% de las indicaciones de histerectomía[10]. En la premenopausia la indicación es poco frecuente.

Endometriosis

Representa un 8-20% de las indicaciones de histerectomías y va en aumento[5, 6]. Los tratamientos médicos actuales de la endometriosis permiten en la mayoría de los casos alcanzar la menopausia o completar el deseo genésico. El tratamiento médico es ineficaz frente a tumoraciones mayores de dos centímetros de tamaño, por lo que se requiere tratamiento quirúrgico, preferiblemente la laparoscopia, que así mismo es el único método diagnóstico disponible. Las recidivas de los tratamientos en un periodo de 5 años están alrededor del 20% y después de histerectomía la persistencia del dolor es variable y puede presentarse en un 5-10%, para disminuir esta incidencia debe tratar-

se la endometriosis peritoneal que pueda acompañar a los endometriomas si no se realiza ooforectomía[11].

Sólo ante el fracaso de los tratamientos médicos está indicada la histerectomía con anexectomía para el tratamiento de la endometriosis, teniendo presente de informar sobre la tasa de persistencia de algias y la posibilidad descrita, aunque extraordinariamente rara, de que el tratamiento hormonal sustitutivo pueda hacer reaparecer la clínica.

Adenomiosis

El diagnóstico de certeza es posible sólo en la pieza de histerectomía y de sospecha con la ecografía o resonancia magnética (RNM), sobre todo en fase menstrual. La clínica debe ser cíclica, relacionada con el ciclo menstrual para indicar la intervención. Los tratamientos médicos no han demostrado eficacia. La prevalencia, mediante RNM es muy alta y puede ser asintomática.

El tratamiento es la histerectomía. En el 40% a 75% de las piezas de histerectomía, indicadas por algias, la biopsia revela adenomiosis[5, 6].

Hiperplasia endometrial

La hiperplasia adenomatosa sin atipia tiene una tasa de malignización de un 1% y la compleja con atipias del 20%.

Los tratamientos médicos son eficaces (gestágenos), pero debe seguirse un control estricto. La paciente puede cansarse u obsesionarse con los controles o no admitirlos y entonces está indicada la histerectomía.

La resección endometrial no debe realizarse, pues puede enmascarar su evolución a carcinoma por la dificultad que provoca esta técnica en la evaluación posterior del endometrio.

Dolor pelviano

Es una entidad donde los beneficios de la histerectomía son muy difíciles de objetivar, por la dificultad misma que entraña el diagnostico y las múltiples variables que interviene en los síntomas: físicos, sexuales, ambientales y sociales. El diagnóstico diferencial de las algias pelvianas cuando no se objetiva patología orgánica ginecológica es multidisciplinario.

La satisfacción de la paciente después de una histerectomía por algias pelvianas es de un 87%, con una mejora de los síntomas del 95%. El porcentaje mayor de insatisfacción lo crean las algias a nivel de la cicatriz de laparotomía después del año de la intervención.

La mayor insatisfacción se encuentra en las indicaciones por endometriosis y en los hallazgos en la biopsia de adenomiosis y/o endometriosis[5, 11].

Metrorragias

Las pérdidas hemáticas abundantes durante el periodo menstrual o fuera de él, que requieren tratamiento por su intensidad o por la valoración que hace la paciente de las mismas, las presentan un 20% de las mujeres y deben abordarse como primer paso mediante una biopsia, ecografía y exploración ginecológica para descartar patología orgánica. Una vez descartada la patología orgánica ginecológica y/o sistémica, el primer tratamiento de elección es el médico mediante hormonas, ya sean sistémicas o locales (sistema intrauterino liberador de levonorgestrel[12]) que lleva a un 64% de mujeres a no aceptar la histerectomía; cuando éste ha fracasado, por intolerancia de la paciente o por ineficaz, se plantea el tratamiento quirúrgico, que en la actualidad debe plantearse como conservador una vez se han explicado sus ventajas, consecuencias y sus recidivas. El tratamiento mediante histeroscopia consiste en la ablación o resección del endometrio, lo que conlleva una disminución de la pérdida hemática o una amenorrea. Como efecto secundarios se han encontrado un porcentaje de dismenorrea por hematometra y una disminución de la función ovárica demostrada por una elevación de las gonadotropinas al año de su realización similar a lo que ocurre después de una histerectomía[13]. La incidencia de fracasos de la resección o de la ablación endometrial y su grado de satisfacción comparado con la histerectomía queda reflejado en las Tablas 1, 2 y 3[14-28].

Autor	n	Seguimiento	n-%
Erian	1.866	12 meses	1.735-93%
Scottish	554	12 meses	465-84%
Vilos	800	12 meses	760-95%
Garry	524	15 meses	437-83%
Steffensen	250	24 meses	229-92%

Tabla 1. Resultados de la ablación endometrial. Disminución satisfactoria de la pérdida hemática.[14-28]

Autor	n	Técnica	Seguimiento	% satisfacción
Pinion	105	ER+EA	12 meses	78%
	99	HV		89%
Crosignani	41	ER	2 años	87%
	44	HV		95%
O'Connor	116	ER	3 años	85%
	56	HV		96%

ER: Resección endometrial
EA: Ablación endometrial
HV: Histerectomía vaginal.

Tabla 2. Resultados de la ablación endometrial y la histerectomía. Estudios randomizados - Grado de satisfacción.[14-28]

Autor	n	Seguimiento	EA-Rep.	Hist.
Erian	1.866	12 meses	4,5 %	1,8 %
Pinion	105	12 meses	10 %	16 %
Scottish	554	12 meses	13 %	11 %
Vilos	800	12 meses	4 %	2 %
Garry	524	15 meses	14,3 %	6,8 %
Molloy	1.853	26 meses	6 %	10 %
Steffensen	250	24 meses	3,2 %	5,2 %
Paskowitz	200	2,5 años	4 %	5 %
O'Connor	116	3 años	12 %	10 %

EA-Rep: Ablación endometrial repetida.
Hist: Histerectomía.

Tabla 3. Tratamiento postablación endometrial[14-28].

Técnicas quirúrgicas. Vías de abordaje

- Histerectomía total, supracervical o subtotal.
- Histerectomía abdominal, vaginal, asistida por laparoscopia.

La histerectomía abdominal en sus inicios fue subtotal o supracervical; en 1929 Richardson describió la técnica de la histerectomía total (extirpación del cuello). Se calcula que el 95% de las histerectomías practicadas antes de 1950 fueron subtotales.[1]

Con la aparición de los antibióticos, la tendencia se invirtió y con la indicación de prevención del carcinoma de cuello uterino se inició la era de la histerectomía total.

En la última década se ha abierto una polémica sobre la conveniencia de extirpar un órgano sano (cuello uterino), en el mismo acto operatorio de extirpar el cuerpo uterino, con la intención de prevención de cáncer.

Los partidarios y detractores de conservar o extirpar el cuello se basan en apreciaciones lógicas tales como: menor riesgo quirúrgico (menos lesiones uretrales, vesicales y rectales), menor pérdida hemática, menos disfunciones vesicales y de la esfera sexual, y disminución de los prolapsos de cúpula vaginal. Los estudios disponibles no arrojan luz científica sobre el tema pues no existe el estudio prospectivo, randomizado, con grupos equivalentes que pueda resolver la polémica. Mientras se esperan estos estudios, la polémica es más una tendencia particular subjetiva de cada ginecólogo y una decisión a compartir con la paciente. El tema podría resumirse en que no hay evidencia científica que demuestre que la histerectomía subtotal tenga menos morbilidad quirúrgica que la histerectomía total. La indicación queda centrada en extirpar un órgano sano para evitar tener que controlarlo, la misma polémica que se puede presentar en la extirpación o no de los ovarios en la menopausia.

La elección de la vía de abordaje de la histerectomía ha sufrido cambios con el paso de los años. En un inicio, la vía vaginal fue la única con garantías de una morbi-mortalidad reducida. Con la mejora de las técni-

cas quirúrgicas, asepsia y anestesia, la vía abdominal disminuyó su morbilidad y la tasa se invirtió.

Con la aparición de la laparoscopia parece que algunas indicaciones de histerectomía abdominal podrían reconvertirse en vaginales.

Los estudios realizados muestran que las histologías de los dos vías son muy similares, que el tamaño (peso) de los úteros son iguales y por tanto parece que es más una cuestión de aprendizaje que no de ventajas.

La vía vaginal ha mostrado una menor morbilidad, recuperación postoperatoria más corta, tiempo quirúrgico más corto y menor coste.

Los factores condicionantes de la vía vaginal podrían ser:

- Vagina atrófica, estrecha.
- Útero no móvil
- Tamaño uterino superior a una gestación de 12 semanas.
- Patología de los anejos
- Necesidad de exploración de la cavidad abdominal
- Inexperiencia del ginecólogo.

La tasa de abscesos de cúpula es más elevada en la histerectomía vaginal. El resto de parámetros son favorables a la vía vaginal.

La laparoscopia para asistir a la vía vaginal tiene unos costes parecidos a la vía abdominal si se le suma la estancia hospitalaria más larga de esta última. Su papel no está bien definido y en la actualidad parece restringirse a la posibilidad de que alguna indicación de vía abdominal por patología de los anejos o síndrome adherencial pueda reconvertirse en vía vaginal.

Complicaciones. Secuelas

Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias de la histerectomía varían de forma discreta según la vía y la técnica empleada. Las más frecuentes son las hemorragias intra y postoperatorias y las infecciones. En las primeras, la vía vaginal tiene un pequeño porcentaje superior, las incidencias varían entre el 0,5% a 3%. En las infecciones, la cifras fluctúan entre el 4% y 9%, con una discreta desventaja para la histerectomía vaginal en los hematomas y abscesos de cúpula pero inferior en el global por la presencia de las infecciones de pared abdominal (4% frente 9%)[29].

Las lesiones de los órganos vecinos son poco frecuentes y se publican cifras de 1% a 2% de lesiones vesicales, con un aumento cuando hay antecedentes de cesárea, un 0,25% a 0,4% de lesiones intestinales y un porcentaje similar de lesiones ureterales[29].

La frecuencia de intervenciones mayores como consecuencia de lesiones de órganos por la histerectomía es de un 4%.

La comparación entre las diversas vías es muy difícil de realizar pues debería hacerse comparando un mismo cirujano y una misma indicación para poder sacar conclusiones válidas.

Las secuelas de la histerectomía podrían resumirse en que es una técnica que presenta una alta aceptación por la paciente, con un porcentaje entre el 85-95% de capacidad de resolver los síntomas y con una morbilidad operatoria baja. Las secuelas psicológicas no se presentan

según los estudios actuales en contraposición con los primeros. Los trastornos de la esfera sexual se presentan en un 7% de "*nuovo*". El mayor predictor de la conducta sexual postintervención es la conducta preintervención[30].

La conducta podría resumirse así: la histerectomía es el último recurso; los tratamientos con hormonas en las metrorragias disfuncionales pueden resolver la clínica de forma temporal en un 60-70%, mientras se alcanza la menopausia y el problema se resuelve por sí solo. Si ello no es factible la resectoscopia o la ablación puede mejorar la sintomatología en un 85-95% de los casos, mientras que en un 5-15% de los casos será necesaria la histerectomía.

Cuando la clínica es de algias pelvianas y se ha descartado la patología no ginecológica, en un porcentaje superior al 40% de los casos nos encontraremos frente a una adenomiosis donde el único tratamiento será la histerectomía. El porcentaje de satisfacción y de mejora de los síntomas es de un 87-95%, que mejora si no existe cicatriz de laparotomía[5,31].

En el caso de la endometriosis, deben de agotarse los recursos médicos pues es donde la resolución quirúrgica de los síntomas es más baja, sobre todo si la paciente tiene menos de 30 años[32].

Los miomas submucosos son tributarios de resección por histeroscopia. El resto de miomas sólo deben tratarse si son sintomáticos. No debe practicarse la resección endometrial o la ablación en la patología premaligna (hiperplasias).

La vía de elección será la vaginal, su contraindicación determina el realizar la laparoscopia o la vía abdominal.

La histerectomía subtotal es una técnica que está en periodo de estudio para que demuestre sus ventajas en relación a la histerectomía total.

Frases clave:

- **La relación médico paciente determina la indicación de la histerectomía.**
- **El tratamiento de la adenomiosis sintomática es la histerectomía.**
- **Las algias pelvianas requieren un diagnostico multidisciplinario.**
- **La vía vaginal tiene menos secuelas que la abdominal.**
- **Las lesiones premalignas no son tributarias de la resectoscopia.**

Bibliografía

1. O'Dowd MJ, Phillips EE. *Historia de la Ginecología y Obstetricia*. Ed. Parthenon Publishing Grup, Lancaster, England, 1994.
2. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstet Gynecol* 1994; 83:549-555.
3. Scialli AR. Alternatives to hysterectomy for benign conditions. *Int J Fertil Womens Med* 1998,43:186-189.
4. Backe B, Lilleeng S. Hysterectomy in Norway. Quality of data and clinical practice. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993, 113:971-974.
5. Tay SK, Bromwich N. Outcome of hysterectomy for pelvic pain in premenopausal women. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998, 38;72-76.
6. Pagedas AC, Bae IH, Perkins HE. Review of 24 Cases of Uterine Ablation Failure. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995, 2:s 39.
7. Kramer MG, Reiter RC. Hysterectomy: indications, alternatives and predictors. *Am Fam Physician* 1997, 55:827-834.
8. Dolan JG, Howard FM. A survey of gynecologists' attitudes regarding decision making in the management of non-cancerous conditions that frequently result in hyterectomy. *Med Decis Making* 1999, 19:186-192.
9. Gambone JC, Reiter RC, Lench JB, Moore JG. The impact of a quality assurance process on the frequency and confirmation rate of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:545-550.
10. Steege JF. Indicaciones de la histerectomía: ¿han cambiado?. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas (ed esp)* 1997; 4:829-835.
11. Nezhat FR, Bess O, Nezhat C, Nezhat CH. Pain Relief after Laparoscopic or Laparoscopic-Assited Hysterectomy. *J Am Assoc Laparosc* 1995, 2:s37.
12. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Poulakka J, Riikonen U, Sainio S, et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *B M J* 1998, 316:1122-1126.
13. Derksen IG, Brolmann HA, Wiegerinck MA, Vader HL, Heintz AP. The effect of hysterectomy and endometrial ablation on follicle stimulating hormone (FSH) levels up to 1 year after surgery. *Maturitas* 1998, 0378-5122: 133-138.
14. Hallberg L, Hogdahl A, Nilsson L, et al. Menstrual blood loss -a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45:320-351.
15. Schappert SM. Office visits to obstetricians and gynecologists: United States, 1989-90. Advance Data From Vital and Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics 1993; 223:1-15.
16. Weber AM, Lee J-C. Use of alternative techniques of hysterectomy in Ohio, 1988-1994. *N Engl J Med* 1996; 335:483-489.
17. Erian J. Endometrial ablation in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:19-22.
18. *Scottish Hysteroscopy Audit Group*. A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: Complications and follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:249-254.
19. Vilos GA, Vilos EC, King JH. Experience with 800 hysteroscopic endometrial ablations. *J Am Assoc Gynecol Lap* 1996; 4:33-38.
20. Garry R, Shelly-Jones D, Mooney P, et al. Six hundred endometrial laser ablations. *Obstet Gynecol* 1995; 85:24-29.

21. Steffensen AJ, Schnster M. Endometrial resection and late reoperation in the treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Lap* 1997; 4:325-329.
22. Paskowitz RA. Rollerball ablation of the endometrium. *J Reprod Med* 1995; 40:333-336.
23. Pinion SB, Parkin DE, Abramovich DR, et al. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *BMJ* 1994; 309:979-983.
24. Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, et al. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: Long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:95-101.
25. O'Counor H, Broadbent JAM, Magoa AL, et al. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997; 349:897-901.
26. Molloy D, Taylor PT. Gynaecological surgery after endometrial ablation. *Med J Aust* 1994; 161:604-606.
27. Coulter A, Peto V, Jenkinson C. Quality of life and patient satisfaction following treatment for menorrhagia. *Fam Pract* 1994; 11:394-401.
28. Jenkinson C, Peto V, Coulter A. Measuring change over time: A comparison of results from a global single item of health status and the multi-dimensional SF-36 health status survey questionaire in patients presenting with menorrhagia. *Qual Life Res* 1994; 3:317-321.
29. Harris WJ. Complicaciones de la histerectomía. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas (ed esp)* 1997; 4:875-884.
30. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994, 83: 556-565.
31. Davies A, Magos AL. Indications and alternatives to hysterectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997, 11:61-75.
32. MacDonald SR, Klock SC, Miled MP. Long-term outcome of nonconservative surgery (hysterectomy) for endometriosis-associated pain in women < 30 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:1360-1363.

Prevención del déficit estrogénico a largo plazo

S. Palacios Gil de Antuñano

Se ha sugerido en numerosas ocasiones, que los profesionales que atienden a las mujeres, especialmente durante el climaterio y la postmenopausia, deberían asumir una visión médica global de la mujer, con criterios de atención primaria y ofreciéndole el cuidado integral de su salud. Así, en vez de limitarse a tratar determinadas patologías o intentar aliviar determinados síntomas, debería intentar también prevenir el desarrollo o la aparición de ciertas enfermedades, para en definitiva ayudar a la mujer a alcanzar y mantener un adecuado estado de salud.

Entre las intervenciones preventivas que deberían ofrecerse desde esa medicina integral de la mujer, no sólo se encuentran los exámenes periódicos de detección precoz del cáncer ginecológico, sino también los exámenes periódicos de salud, con especial atención a la detección y control de los factores de riesgo para otras patologías, como las cardiovasculares, y la educación y promoción de la salud mediante la orientación sobre estilos de vida saludables.

Entre los tratamientos médicos con que contamos actualmente para la prevención y el tratamiento de las alteraciones y patologías asociadas al déficit estrogénico de la menopausia, la THS es, hoy por hoy, el tratamiento de elección.

Prevención del déficit estrogénico a largo plazo

La THS, y específicamente la terapia estrogénica sustitutiva (TES), consiste en la administración de una hormona esteroidea, el 17-estradiol o los estrógenos equinos conjugados, para compensar el hipoestrogenismo producido por el fallo, o por la ablación quirúrgica o radiológica, del ovario, y así tratar y/o prevenir las consecuencias del déficit estrogénico. La THS es muy efectiva para eliminar la sintomatología producida por la deficiencia de estrógenos, principalmente los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital. Así mismo, puede considerarse como una medida preventiva de la enfermedad cardiovascular (ECV), tanto como prevención primaria , ya que disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad por esta causa, y especialmente en las mujeres de alto riesgo. Adicionalmente, la THS es el tratamiento de elección para prevenir y tratar la osteoporosis posmenopáusica. También esta terapia parece ofrecer beneficios a nivel del SNC, mejorando el estado de ánimo y el humor, y las funciones cognitivas, y lo que es más importante previniendo la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedad cardiovascular

Para las mujeres la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares. A pesar de que antes de los 50 años la incidencia y prevalencia de la ECV es menor en las mujeres que en los hombres, a partir de esa edad el riesgo de ECV aumenta para las primeras. En la población anciana, más mujeres que hombres mueren por causa de una ECV[1].

Se ha sugerido, que los niveles estrogénicos correspondientes a la vida fértil de la mujer le protegen de las ECV[2]. Y que la pérdida de estrógenos endógenos podría ser, al menos en parte, responsable del rápido aumento de incidencia de enfermedad coronaria que se observa en la mujer posmenopáusica. Parece ser que los factores clásicos de riesgo de enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, diabetes, obesidad e hiperlipidemia, tienen en la mujer un mayor peso que en los varones a partir de la menopausia, ya que entonces se asociaría el déficit estrogénico empeorando la situación. En este sentido se ha observado, que en las mujeres con menopausia temprana, bien natural o quirúrgica, el riesgo de morbilidad y de mortalidad por ECV está aumentado[3, 5].

Todo lo anterior sugiere, que también en la menopausia, la deficiencia estrogénica, es un factor de riesgo para la ECV.

Alteraciones cardiovasculares tras la deprivación de estrógenos en la posmenopausia

La causa más frecuente de ECV es la ateroesclerosis, y la menopausia se asocia con una serie de alteraciones que pueden favorecerla:

Lípidos y lipoproteínas

La relación entre estrógenos y perfil lipídico se basa en la observación de que en la postmenopausia se produce un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG), colesterol (Col), y LDL-Col, y una disminución de HDL-Col[3].

Los niveles normalmente elevados de estrógenos, durante la vida reproductiva, producen a nivel hepático un aumento del número y de la actividad de los receptores de LDL-Col, promoviendo así su eliminación del plasma. Además suprimen la actividad de la lipasa hepática, disminuyendo el catabolismo del HDL-Col, y por lo tanto aumentando su concentración sanguínea. Con la menopausia se produce un cambio desfavorable en el perfil lipídico. La deficiencia estrogénica dará lugar a una elevación de la concentración de Col y LDL-Col, por estar disminuido su catabolismo, y a una disminución de HDL y HDL_2-Col, producida tanto por estar disminuida la síntesis de apolipoproteína A_1, que es estimulada por los estrógenos, como por el aumento de actividad de la lipasa hepática. El aumento de los TG parece deberse a la disminución de la eliminación postprandial de los TG, lo cual es habitualmente producido por los estrógenos[4].

Glucosa e insulina

Se ha observado, que la menopausia se asocia con una menor respuesta pancreática a la glucosa, y con un aumento plasmático de la insulina de vida media[5]. Posteriormente se produce un progresivo aumento de la respuesta de la insulina a la glucosa plasmática, aumento que parece estar más relacionado con el número de años transcurridos desde el cese de la regla que con la edad cronológica de la mujer[6]. Este aumento de la insulina se asocia con un aumento progresivo de la resistencia a la insulina y con una disminución también progresiva de su eliminación[7].

Se ha sugerido, que el aumento de riesgo de diabetes observado en las mujeres de mediana edad[8] podría deberse, al menos en parte, a esa disminución de la respuesta pancreática, mediada por los estrógenos, que se produce en la menopausia. Y que el aumento progresivo de resistencia a la insulina, podría deberse a una disminución de la sensibilidad, mediada por los estrógenos, a la insulina[9].

También, el aumento y redistribución de la grasa corporal a nivel central puede contribuir al aumento de resistencia a la insulina[10].

Homeostasis y fibrinolisis

Los estrógenos parecen estar relacionados con la coagulación sanguínea y con ciertos factores de la coagulación y de la fibrinolisis. Pueden reducir tanto la capacidad de adhesión de las plaquetas como su actividad, esto último a través de aumentar la producción de prostaciclina.

Después de la menopausia se produce un aumento en la actividad de los factores de la coagulación VII, VIIc y fibrinógeno[11], y del *inhibidor-1 del activador del plasminógeno* (PAI-1)[12], y una disminución de la antitrombina III[13]. Sin embargo, no se han observado diferencias clínicas significativas en cuanto a la coagulación y a la fibrinolisis entre mujeres pre y postmenopáusicas[14].

Además del efecto que los estrógenos tienen sobre los anteriores factores de riesgo de ateroesclerosis, tienen un *efecto directo sobre la pared arterial*, inhibiendo la oxidación de LDL[15] y el depósito de colesterol en la pared a partir del LDL-Col[16], y por tanto evitando los pasos iniciales de la ateroesclerosis.

Por otro lado, tienen un efecto positivo sobre el *tono arterial*, induciendo vasodilatación a nivel local. Entre los mecanismos propuestos para explicar este efecto podemos citar el aumento inducido por estos esteroides en la producción de oxido nítrico y de un *factor relajante dependiente del endotelio*[17]. Sin embargo, no está claro el efecto que la menopausia tiene sobre la tensión arterial. Según una revisión reciente, en la mayoría de los estudios realizados sobre esta relación no se encontraron cambios significativos de la tensión arterial asociados a la menopausia, aunque sí asociados con la edad[17].

Efecto de los estrógenos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular

En las últimas décadas, se han realizado numerosos estudios observacionales para valorar el efecto de los estrógenos exógenos, a dosis de reemplazo, sobre el riesgo de ECV. Según los resultados de varios metaanálisis, en los que se analizan los datos recogidos por distintos estudios, la TES parece reducir el riesgo relativo de enfermedad coronaria en un 30-50%, y específicamente de infarto agudo de miocardio[18]. Y aunque todas las mujeres postmenopáusicas se beneficiarían de este efecto cardioprotector de los estrógenos, las más favorecidas serían aquellas que presentasen factores de riesgo de ECV, como tabaquismo o hiperlipidemia, o antecedentes de ECV. Sólo en el *estudio Framingham* el riesgo relativo de ECV resultó ser superior entre las mujeres que habían recibido THS en comparación con las que nunca la habían recibido[19].

En algunos estudios, se ha comparado la angiografía coronaria de las mujeres usuarias de TES frente a la de las no usuarias, resultando que la enfermedad coronaria es menos frecuente entre las primeras, y que sus arterias coronarias están menos ocluidas[20].

Los estrógenos exógenos tienen un efecto agudo vasodilatador, y que producen un aumento del flujo arterial, tras su infusión en las arterias

coronarias[21]. Se ha sugerido, que los estrógenos a altas dosis producirían vasodilatación bloqueando los canales de calcio. Y que a bajas dosis, producirían una vasodilatación dependiente del endotelio, a través de su efecto estimulador de la producción de óxido nítrico.

Uno de los principales mecanismos por los que los estrógenos exógenos protegen de la ECV, es su efecto retardador sobre la aparición y progresión de la ateroesclerosis, principalmente disminuyendo los niveles séricos de LDL-Col y aumentando los de HDL-Col, e impidiendo la oxidación de LDL-Col y su depósito en la pared arterial. Además la TES, parece influir positivamente sobre otros factores de riesgo de ateroesclerosis, mejorando la sensibilidad a la insulina[22] y aumentando la actividad fibrinolítica[23]. Por otro lado, la TES no parece tener ningún efecto negativo sobre la tensión arterial, ya que o no la modifica, o si acaso la modifica ligeramente[1].

Los gestágenos y el riesgo cardiovascular

Los datos disponibles sobre el uso combinado de estrógenos y gestágenos, específicamente levonorgestrel y acetato de medroxiprogesterona (AMP), indican que en la terapia de reemplazo hormonal la adición de un gestágeno no parece modificar significativamente el efecto beneficioso de los estrógenos sobre el riesgo de ECV[24].

Aunque se ha observado en animales, que los gestágenos disminuyen la vasodilatación producida por los estrógenos a nivel genital y coronario, este efecto negativo en los humanos parece ser mucho menor.

En cuanto al efecto del uso combinado de estrógenos y progestágenos sobre el perfil lipídico, parece ser que depende del tipo y dosis del gestágeno utilizado. El AMP parece disminuir el aumento del HDL-Col producido por los estrógenos[25], mientras que los preparados derivados de la progesterona natural tendrían un menor efecto sobre el aumento del HDL-Col. Por otro lado tanto los estrógenos como los progestágenos, y su uso combinado, disminuirían los niveles de lipoproteína A[26].

Aunque los gestágenos no parecen modificar los efectos antioxidantes de los estrógenos exógenos[27], sí que interfieren con su efecto sobre la acumulación de lípidos en la pared arterial[28].

También parecen reducir el aumento de sensibilidad a la insulina que producen los estrógenos[22].

En cuanto al efecto de los progestágenos sobre la homeostasis, parece ser que apenas tienen efecto sobre los factores de la coagulación y que aumentan la fibrinolisis.

Importancia del Estudio HERS *(Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)*

El objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento diario con 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona disminuía el riesgo de episodios coronarios en mujeres con

enfermedad coronaria preexistente. Fue un protocolo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo desde febrero de 1993 hasta julio de 1998 (promedio de 4,1 años) en 2.763 mujeres con enfermedad coronaria (media de 66,7 años). Se registraron 172 infartos de miocardio y muertes por enfermedad coronaria en el grupo de tratamiento y 176 en el grupo placebo (Figura 1).

Los autores concluyeron que no hubo diferencias significativas entre en grupo tratado con THS y el que recibió placebo. Estos resultados inesperados y opuestos a la gran cantidad de estudios observacionales que otorgan a los estrógenos un claro papel protector cardiovascular ha provocado un sinfín de críticas y justificaciones a este estudio.

Basándonos en los resultados como se ve en la Fig. 1 en el primer año hubo un claro aumento del riesgo en el grupo tratado, pero un claro beneficio en los dos últimos años del estudio. Este hecho ha motivado un reanálisis del HERS, comprobándose que ha existido un error en el cálculo del tamaño de la muestra, así como que el seguimiento en las pacientes reclutadas al final fue menor de lo previsto. Por otra parte no ha existido homogeneidad en la toma de otros fármacos de reconocida eficacia en la prevención secundaria cardiovascular. Así, el 78% usaba aspirina, 33% betabloqueantes, 45% estatinas y otros hipolipemiantes, 55% antagonistas de los canales del calcio, y el 17% inhibidores de la enzima convertidora, comprobándose, por ejemplo, que más mujeres en el grupo placebo iniciaron tratamiento con drogas hipolipemiantes que en el grupo de THS (22 *vs*. 18% $p = 0{,}004$). No deja de ser también importante saber que estos resultados se han obtenido con un esquema continuo de estrógenos equinos 0,625 y de acetato de medro-

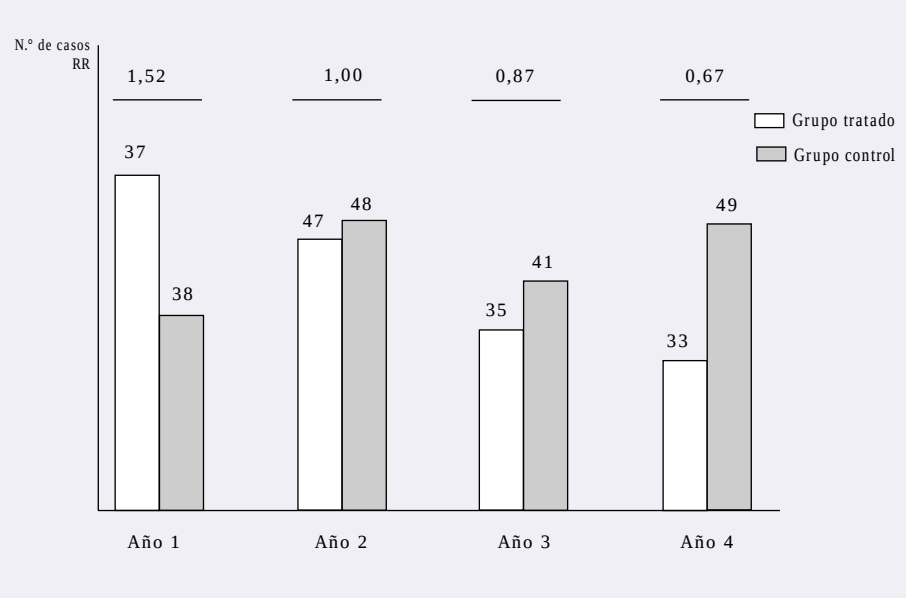


Figura 1. Riesgo relativo y número de casos de infarto de miocardio y muertes por enfermedad en el estudio HERS.

xiprogesterona 2,5 mg, quizá otras opciones terapéuticas dieran otro resultado.

Todo lo anterior hace que tengamos en cuenta este estudio HERS, pero no deben ser olvidados el resto de estudios observacionales que han mostrado efectos beneficiosos y como siempre tomar decisiones individualizadas[29].

Osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, se define como "*una enfermedad caracterizada por una masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura ósea, lo que conlleva a una fragilidad ósea y subsecuentemente un aumento en el riesgo de fractura*". Estos cambios en la masa ósea, se valoran indirectamente a través de pruebas no invasivas de la densidad mineral ósea (DMO). Por lo tanto, esta definición se concreta en la práctica por un resultado intermedio que es la DMO, no por un resultado de salud, como las fracturas. Esta definición reconoce que existe una fuerte asociación entre la DMO y las fracturas, pero que existen otros factores que influyen en el riesgo de fracturas. En este sentido, la osteoporosis es un factor de riesgo de fracturas similar a la hipertensión, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia o ateroesclerosis.

Asumiendo que la osteoporosis es la disminución de la densidad mineral ósea normal, hay que precisar los límites de normalidad. En 1994, la OMS estableció cuatro categorías de disminución de la masa ósea según los resultados de la densitometría[30]:

- Normal, cuando la densidad mineral ósea es superior a –1 desviación estándar (DE) del pico de masa ósea de una mujer adulta joven (*T-score*).
- Osteopenia, cuando la densidad mineral ósea se sitúa entre –1 y –2,5 DE del *T-score*.
- Osteoporosis, cuando la densidad minera ósea es inferior a – 2,5 DE.
- Osteoporosis grave, cuando a la situación anterior se añade la presencia de fracturas.

Muchas mujeres que no tienen osteoporosis de acuerdo a esta definición de la OMS pueden tener factores de riesgo y otras circunstancias que pueden justificar el tratamiento, o sea, que la definición de osteoporosis basada en la densitometría ósea es importante para valorar el número de individuos afectados, pero no debe utilizarse como una única indicación para el tratamiento, ya que el riesgo de fracturas depende de la esperanza de vida y de otros factores, aparte de la DMO[31].

El factor que tiene un mayor impacto sobre el hueso de la mujer es la disminución de los niveles séricos de hormonas sexuales que ocurre con la menopausia. Esta deficiencia produce una pérdida rápida de masa ósea durante los primeros años que siguen al cese de las menstruacio-

nes[32]. El porcentaje de pérdida durante estos años puede llegar a alcanzar cifras entre 4 y 6%[33]. Posteriormente, la pérdida se enlentecerá pasando a ser del 1-2% anual a partir de los 5 años de la menopausia. Pero parece ser que la pérdida de masa ósea no sólo continuaría hasta después de los 70 años, sino que incluso podría aumentar de nuevo a partir de esa edad[34].

Se ha observado que una masa ósea baja está asociada con fracturas de cadera, vértebras, antebrazo, y de otras localizaciones[35]. Según datos norteamericanos, 1 de cada 9 mujeres de entre 60 y 70 años tiene una densidad mineral ósea (DMO) normal, 1 de cada 3 tiene osteopenia, y el resto tiene osteoporosis. A partir de los 80 años cerca del 70% de las mujeres tiene osteoporosis[36].

La mujer caucasiana parece tener un riesgo de un 19% de sufrir una fractura de cadera, de un 16% para una fractura de la parte distal del antebrazo, y de un 15,6% para una fractura vertebral. A partir de los 50 años, el riesgo de tener una de estas tres fracturas se eleva casi al 40%[37]. A los 90 años, 1 de cada 3 mujeres habrá tenido una fractura de cadera[38].

La incidencia de fracturas de cadera en personas mayores de ambos sexos parece aumentar con la edad de forma exponencial, pero lo hace de una forma más marcada en las mujeres[39], en las que a la pérdida de masa ósea producida por el hipoestrogenismo se le añade la producida por el envejecimiento.

Fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica

Después de la menopausia el esqueleto de la mujer sufre en primer lugar los efectos del hipoestrogenismo, y posteriormente los efectos del envejecimiento.

Los estrógenos desempeñan un papel importante sobre la masa ósea. Cuando la producción de estrógenos disminuye se produce un aumento rápido del recambio óseo. Aunque tanto la formación de hueso, a cargo de los osteoblastos, como la resorción ósea, a cargo de los osteoclastos, están aumentadas, la resorción ósea es lo predominante y se produce en el hueso un balance negativo. No se sabe con exactitud por qué se produce este aumento de la resorción ósea, pero parece ser que los estrógenos estimularían la liberación del *factor de crecimiento de transformación tipo* β (TGFβ), promoviendo así la apoptosis (muerte celular programada) de los osteoclastos. Además los estrógenos inhibirían la liberación por la médula ósea del *factor de necrosis tumoral* α (TNFα), disminuyendo así el reclutamiento de los osteoclastos. Por otro lado, estas hormonas inhibirían la liberación local de citoquinas y prostaglandinas, las cuales estimulan la resorción ósea[40]. La pérdida acelerada de hueso ocurre durante los 10 primeros años tras la menopausia, y la DMO generalmente cae por debajo del umbral de riesgo de fractura unos 15-20 años después, dando lugar a la osteoporosis posmenopáusica[41].

Con posteridad a este balance negativo de hueso, con recambio óseo alto, que se produce tras la menopausia, se produce otro balance negativo, con recambio óseo bajo, en el que lo predominante es una disminución de la formación ósea, y que se asocia al proceso del envejecimiento.

En la pérdida de masa ósea relacionada con el envejecimiento, el umbral de fractura se alcanza aproximadamente a los 70 años.

Pero además del hipoestrogenismo, y del proceso del envejecimiento, hay otros factores que influyen en el desarrollo de la osteoporosis, algunos de los cuales se encuentran recogidos en la Tabla 1, y por lo tanto en el riesgo de fractura de las mujeres posmenopáusicas.

- Hipoestrogenismo
- Envejecimiento
- Baja ingesta del calcio
- Disminución de la absorción del calcio
- Exposición al sol
- Hiperparatiroidismo secundario
- Aumento de la excreción urinaria de calcio
- Deficiencia de la vitamina D
- Escaso ejercicio físico
- Inmovilización prolongada
- Bajo peso
- Baja estatura
- Raza (blanca o amarilla)
- Antecedentes familiares
- Alcohol/Tabaco
- Medicamentos

Tabla 1. Factores que influyen en el desarrollo de la osteoporosis.

Prevención de la osteoporosis

Aunque la prevención de la osteoporosis debe comenzar en la infancia, es en la menopausia cuando se debe intentar frenar la pérdida y el deterioro del tejido óseo.

Además de recomendarse una serie de hábitos higiénico-dietéticos, como el ejercicio físico regular, abandonar el tabaquismo, evitar ciertos medicamentos, y adecuar la ingesta de calcio a esta etapa de la vida, hoy en día contamos con una serie de agentes o medicamentos para prevenir y tratar la osteoporosis (Tabla 2).

Describiremos los más utilizados:

I. Agentes antirresorción ósea

- Estrógenos
- Tibolona
- SERMs (raloxifeno)
- Calcitonina
- Bifosfonatos
- Calcio y vitamina D

II. Agentes estimuladores de la formación ósea

- Esteroides
- Anabólicos
- Fluoruro sódico
- Hormona paratiroidea

Tabla 2. Agentes de la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Terapia Hormonal Sustitutiva

Se ha dicho que un 10-15% de la masa ósea de la mujer depende de los estrógenos[42], y que el factor que causa un mayor impacto sobre el hueso es el hipoestrogenismo que se produce en la menopausia. A partir de la menopausia, la pérdida de masa ósea anual puede llegar a alcanzar hasta un 4-6%. Los estrógenos juegan pues, un papel fundamental en el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusica.

En la mayoría de los estudios que se han realizado desde los años 70 sobre los efectos de los estrógenos exógenos en el hueso, se ha observado que la TES, con/sin la adición de gestágenos, previene la osteoporosis postmenopáusica, y por lo tanto el riesgo de fractura.

La TES frena e incluso parece revertir la pérdida de masa ósea que ocurre no sólo en los años inmediatos a la menopausia[43], sino también la que ocurre a partir de los 60 años[44]. El efecto preventivo de la pérdida de masa ósea es independiente tanto de la edad de la mujer, como de los años transcurridos desde la menopausia[45], y es dosis dependiente[46], de tal forma que si no se alcanza un nivel sérico determinado de estrógenos no se frenará completamente la pérdida de hueso. La prevención de la pérdida de masa ósea parece lograrse a todos los niveles del esqueleto[47].

La DMO aumenta principalmente durante los primeros años de THS, produciéndose después una estabilización, o en algunos casos una ligera disminución[45]. Una vez que la terapia se abandona, se produce una pérdida acelerada de masa ósea[48].

En la postmenopausia se produce un aumento del recambio óseo, en el que la resorción supera a la formación, resultando en un balance negativo de calcio. La TES normaliza tanto la formación como la resorción ósea, restableciéndose el balance de calcio[49]. Los gestágenos no contrarrestan este efecto estrogénico sobre el metabolismo del calcio[48].

Se ha observado que el uso de estrógenos exógenos disminuye el riesgo de fractura, y específicamente de fractura de cadera en un 50%, y que este efecto protector parece ser mayor a mayor duración de la terapia[50]. Se ha puntualizado que este efecto se alcanza al cabo de unos 5 a 10 años de tratamiento, y que cuando éste se abandona el riesgo de fractura de cadera se aproxima al previo al tratamiento a partir de los 6 años de haber dejado la TES[51].

Tibolona

La tibolona es un esteroide derivado de la 19-nortestosterona estructuralmente relacionado con los gestágenos noretinodrel y noretisterona. Tiene propiedades hormonales y combina una acción estrogénica, gestagénica y débilmente androgénica[52]. La tibolona es una de las alternativas a la THS clásica. Su descubrimiento se debió a la búsqueda de una sustancia que, combinando los efectos de los estrógenos, gestágenos y andrógenos, produjese los efectos beneficiosos de la THS en la mujer climatérica sin producir sangrados, proliferación endometrial ni riesgo de malignidad.

Este esteroide se absorbe rápidamente, apareciendo en el plasma a los 30 minutos y alcanzando su pico máximo a las 1,5-4 horas de su administración oral. Se metaboliza en el hígado e intestino en los derivados 3α-hidroxi y 3β-hidroxi y en el isómero Δ^4, para ser eliminado principalmente en las heces y también en orina.

La tibolona producirá predominantemente una de estas acciones hormonales dependiendo del órgano diana en el que actúe. Es decir, su mecanismo de acción es *tejido-selectivo*.

Se ha propuesto que esta acción tejido-específica se desarrollaría basándose en la distinta afinidad que presentan los metabolitos de la tibolona por los receptores estrogénicos, gestagénicos y androgénicos.

Se ha comprobado, que la tibolona a dosis estándar de 2,5 mg/día vía oral mejora la sintomatología vasomotora de las mujeres climatéricas, siendo más efectiva que el placebo, y tan efectiva como la THS clásica, en el alivio de dicha sintomatología[53].

En cuanto al efecto que produce sobre los síntomas psicológicos, parece ser que disminuye la irritabilidad y mejora el humor. Según los resultados de los estudios controlados, la tibolona sería más efectiva que el placebo, y al menos tan efectiva como la THS clásica, para mejorar el humor. Sin embargo, no está claro si es este esteroide el que produce la mejoría de estos síntomas, o si ésta se debe a la sensación de bienestar que produce el alivio de la sintomatología vasomotora[53].

Por otro lado, la tibolona parece mejorar la sequedad y la distrofia vaginal, a través de producir una mejoría del trofismo del epitelio vaginal y un aumento del moco cervical, siendo en este sentido más efectiva que el placebo[53], y tan efectiva como la estrogenoterapia[54].

Se ha observado, que la tibolona a dosis de 2,5 mg/día inhibe la pérdida de hueso cortical de la mujer posmenopáusica[55]. En un estudio reciente se ha comprobado, que la administración diaria de 1,5 mg y de 2,5 mg de tibolona durante dos años a mujeres durante los primeros años de la postmenopausia, produce un aumento significativo de la DMO del hueso trabecular (de un 3,2 y un 9,3% respectivamente), y del hueso cortical (de un 4,4 y un 5,5% respectivamente). Una vez abandonado el tratamiento, se produce un aumento de la pérdida de hueso trabecular durante el primer año (de un -7,0 y un -12,1% respectivamente), pero no se pierde hueso cortical[56]. A partir de estos resultados se ha sugerido, que para prevenir la osteoporosis postmenopáusica el tratamiento con tibolona debe continuarse durante largo tiempo. En este sentido se ha observado, que cuando se mantiene durante 5 años a dosis de 2,5 mg/día parece reducirse significativamente la pérdida de hueso a nivel del cuello del fémur, y de la columna lumbar[57]. Al comparar el efecto preventivo de la osteoporosis posmenopáusica de 2,5 mg/día de tibolona, frente al uso de la THS clásica bien vía oral o vía transdérmica, se ha observado que a los dos años de tratamiento ambos tipos de terapia parecen ser igualmente efectivos en prevenir la pérdida de hueso[58].

En las mujeres con osteoporosis posmenopáusica el tratamiento con este esteroide parece aumentar la densidad ósea, a los dos años, un 2,5% a nivel de la columna, y un 3,5% a nivel del cuello del fémur[59]. Así mismo, se ha observado que la tibolona a dosis de 2,5 mg/día parece

aumentar gradualmente la DMO de las mujeres con osteoporosis posmenopáusica a nivel de la columna lumbar, y de la cabeza femoral, mostrando a los dos años de tratamiento una diferencia significativa respecto al placebo de un 6,4 y de un 4,2% respectivamente[60].

En resumen, la tibolona parece ser eficaz para prevenir la pérdida ósea que ocurre durante los primeros años de la postmenopausia, y parece aumentar la masa ósea de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida.

Raloxifeno

Entre los estrógenos y los antiestrógenos puros se encuentran los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (en inglés, SERM: *Selective Estrogen Receptors Modulators*). Son compuestos que se unen selectivamente al receptor estrogénico (RE), tanto al receptor clásico, denominado actualmente, como al recién descubierto receptor estrogénico, no habiéndose demostrado unión a otros receptores de hormonas esteroideas. De esta forma, tras unirse selectivamente al RE, lo activa, causando una respuesta estrogénica (agonista) sobre unos tejidos o antiestrogénica (antagonista) sobre otros[61].

Al igual que en los estudios preclínicos de raloxifeno sobre el remodelado óseo, los estudios clinicos se asocian a una inhibición de la resorción ósea, como lo demuestra el análisis interino a 2 años del estudio de prevención de la osteoporosis tratadas con diferentes dosis de raloxifeno (30, 60, 150 mg/día) o con placebo[62].

En este estudio se ha demostrado que raloxifeno, en comparación con placebo, disminuye significativamente los marcadores de remodelado óseo, fosfatasa alcalina (FA) específica del hueso, osteocalcina y telopéptido C-terminal del colágeno tipo I) en los primeros 6 meses del tratamiento. Tras 24 meses de tratamiento, la reducción media en estos marcadores fue de 23,1%, 15% y 34% respectivamente en el grupo que recibió 60 mg de raloxifeno. Esta disminución se mantiene a los 3 años de tratamiento[63].

Raloxifeno también disminuye el remodelado óseo en mujeres con osteoporosis establecida comparado con calcio y vitamina D, observándose una disminución de un 15% para la FA ósea, un 21% para los niveles de osteocalcina y un 25% para el telopéptido C-urinario con la dosis de 60 mg[64].

Por otra parte, estudios recientes en la cinética del calcio y el remodelado óseo en mujeres postmenopáusicas evidencia que el efecto antirresortivo óseo del raloxifeno es similar al inducido por la THS, induciendo un balance de calcio positivo[65].

El análisis de las biopsias ósea antes y 2 años después del tratamiento con raloxifeno (60 y 120 mg) *versus* placebo, ha demostrado que la calidad del hueso es normal con ambas dosis de raloxifeno, sin evidencia de osteomalacia, daño a las células óseas, ni fibrosis, lo que aporta más evidencia de que los efectos sobre la fisiología ósea de raloxifeno es similar a los estrógenos[66]. La densidad mineral ósea (DMO) se ha evaluado

tanto en los estudios de prevención de la osteoporosis donde la masa ósea es el principal objetivo y en los estudios de tratamiento donde las fracturas son el objetivo principal. Los datos interinos a 2 años del estudio europeo de prevención de la osteoporosis[62] muestran que la DMO se incrementó significativamente a los dos años en comparación con el grupo placebo suplementado con 500 mg de calcio elemento, tanto en columna lumbar (1,3 a 2,2%), cadera (1,0 a 1,5%), cuello femoral (0,6 a 1,5%) y cuerpo total (1,2 a 1,9%). Dichos resultados se mantienen a los 3 años de tratamiento[63]. Estos resultados también se han reproducido en pacientes con osteoporosis[64].

Los resultados a 3 años de un gran estudio, el estudio MORE: (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) (múltiples variables de la evaluación de raloxifeno) realizado en un amplio grupo de mujeres con osteoporosis postmenopáusica, han demostrado que, al igual que en el estudio de prevención de la osteoporosis, existe un aumento de la DMO de un 2,1% en cuello de fémur y de un 2,6% en la columna lumbar con la dosis de 60 mg de raloxifeno, así como una notable disminución de los marcadores del raloxifeno, así como una notable disminución de los marcadores del remodelado óseo, con una disminución de los niveles de osteocalcina sérica a los 36 meses de tratamiento de un 26,3% y de la excreción urinaria del telopéptido C de un 34,0% con la dosis de 60 mg de raloxifeno[67].

Los resultados preliminares del estudio MORE, antes citado, donde se estudiaron 7.705 mujeres postmenopáusicas, han demostrado que, tras 3 años de tratamiento, raloxifeno disminuye de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en la mujeres con osteoporosis y fracturas vertebrales previas (RR 0,7; 95% IC 0,5-0,8) y en un 50% en las mujeres con osteoporosis sin fracturas vertebrales previas (RR 0,5; 95% IC 0,4-0,7). No se observó una disminución significativa en la incidencia de fracturas no vertebrales tras 3 años de tratamiento, probablemente debido a que este estudio no fue diseñado para valorar fracturas periféricas, lo que hace suponer que se requiere un período mayor de observación o un aumento de la muestra con mayor edad, dado que la incidencia de fractura de cadera es mayor en pacientes de edad más avanzada y la edad media en este estudio era de 66,5 años. Este estudio continúa durante otro año para valorar los efectos a 4 años del tratamiento con raloxifeno[67].

Los datos de este estudio soportan la hipótesis de que el efecto de un fármaco sobre la disminución de la incidencia de fracturas, no sólo está relacionado con el aumento de la densidad mineral ósea, sino que pueden existir otros factores que contribuyan a la prevención de las fracturas. Además, la disminución del remodelado óseo en las mujeres mayores está asociado con una disminución en el riesgo de fracturas de cadera, independientemente de la densidad mineral ósea[67].

Aunque el patrón y la magnitud de los efectos del raloxifeno sobre las subfracciones de lipoproteínas séricas, los marcadores de coagulación y los niveles de homocisteína no son los mismos que los que se observan con la THS, se espera que muchos de los efectos registrados con el raloxifeno reflejen acciones cardiovasculares protectoras. Todos los efectos cardiovasculares intermedios observados con el raloxifeno fueron positi-

vos o neutros. El patrón global de los efectos del raloxifeno en los marcadores secundarios importantes que actúan sobre el sistema cardiovascular sugiere que el tratamiento crónico con este fármaco puede conferir una protección cardiovascular importante. Basado en todos estos efectos favorables, se ha puesto en marcha el estudio RUTH (*Raloxifene Use for The Heart* = uso de raloxifeno en el corazón), para valorar la eficacia cardioprotectora de raloxifeno. En este estudio se incluirán 10.000 mujeres postmenopáusicas, mayores de 55 años, que no estén en tratamiento con THS y que tengan factores de riesgo o enfermedad arterial coronaria conocida y se randomizarán para recibir placebo o 60 mg de raloxifeno durante 5 años. El objetivo principal de este estudio será la incidencia de muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal en mujeres postmenopáusicas. Además, se valorará todas las causas de mortalidad, hospitalización, revascularización arterial coronaria, cáncer de mama y fracturas[68].

El análisis del estudio MORE[69] sugiere que el raloxifeno disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas osteoporósicas sin riesgo de esta enfermedad. Sin embargo al no ser el objetivo principal del estudio, ha comenzado otro estudio llamado STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*), donde el objetivo principal será determinar si el tratamiento a largo plazo con raloxifeno es eficaz en prevenir la aparición de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de enfermedad, en comparación con tamoxifeno. Como efectos adversos está el incremento de episodios tromboembólicos (similar al observado con THS o TES) y el aumento de la incidencia de sofocos comparado con placebo.

Desde mi punto de vista el raloxifeno es una alternativa a la THS para la prevención de la osteoporosis, en especial a las mujeres que no desean THS, o con riesgo de cáncer de mama, pero no en la perimenopausia sino en la postmenopausia.

Calcitoninas

Las *calcitoninas* han sido consideradas como una alternativa eficaz a la TES para prevenir la pérdida de masa ósea de la mujer postmenopáusica. Sin embargo, su eficacia es tema de debate en los últimos años. Aunque se ha demostrado que previene la pérdida ósea a nivel de la columna vertebral en el periodo inmediato a la menopausia, está aún por demostrar su eficacia a nivel del hueso cortical[70]. Por otro lado, y a pesar de que las calcitoninas inyectables son moderadamente eficaces para aumentar la masa ósea[71], esta vía no parece la más apropiada para la prevención, ya que para esta indicación se requiere una larga duración del tratamiento, y porque esta forma de administración puede producir efectos secundarios del tipo de nauseas, vómitos, sofocos, y vértigos. Se ha restringido su uso para la osteoporosis establecida con dolor, dado su poder analgésico.

Las calcitoninas intranasales son bien toleradas, pero su eficacia a las dosis recomendadas parece ser escasa[72]. En estudios controlados se ha

observado, que la calcitonina de salmón vía nasal, a dosis de 50-100 UI/día, parece contrarrestar la pérdida ósea a nivel lumbar[73]. En determinadas mujeres, como por ejemplo en las que han sufrido una ooforectomía, la calcitonina de salmón podría ser una terapia excelente para prevenir la pérdida de masa ósea. El problema es que se requieren dosis mucho más altas (200 UI/día) para alcanzar el mismo nivel de protección, lo que incrementaría sus efectos secundarios y su coste económico.

Bifosfonatos

Los *bifosfonatos*, son análogos sintéticos del pirofosfato. Basándose en la naturaleza de los pirofosfatos como inhibidores de la resorción y mineralización ósea, se comenzó en los años 70 a utilizar un análogo sintético de estos, el etidronato[74]. Los resultados utilizando 20 mg/kg/día de etidronato de forma continua durante 6-12 meses, fueron desalentadores[74] ya que producía un defecto en la mineralización ósea. Sin embargo, su administración cíclica parece producir un aumento de la masa ósea de las pacientes con osteoporosis establecida, y una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales[75]. Esto se debe, a que el etidronato produce una disminución de las unidades de remodelamiento óseo, al evitar el reclutamiento de los osteoclastos, lo que explicaría que su uso continuo pudiera inhibir la capacidad de mineralización de los osteoblastos.

Un nuevo bifosfonato, el alendronato, ha demostrado en diversos modelos animales con osteoporosis, su eficacia en la prevención de la pérdida ósea, y en el restablecimiento de la masa ósea[76]. Este aminobifosfonato actuaría preferentemente en las superficies óseas en estado de resorción, inhibiendo la acción de los osteoclastos maduros, disminuiría la acidificación local, e interferiría con la función de la membrana osteoclástica sin interferir en la formación ósea[77]. Durante el tratamiento con este fármaco en animales, la calidad del hueso formado es histológicamente normal, no evidenciándose fragilidad ósea sino todo lo contrario.

En mujeres posmenopáusicas, el alendronato a los dos años de tratamiento a dosis de 10-20 mg/día parece producir un aumento de la DMO de hasta un 6-7% a nivel de la columna vertebral, y de un 2-4% en el cuello del fémur[78]. Por otra parte, el riesgo de fractura vertebral observado en los ensayos clínicos tras el uso de este medicamento es de 0,52[79].

No está claro cuánto debería durar este tratamiento, ya que parece ser que tras 1 ó 2 años de haberlo abandonado, la masa ósea disminuye, por lo que se ha sugerido bien su administración continua, o bien comenzar a partir de los 60 años y seguirlo durante 10 años, para evitar que la pérdida de masa ósea a esas edades llegue a niveles de riesgos de fractura.

Aunque la incidencia de efectos secundarios con el alendronato parece ser muy baja, del orden de 0,02%[80], la esofagitis es el más frecuente. Para evitar este efecto, se ha comenzado a investigar nuevas vías de administración, existiendo ya algunas experiencias positivas con su

administración intravenosa. Esto haría posible la administración de 1-3 inyecciones anuales, con la comodidad que esto representaría[81].

Suplementos de calcio

La relación ingesta de calcio/masa ósea continúa hoy en día, y después de más de 30 años, siendo tema de debate. En 1979, Matkovic y colaboradores[82] sugirieron que la nutrición, y en particular la ingesta de calcio, podría ser un determinante importante de la masa ósea del adulto joven, aunque no pareciese tener mucho efecto en la pérdida ósea relacionada con la edad. Posteriormente, en 1992, el propio Matkovic reconocía la posibilidad de que una deficiencia de calcio durante la etapa de formación del esqueleto pudiese contribuir a obtener un pico de masa ósea menor, aumentando consecuentemente el riesgo de fracturas en etapas posteriores de la vida[83]. Sin embargo, este clásico en la relación calcio/osteoporosis[82] tiene sus detractores. Por ejemplo, se le ha criticado que prácticamente ignorase una gran diferencia observada entre las dos poblaciones yugoslavas, ya que además de ser diferentes en cuanto a la ingesta de calcio, lo eran en cuanto al aporte energético y por lo tanto puede suponerse que en la actividad física[84], siendo el ejercicio físico un importante determinante de la masa ósea.

Un metaanálisis[85] destaca entre sus conclusiones: por un lado, el efecto positivo que los suplementos de calcio parecen tener sobre el hueso de la mujer posmenopáusica, excepto a nivel vertebral, y por otro la relación positiva que parece existir entre la ingesta de calcio y la masa ósea, siendo esta asociación aún mayor en el caso de la mujer premenopáusica.

Según las recomendaciones elaboradas por el *Panel de Consenso del Instituto Nacional de Salud Norteamericano*[86], la ingesta diaria de calcio necesaria para prevenir la osteoporosis varía a lo largo de la vida de un individuo en función de su edad y sexo. Así por ejemplo, para las mujeres posmenopáusicas (mayores de 50 años), se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1.500 mg si no está recibiendo TES, y de unos 1.000 mg si están con dicha terapia, bien a partir de la dieta o mediante la administración de suplementos cálcicos.

Por otro lado, se ha observado que durante los 5 primeros años de la postmenopausia los suplementos cálcicos no parecen tener efecto. Sin embargo, y después de ese periodo parecen preservar, e incluso aumentar la masa ósea, a nivel axial y apendicular[87]. La ingesta diaria de 1.200 mg de calcio más 20 µg de vitamina D_3 (800 UI) produciría en las mujeres mayores una supresión de la pérdida de hueso, y una disminución significativa de la frecuencia de fracturas[88].

Se recomienda pues, que todas las estrategias encaminadas a prevenir y tratar la osteoporosis incluyan una ingesta adecuada de calcio.

Frases clave:

- **Para las mujeres, la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular, especialmente la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares.**
- **Según los resultados de varios metaanálisis de estudios observacionales, la terapia estrogénica sustitutiva parece reducir el riesgo relativo de enfermedad coronaria en un 30-50%.**
- **El estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), único estudio hasta la fecha con fines de observar número de episodios coronarios en mujeres con coronariopatías, concluyó que no hubo diferencias significativas entre un grupo tratado con 0,625 mg. de estrógenos conjugados y 2,5 mg. de acetato de medroxiprogesterona y el grupo placebo.**
- **El factor que tiene mayor impacto sobre el hueso de la mujer es la disminución de los niveles séricos de hormonas sexuales que ocurre con la menopausia.**
- **El uso de estrógenos exógenos disminuye el riesgo de fractura y este efecto protector parece ser mayor a mayor duración de la terapia.**

Bibliografía

1. Staessen J, Bieniaszewski L, Brosens I, et al. The epidemilogy of menopause and associated cardiovascular disease. En: Stimpel M & Zanchetti A. (eds). *Hypertension after menopause*. Walter de Gruyter. Berlin. New York, 1997.
2. Rozenberg S, Liebens I, Vandromme J, et al. Cardiovascular protection by estrogen: a hemodynamic mechanism?. *Ferti Menopausal Stud* 1994; 39(Suppl 1):36.
3. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98:83.
4. Tollin C, Ericsson M, Johnson O, et al. Clearance of triglycerides from the circulation and its relationship to serum lipoproteins: influence of age and sex. *Scan J Clin Lab Invest* 1985; 45:679.
5. Walton C, Godsland I, Proudler A, et al. The effects of menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healty women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:466.
6. Proudler A, Felton C, Stevenson J. Ageing and the response of plasma insulin, glucose and C-peptide concentrations the intravenous glucose in postmenopausal women. *Clin Sci* 1992; 83:489.
7. Godsland I, Walton C, Stevenson J. Impact of menopuse on metabolism. En: Diamond MP, Naftolin F (edits). *Metabolism in the Female Life Cycle*. Rome: Ares Serono *Symposia*, 1993:171.
8. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose leves in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36:523.

9. Bailey C, Ahmed-Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control glucose homeostasis. *Diabetologia* 1980; 19:475.
10. Ley C, Lees B, Stevenson J. Sex- and menopause-associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:950.
11. Winkler UH. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. *Fibrinolysis* 1992;6 (Suppl 3):5.
12. Heinrich J, Sandkamp M, Kokott R, et al. Relationship of lipoprotein (a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin Chem* 1991; 37:1950.
13. Meade TW, Dyer S, Howarth DJ, et al. Antitrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Br J Haemtol* 1990; 74:77.
14. Pinto S, Rostagno C, Coppo M, et al. No signs of increased thombin generation in menopause. *Thomb Res* 1990;58:645.
15. Huber LA, Scheffler E, Poll T, et al. 17-estradiol inhibits LDL oxidation and cholesterol ester formation in cultured macrophages. *Free Radic Res Commun* 1990;8:167.
16. Haarbo J, Leth-Espensen P, Stender S, et al. Estyrogen monotherapy and combined estrogen-progestogen replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1991; 87:1274.
17. Collins P, Shay J, Jiang C, et al. Nitric oxide accounts for dose-dependent estrogen mediated coronary relaxation after acute estrogen withdrawal. *Circulation* 1994;90:1964.
18. Grady D, Rubin S, Pettit D, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Inter Med* 1992; 117:1016
19. Eaker DE, Castelli VVP. Coronary heart disease and its risk factors among women in the Framingham study. En: Eaker JED, Packhard B, Wenger NG (edits). Coronary Disease in Women. New York: *Haymarket Doyma* 1987:122.
20. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, et al. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease. *Arch Inter Med* 1990; 150:2257.
21. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, et al. Ethinil estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:52.
22. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60:664.
23. Kih KK, Mincemoyer R, Bui MN, et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336:683.
24. Samsioe G, Astedt B. Does progestagens co-medication attenuate the cardiovascular benefits of oestrogens?. En: Birzhäuser MH, Rozenbaum H (edits). *European Consensus Development Conference*. Montreaux, Switzerland. Editions ESKA 1996.
25. The writing group for the PEPI trial. Effects of osetrogen and oestrogen/progestin regimens on heart disease; risk factor in postmenopausal women. The Postmenopausal Oestrogen/Progestin Intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273:199.
26. Maher V, Brown G. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Current opinion in Lipidology* 1995; 6:229.

27. Arteaga E, Villaseca P, Rojas A, et al. Progestins do not oppose the antioxidant effect of estradiol on LDL in vitro. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (Suppl):510.
28. Wagner JD, Clarkson TB, St Clair RW, et al. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgous monkeys: *J Clin Invest* 1991; 88:1995.
29. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, *for the HERS Research Group*. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Estudio HERS*. *JAMA* 1998; 280,7.
30. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 8: 1137-1141.
31. Melton JL III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 175.
32. Richelson L, Wahner H, Melton L, et al. Relative contributions of ageing and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1994;311:1278-5.
33. Karen M. HRT in elderly women. *Clin Obstet Gynaecol* 1996;39:4:912-32.
34. Hannan MT, Kiel DP, Mercier ER, et al. Longitudinal bone mineral density (BMD) changes in the elderly men and women: The Framingham Osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1994;9 (Suppl 1):153.
35. Cumming SR, Kelsey JL; Nevitt MC, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985;7:178.
36. Ross P. Osteoporosis: Frequency, consequences and risk factors. *Arch Inter Med* 1996;156:1399.
37. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al. How may women have osteoporosis?. *J Bone Miner Res* 1992;7:1005.
38. Greendale G, Barret-Connor E, Ingles S, et al. Late psychical and functional effects of osteoporotic fracture in women: the Rancho Bernanrdo Study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:955.
39. Elffors Y, Allander E, Kanis JA, et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporosis Int* 1994;4:253.
40. Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP, et al. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* 1997; 99:1699.
41. Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insuline-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 206:83.
42. Heaney R. Osteoporosis made easy. *J Am Geriatr Soc*. 1990; 38:1159.
43. Lindsay R. Why do estrogens prevent bone loss?. *Bailleres Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5:837.
44. Tremollieres F, Puilles JM, Louvet JP, et al. Preventive effects on postmenopausal bone loss of percutaneous 17-estradiol in early and late postmenopause. En: *Osteoporosis 1990*. Christiansen et al (edits). Proceeding of the Third International Symposium on Osteoporosis. *Osteopress* 1990; 1910.
45. Quigley M, Martin P, Burnier A, et al. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol*, 1979;156:1516.
46. Horsman A, Jones M, Francis R, et al. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1983;309:1405.

47. Ribot C, Tremollieres F, Pouillés JM. Cyclic estraderm TTS 50 plus oral progestogen in the prevention of postmenopausal bone loss over 24 months. En: *Osteoporosis 1990*. Christiansen et al (edits). Proceeding of the Third International Symposium on Osteoporosis. Osteopress 1990; 2:1979.
48. Christiansen C, Christiensen M, Transbol Y. Bone mass in postmenopausal wome after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1:459.
49. Riis BJ, Thomsen K, Strom V, et al. The effects of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss: *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:61.
50. Paganini-Hill A, Ross R, Gerkins V, et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Inter Med* 1981; 95:28.
51. Weiss N, Ure C, Ballard J, et al. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303:1195.
52. Van der Vies J. Pharmacological studies with (17, 17)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Maturitas* 1987; Suppl 1:15.
53. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R, et al. Effect of different doses of nasal calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Inter* 1991; 48: 302.
54. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, et al. A study of the effect of Tibolone on the vagina in postmenopausalwomen. *Maturitas* 1994; 18: 127.
55. Lindsay PC, Shaw RW, Coeling Bennink HJ, et al. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996; 65:342.
56. Berning B, Kuyck C van, Kicovic P, et al. Effects of withdrawal of HRT with tibolone on bone mineral density in early postmenopausal women. Data on Livial (tibolone). Presented at the *1996 World Congress on Osteoporosis*, Amsterdam, The Netherlands.
57. Georgiadis AE, Georgiou E. Long-term (5 years) effect of tibolone (Livial, Organon) on bone density of early postmenopausal women. Data on Livial (tibolone). Presented at the 1996 *World Congress on Osteoporosis*, Amsterdam, The Netherlands.
58. Milner MH, Harrison RF. Bone mineral density changes during two years of treatment with Livial or Prempak-C, in postmenopausal women. Data on Livial (tibolone). Presented at the *1996 World Congress on Osteoporosis*, Amsterdam, The Netherlands.
59. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994;4/6:314.
60. Paulov PW, Ginsburg J, Tjon A Hen S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without fractures. Data on Livial (tibolone). Presented at the *1996 World Congress on Osteoporosis*, Amsterdam, The Netherlands.
61. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long-term female hormone replacement: the potential of selective estrogen receptor modulators. *Horm Res* 1997; 48: 155- 163.
62. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-1647.

63. Bjarnason NH, Delmas PD, Mitlak BH, Shah AS, et al. Raloxifene maintains favourable effects on bone mineral density, bone turnover and serum lipids without endometrial stimulation in postmenopausal women. 3-year study results. *Osteoporosis International* 1998; 8:OR22.
64. Lufkin EG, Whitaker T, Nickelsen T, Augueta R et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res*, 1998; 13:1747-1754.
65. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen-comparaive bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82:3425-3429.
66. Ott SM, Oleksik A, Lu Y, Harper K, Lips P. Bone histoporphometric results of a 2-year randomized, placebo-controlled trial of raloxifene in postmenopausal women (Abstract). *Bone* 1998; 23:S295.
67. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282 (7):637-645.
68. Barret-Connor E, Wenger NK, Grady D, Mosca L, Collins P, et al. Hormone and nonhormone therapy for the maintenance of postmenopausal health: the need for randomized controlled trials of estrogen and raloxifene. *J Women's Health* 1998; 7:839-847.
69. Cummings SR, Ecker S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breats cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189-97.
70. Fioretti P, Gambacciani M, Taponeco F, et al. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. *Maturitas* 1992;15:225.
71. Silverman SL. Calcitonin. *Am J Med Sci* 1997; 313:13.
72. Plosker GL, MacTavish D. Intranasal salcatonin (salmon calcitonin). *Drugs Aging* 1996; 8:378.
73. Reginster JY. Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. *Am J Med* 1991; S1:19.
74. Heaney RP, Saville PD. Etidronate dosidium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:593.
75. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323:73.
76. Thompson DD, Seedor JG, Quartuccio H, et al. The biphosphonate, alendronate, prevents bone loss in ovariectomiozed baboons. *J Bone Miner Res* 1992; 7:951.
77. Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Biphosphonate action: alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88:2095.
78. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101:488.
79. Riggs BL, Melton LJ III, O´Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in both mass both determine antifracture efficacy. *Bone* 1996; 18 (suppl):19S.
80. De Groen PC, Lubbe DF; Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335 (14):1016.

81. Vasikaran SD, Khan S, McCioskey EV, et al. Sustained response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1995; 17:517.
82. Matkovic V, Kostial K, Simonovic Y, et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979;32:540.
83. Matkovic V. Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med,* July 9, 1992:119.
84. Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet - I. *BMJ* 1989; 289:137.
85. Cumming RG. Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990; 47:194.
86. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272,24:1942.
87. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Effects of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328:460.
88. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N engl J Med* 1992; 327:1637.

Pautas para el Tratamiento Hormonal Sustitutivo

M. Manubens Grau
R. Sánchez Borrego
M. Durán Jordà

Conforme aumentan los conocimientos de la fisiología de los estados de deficiencia de estrógenos, las fórmulas de estas hormonas y las vías de administración se modifican para ajustarse a las necesidades cambiantes de estas mujeres.

Ningún producto, vía de administración o esquema combinado único, es adecuado para todas las mujeres. Por ello, el conocer las opciones disponibles puede ampliar el arsenal terapéutico que poder ofrecer a las usuarias.

Al referirse al tratamiento hormonal sustitutivo (THS), es importante recordar las características de la mujer de forma individual. El cumplimiento con un medicamento de administración cotidiana suele ser pobre. Conocer las preocupaciones de la mujer y sus actitudes en cuanto a la THS, será importante para valorar si se continúa el tratamiento a largo plazo.

La consideración cuidadosa de la fisiología de la mujer individual y cómo afecta la farmacocinética de la administración de estrógenos, también es importante.

El efecto final de la terapia esteroidea se verá mediatizado por una multitud de variables que van a condicionar la concentración de metabolito activo en plasma. Factores que influyen en la misma (depósitos hísticos, síntesis de hormona no consideradas, conversión periférica de precursores, metabolización, excreción, proteínas transportadoras, etc.) fundamentan, cada vez más, la

conveniencia de una personalización de la THS. Nuestro enfoque es sugerir tratamiento con estrógenos para todas las mujeres con síntomas de déficit hormonal, y recomendar la prevención contra la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. La decisión última la toma la mujer y debe estar basada en las informaciones que tengamos en ese momento. Por esto, la consulta periódica anual sirve para valorar la continuación del tratamiento según el balance riesgos/beneficios.

Pautas para el Tratamiento Hormonal Sustitutivo

Pautas THS

Sabemos que la finalidad de establecer un tratamiento durante el climaterio tiene dos motivos:

- Como tratamiento del síndrome climatérico con signos y síntomas desagradables.
- Como tratamiento preventivo de las consecuencias orgánicas que el déficit hormonal conllevará.

Este THS tiene que ser, como todos los tratamientos, *individualizado* atendiendo a las características particulares de cada mujer. Sin embargo no siempre es fácil decidir qué vía, dosis y tiempo de tratamiento será el idóneo para una determinada mujer.

En general, podemos decir que los niveles de estrógeno que hay que alcanzar en sangre para conseguir prevenir y/o tratar las enfermedades y síntomas climatéricos son los que corresponden a una fase folicular precoz, es decir: 17β-estradiol entre 40-60 pg/ml[1-2].

Si la mujer conserva útero, es *obligado* añadir gestágenos al tratamiento en las dosis necesarias para antagonizar los efectos estrogénicos, que aumentan paralelamente a la dosis de estrógenos.

Dosis, duración y tipo de gestágeno deben individualizarse, intentando conseguir el efecto protector endometrial deseado y minimizar la incidencia de efectos secundarios. La duración de la administración del gestágeno es tan importante como la dosis.

¿Cuándo iniciaremos el THS?

- *Cuando se establezca la indicación, independientemente del estadio evolutivo del climaterio.*

En el caso de la prevención de la osteoporosis y dado que la pérdida ósea estrógeno-dependiente ocurre principalmente durante la primera década de la menopausia, se ha propuesto que el tratamiento preventivo debe iniciarse entonces. Sin embargo, las mujeres que inician la THS muy posteriormente después de la menopausia también se benefician al conseguir detener la pérdida de masa ósea.

¿Hasta cuándo lo mantendremos?

- *Mientras existan objetivos terapéuticos concretos y relacionados con el déficit estrogénico.*

No existente, en la actualidad, consenso sobre la duración mínima recomendable del THS, ya que ésta depende de la indicación por la que

se ha prescrito THS. En lo que respecta al alivio de los trastornos vasomotores y problemas psicológicos, la mayoría de las mujeres encontrará que 2-3 años de THS serán adecuados. Sin embargo, un 25 % de las mujeres experimenta estos síntomas durante un promedio de 5 años y puede necesitar tratamiento durante este tiempo. Cuando se utiliza como tratamiento preventivo, el tratamiento a corto plazo no es eficaz, ya que cuando se suprime el THS, la pérdida ósea se activa de nuevo y los lípidos vuelven a los niveles previos al tratamiento, con el consiguiente riesgo de osteoporosis y coronariopatía[3]. Esto sugiere que la hormonoterapia de sustitución debe continuarse por tiempo indefinido si el objetivo primario es la prevención de osteoporosis y coronariopatía. Sin embargo, la mayor preocupación sobre el empleo a largo plazo de THS gira en torno al riesgo de cáncer de mama.

Parece por tanto lógico establecer un balance riesgo/beneficio, y mantener el THS tanto como sea posible, y suspenderlo antes de que se manifieste el incremento de riesgo mamario[4].

¿Qué dosis?

- *Las necesarias para frenar el síndrome climatérico y/o tratar y prevenir las consecuencias.*

Todos los estrógenos son capaces de inhibir la pérdida de masa ósea, siempre que se alcancen los niveles plasmáticos adecuados, sea cual sea la vía de administración[5]. Estos difieren entre de 40 a 60 pg/ml y de 25 a 75 pg/ml (niveles que corresponderían a los niveles premenopáusicos de la fase folicular precoz)[1]. No existe consenso sobre la mejor opción para la prevención de la osteoporosis: se ha publicado unas dosis mínimas eficaces de estrógenos para mantener la masa ósea[2] (Tabla 1), aunque otros autores afirman conseguir este objetivo trabajando con dosis menores de estrógenos[6].

El único sentido de intentar dosis bajas de estrógenos como medida preventiva de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer, radicaría en poder reducir así la dosis del gestágeno, aunque cada vez son más los autores y los argumentos que restan fuerza al supuesto negativo papel de éstos, como terapia que atenúa los beneficiosos efectos de los estrógenos. La inmensa mayoría de las publicaciones al respecto nos presentan datos relativos al perfil lipídico y con protocolos que han trabajado con dosis estándar. Citar por lo reciente y recurrido estudio PEPI[7], donde demuestra claramente, que el tratamiento con estrógenos solos es el que presenta unos valores más favorables de HDL, y de las pacientes

- 1-2 mg/día de estradiol valerato
- 1-3 mg/día de estradiol micronizado
- 1,5 mg/día de 17β-estradiol percutáneo
- 0,050 mg/día de 17β-estradiol transdérmico y en implante.
- 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados

Tabla 1. Dosis habituales de estrógenos.

tratadas con estrógenos más progesterona micronizada presentan, así mismo, unos niveles de HDL significativamente superiores a las tratadas con estrógenos más acetato de medroxiprogesterona. Señalar además, que, en todos los grupos, hubo una mejoría significativa al respecto; que se redujo las LDL y que se apreció un descenso del fibrinógeno con respecto al grupo control.

Mientras que las dosis para prevenir la pérdida de masa ósea están largamente contrastadas, las que determinan la protección cardiovascular no están bien definidas[4]. Por ello, en la actualidad, parece razonable utilizar la menor dosis eficaz.

¿Qué vía? Preferencia de la mujer

- *Si no hay imperativo médico, la debe escoger la mujer. Que sea cómodo para ella.*
- *Además de la preferencia de la mujer, existen indicaciones médicas definitivas para la terapia oral o transdérmica.*

Las vías de administración más empleadas en el momento actual son la oral y la parenteral. La oposición entre la vía oral y la vía percutánea parece mantenerse. Desde el punto de vista teórico, se ha reprochado a la vía oral su *"primer paso hepático"*, responsable de un aumento de la síntesis de la mayoría de las proteínas hepáticas. Sin embargo, es necesario recordar que:

— Sea cual sea la forma de administración, el principal estrógeno circulante es en definitiva el mismo: el sulfato de estrona, verdadero reservorio que asegura una liberación progresiva de estrona que un sistema enzimático universal convierte en estradiol, el único estrógeno que penetra en las células diana.

— Cualquier sustancia disuelta en el plasma sufre alrededor de 800 pasos por el hígado en 24 horas y nada demuestra que el primer paso sea más nocivo que los siguientes.

— Algunas modificaciones se consideran actualmente beneficiosas, como la modificación de las fracciones del colesterol y las de la Lp(a). Las discretas modificaciones de ciertos factores de la coagulación son más preocupantes y podrían hacer preferible la vía cutánea en las mujeres con riesgo de trombosis.

Vía oral

Los estrógenos sufren metabolismo de primer paso principalmente en el hígado; algunos se excretan en la bilis y son reabsorbidos desde el intestino. La micronización del estradiol proporciona buenas cifras de estrógenos sistémicos, aunque la absorción hacia el sistema porta y el efecto del primer paso de toda la dosis por el hígado permite una rápida conversión a estrona y la subsiguiente conjugación al 3-glucuronidato de estrona. Este rápido metabolismo a estrona y glucuronidato sólo se ve después de la administración oral, no cuando se administra estradiol por vía vaginal o transdérmica. Este paso metabólico e inactivación

estrogénica puede aumentar con ciertos tipos de medicamentos (fenitoína). El estradiol micronizado administrado por vía oral tiene una menor vida media que el sulfato de estrona, aunque para fines prácticos, la diferencia pudiera no tener significado clínico.

Se utilizan estrógenos conjugados (sulfato de estrona y estrógenos equinos conjugados) principalmente en el continente americano y el valerato de estradiol se prefiere en Europa.

Los estrógenos conjugados (ECE) (sulfato de estrona, 50% y metabolitos específicos equinos como sulfato de equilina 25% y 17α-dihidroequilina sulfato 15 %) se absorben con cifras máximas a las 4 horas y vida media de casi 12 h. La equilina es de alta potencia porque se deposita en tejido adiposo y continúa su acción después de interrumpir la administración.

Los estrógenos conjugados pueden tener un efecto hepático más potente que el estradiol micronizado cuando se dan dosis que alcanzan una cifra similar de estradiol sérico. Esto pudiera ser una ventaja, cuando se consideran mejores perfiles de lípidos producidos por cambios en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, o una desventaja cuando se considera el sustrato de renina o los factores de coagulación. Aunque estas diferencias entre estrógenos orales pueden ser importantes desde el punto de vista teórico, no son significativas desde el punto de vista clínico.

Los estrógenos sintéticos (dietilestilbestrol, etinilestradiol y quinestrol) rara vez se usan durante la menopausia.

Vía transdérmica

Es en la actualidad, la alternativa más válida a la vía oral; la vía parenteral más utilizada.

Los esteroides se absorben rápidamente a través de la piel. El estradiol absorbido por una vía no oral elude el *efecto de primer paso* en el hígado y el rápido metabolismo vinculado con este efecto. La administración transdérmica de este fármaco tiene un menor efecto sobre el hígado cuando la dosis es equivalentemente a la que se toma por vía oral, lo que tiene ventajas y desventajas. Por ejemplo, los estrógenos transdérmicos tienen poco efecto sobre los triglicéridos (lo que pudiera ser importante en algunas mujeres con hipertrigliceridemia) y menos efecto sobre los factores de coagulación y el sustrato de renina. Sin embargo, esta vía de administración tiene efecto sobre los cambios favorables del colesterol, relacionados con la administración oral. Para mujeres extremadamente sensibles a las fluctuaciones diarias en las cifras de estrógenos sistémicos, los métodos transdérmicos pueden aportar cifras estables de estradiol sérico durante los primeros 2 días después de su aplicación[8]. Existen parches que deben cambiarse dos veces a la semana (un parche dura 3 días y el otro 4 días) y parches semanales.

En algunas mujeres existe sensibilidad cutánea, que surge de una alergia tópica real a la sustancia adhesiva, o como resultado de dermatitis por oclusión en piel sensible al parche, que impide el paso de aire durante varios días. Esto último se puede mejorar desprendiendo todos los días el parche y cambiándolo de lugar.

Hay situaciones en que debemos considerar el uso de la vía transdérmica. Los preparados transdérmicos son especialmente útiles en los pacientes con ciertos antecedentes de riesgo (Tabla 2). Los estudios de perfiles de la coagulación en las mujeres menopáusicas sanas muestran mínimos o ningún cambio significativo en la respuesta a la terapia estrogénica oral. El uso de estradiol transdérmico evita el efecto del primer paso hepático y no tiene efectos adversos en los parámetros de coagulación. Los niveles de antitrombina III parecen ser superiores con la vía transdérmica que con la oral[9].

La falta de cumplimiento de la terapia con estrógenos transdérmicos se relaciona con la existencia de problemas de adherencia, sensibilidad de la piel, incomodidad y dificultades técnicas en su aplicación. El parche matricial, comparado con el de reservorio, presenta menos problemas y dificultades técnicas y una utilización más cómoda. Los datos sobre la absorción del estradiol a partir de las diferentes zonas de la piel indican que la absorción es mayor y más constante a partir de los glúteos y el abdomen. Existen variaciones en las características de absorción de la piel dependiendo de las diferentes zonas consideradas, y este hecho puede estar influido por el contenido lipídico, el grosor dérmico, la presencia de vello y la circulación sanguínea superficial[7].

Parece ser que los parches de 7 días de estrógenos proporcionan una liberación más constante del fármaco que los parches de dos veces por semana. Así mismo, al ser necesario sustituir este parche matricial solamente una vez a la semana, en lugar de dos veces, puede mejorar el cumplimiento.

Cálculo biliar o vesiculopatía
Hipertrigliceridemia
Hiperinsulinemia
Historia de trombosis venosa o evento trombótico (sin un factor de riesgo conocido)
Hipertensión mal controlada
Enfermedad vascular
Infarto de miocardio reciente
Inmovilidad (traumatismo o postoperatorio)
Cefaleas/migraña
Síndrome de malabsorción
Disfunción hepática crónica
Tabaquismo

Tabla 2. Condiciones en que debe valorarse el uso de la vía transdérmica.

Vía percutánea

El estradiol y otros esteroides pueden ser absorbidos a través de la piel cuando se aplican suspendidos en un gel hidroalcohólico. Tras la absorción, el esteroide se almacena en el estrato córneo y desde aquí, va difundiendo a través de la epidermis y dermis pasando a los capilares y a la circulación general.

La absorción es variable según la superficie de aplicación, el lugar de la aplicación, la dosis aplicada y la capacidad de almacenamiento y difusión y ello explica la gran variedad individual[10]. En general, se recomienda una aplicación diaria de 2,5-3 gr de crema que contiene 1,5 mg de estradiol, que origina unos niveles plasmáticos aceptables en 4-6 horas que se mantienen hasta 24-48 horas.

Vía vaginal

La absorción vaginal de estrógenos se ha utilizado ampliamente, con máxima popularidad para el tratamiento de la vaginitis atrófica. La vía vaginal es útil para uso intermitente a dosis baja en el tratamiento de la atrofia urogenital y en mujeres en quienes representa una ventaja evitar los efectos hepáticos del fármaco.

Vía intranasal

Los estrógenos se pueden absorber por vía nasal en forma de nebulizaciones. Dos pulverizaciones de 150 µg/día condicionan niveles plasmáticos de E_2 semejantes a los conseguidos con 2 mg de estradiol micronizado por vía oral. Tiene las ventajas de la administración parenteral y permite modificar y ajustar con facilidad la dosis necesaria, pero a pesar de su fácil manejo, su utilización es muy rara. En la actualidad, se están planteando algunos ensayos clínicos multicéntricos *fase III* con el estradiol intranasal[11].

Inyectables

A pesar de la prevalencia en EE.UU. del uso de estrógenos inyectables, hay pocos datos acerca de sus efectos hepáticos. Se sabe que este método de administración proporciona cifras más altas de estrógenos durante un mayor tiempo. Antes del uso sistemático de gestágenos, esta vía se relacionaba con una tasa mucho mayor de hiperplasia endometrial que la vía oral. La importancia de la farmacocinética de la administración de las formas intramusculares *de depósito* es que alcanza su máxima concentración varios días a semanas después de la inyección y las cifras disminuyen en las siguientes semanas. Las concentraciones alcanzadas suelen ser suprafisiológicas (>1000 pg/ml), lo que explica la tasa más elevada de hiperplasia endometrial.

A diferencia de otros preparados utilizados en la menopausia, los estrógenos inyectables se prescriben más a menudo a mujeres jóvenes histerectomizadas y ooforectomizadas. Estas mujeres tienen la pérdida estrogénica más aguda y suelen presentar síntomas vasomotores más intensos. Las usuarias de estrógenos inyectables tienden a mayores fluctuaciones de estradiol y pueden presentar síntomas cuando todavía tienen cifras suprafisiológicas de estrógenos. Esto lleva a necesitar inyecciones más frecuentemente. La naturaleza "adictiva" de esta respuesta es un problema difícil de tratamiento, que acompaña esta forma de administración de estrógenos.

Implantes

Los implantes se consideran un sistema de administración más parecido al fisiológico, porque pueden diseñarse para liberar una cantidad definida de estradiol a la circulación sistémica durante un periodo prolongado.

Aunque dichos implantes pueden ser de dosis diferentes, la dosis más frecuente para postmenopáusicas es de 25 mg cada seis meses. Con esta dosis se alcanza una cifra de estradiol de 60 pg/ml. Es necesario el tratamiento antagonista con gestágenos como mínimo por 14 días, debido a las altas concentraciones sanguíneas de estradiol.

Tiene los inconvenientes de la necesidad de implantación, la variabilidad en la liberación de estradiol, el riesgo de *taquifilaxia* y la dificultad en interrumpir la acción estrogénica en un momento dado.

Vía sublingual

Los estrógenos también se pueden absorber por vía sublingual, aunque siempre existe alguna participación oral con lo cual hay una gran variabilidad con importantes fluctuaciones en los niveles plasmáticos. Con 0.5 mg de estradiol micronizado por vía sublingual se obtienen niveles plasmáticos similares a los obtenidos con 2 mg por vía oral. No es una vía muy utilizada en la THS.

Ventajas y desventajas de las diferentes vías de administración de estrógenos

Ruta	Ventajas	Desventajas
Oral	Fácil de administrar Fácil de interrumpir Corta vida-media Barato Beneficios bien establecidos	Náuseas y dispepsia Cumplimiento no garantizado Efecto primer paso
Transdérmica	Fácil de administrar Fácil de interrumpir Corta vida-media No efecto *primer paso*	Reacciones cutáneas Cumplimiento no garantizado Relativamente caro
Implantes subcutáneos	Cumplimiento garantizado No efecto *primer paso*	Procedimiento quirúrgico menor Larga vida-media Difícil de interrumpir Requiere gestágenos orales Taquifilaxia

¿Qué pauta?

- *También puede escogerla ella, una vez realizada la exploración y vistos resultados de pruebas complementarias ya estaremos en condiciones de indicar la necesidad o no del tratamiento.*

Para la *individualización* de este tratamiento atenderemos a:

- Situación personal:
  - — Etapa del climaterio en que se presenta
  - — Edad
  - — Antecedentes patológicos, generales (diabetes, hipertensión arterial, etc.) y ginecológicos (miomas, hiperplasia, mastopatía, etc.)
  - — Presencia o no de útero.
- Motivo de consulta:
  - — Existencia de síndrome climatérico
  - — Existencia de patología (osteoporosis, enfermedad cardiovascular)
  - — Prevención de enfermedades estrógenodependientes
- Prescribir un tratamiento cómodo para ella ya que durará años y, por lo tanto, si no hay imperativo médico, ella puede decidir cuál es la vía con la que se encontrará más cómoda. La dosis la decide el ginecólogo atendiendo a la anamnesis (síndrome premenstrual, hipermenorrea) y a los años de amenorrea; la pauta puede ser decidida entre los dos, pero explicándole si tiene necesidad de tomar gestágenos y no desea hemorragia por deprivación, que no siempre se consigue y que puede tener *spotting*.

Pautas

- Mujer sin útero. No precisa gestágeno. La adición de gestágeno en mujeres histerectomizadas puede estar indicada cuando la cirugía ha sido por adenocarcinoma de endometrio, pudiéndose o no utilizar en casos de endometriosis y en mujeres postratamiento de cáncer de mama.
  La pauta más utilizada es la terapia estrogénica continua.

- Mujer con útero.
  - — Pauta cíclica o continua estrogénica secuenciada por un gestágeno los últimos 10 a 14 días de cada ciclo, que puede provocar hemorragia por deprivación.
    Se pretende reproducir el patrón de secreción hormonal ovárica durante el ciclo de la mujer en la etapa reproductiva y, en consecuencia, su acción sobre el endometrio es muy similar a lo que ocurre en el ciclo menstrual, lo que explica la elevada frecuencia de sangrado regular.
    Existe la posibilidad de administrar un gestágeno de forma cíclica (durante 10 a 14 días) pero cada 3 ó 4 meses, para tener un sangrado por deprivación de forma trimestral o cuatrimestral[12].
  - — Pauta continua combinada y pauta *ciclo-fásica*. No provocarán hemorragia.

La pauta combinada continua se basa en la administración continua de estrógenos y gestágenos, con el objetivo de producir atrofia del endometrio y, por tanto, de evitar el sangrado. Debemos advertir que a veces se puede presentar algún *"spotting"*, que suele desaparecer en unos meses.
Una variante es la pauta *ciclo-fásica*. El gestágeno puede administrarse en ciclos de una dosis cada tres días o bien, durante tres días consecutivos alternando con tres sin tratamiento[13]. En ambos casos, el gestágeno se asocia a una pauta estrogénica continua. Su objetivo teórico es provocar también una atrofia endometrial.

1. Menopausia precoz

Suelen aceptarlo mal. Dar un tratamiento que les "recuerde" menos la patología, por lo que la pauta más indicada será la cíclica. No debemos olvidar que el fallo ovárico prematuro es indicación absoluta del THS; pero debemos recordar que éste no protege de un embarazo, por lo que:

- Mujer sin deseo genésico:
  - — Si la mujer no desea embarazo:
    - Anticonceptivos orales en aquellas que no tengan riesgo para la enfermedad vascular.
    - DIU liberador de gestágenos asociado con estrógeno natural en fumadoras, hipertensión, hipercolesterolemia y obesas.
  - — Cuando no hay riesgo de embarazo:
    Puede usarse cualquier preparado del mercado, escogiendo entre diferentes gestágenos, según necesidades

- Mujer con deseo genésico:
  Las pautas continuas tienen los mismos beneficios metabólicos y de prevención que las cíclicas pero producen atrofia endometrial, por lo tanto no son las indicadas en una mujer joven con deseo genésico, aunque en el momento de la visita no lo tenga claro, es obligación nuestra ofrecerle las mejores posibilidades. Aconsejaremos, pues, pauta cíclica.

2. Mujer perimenopáusica

Con sintomatología florida, o con indicación de prevención de osteoporosis o de enfermedad cardiovascular.

- Mujer que desea hemorragia por deprivación:
  En mujeres que deseemos regularizar los ciclos irregulares típicos de esta etapa y en las que deseen continuar con ciclos regulares indicaremos las pautas combinadas cíclicas.
  Si la mujer refiere sintomatología durante la semana libre de tratamiento, indicaremos una pauta estrogénica continua asociada

con una pauta cíclica de gestágenos.

- Mujer que no desea menstruar:
  Como hemos comentado anteriormente, en este caso está indicada una pauta combinada continua, resaltando la posibilidad de que presente sangrados irregulares.

3. Mujer con menopausia de más de 1 año

Se pueden instaurar las mismas pautas que en el caso anterior. En mujeres que no deseen sangrado menstrual, también podemos instaurar tratamiento con monoterapia con tibolona o con los nuevos SERMs. Tibolona es un 19-norderivado del grupo de los estranos, con triple acción (acción estrogénica, gestagénica y androgénica suave). Las mujeres sin sintomatología climatérica y con riesgo de osteoporosis también podrían beneficiarse de tratamiento con raloxifeno.

¿Qué controles realizaremos?

- *Cuando se prescribe THS se debe incidir sobre los aspectos en cuanto a los controles que deberemos realizar. No serán diferentes de los que realizan las mujeres que no usan THS, excepto para mejorar el cumplimiento y para ajustar su tratamiento, ya que este debe ser totalmente personalizado.*

Una vez que se instaura un tratamiento, es útil una consulta de control de la evolución después de un breve intervalo, como tres a seis meses, para detectar a quienes tengan dificultades, efectos secundarios, dudas o interrogantes en cuanto a sus prescripciones.

Es necesario recordar el bajo cumplimiento, sobre todo al iniciar el tratamiento y durante todo el primer año de uso. Una breve consulta intermedia da la oportunidad de reforzar la información en cuanto a la decisión original y hacer algunos cambios de tratamiento, para aliviar preocupaciones o problemas individuales. Si no lo hacemos de esta forma y la mujer se siente incómoda, el abandono del THS será seguro.

Otra alternativa al THS: Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos constituyen hoy en día una buena alternativa en aquellas mujeres en las que el THS está contraindicada o no aceptan la sustitución estrogénica.

Son compuestos naturales que forman parte de numerosos alimentos. Las isoflavonas son la clase más potente de fitoestrógenos y son casi exclusivas de las legumbres. La soja es la legumbre de consumo humano con mayor contenido en isoflavonas.

A los fitoestrógenos se les atribuyen propiedades estrogénicas y antiestrogénicas, ya que en la prevención de la enfermedad cardiovascular y los sofocos actuarían como agonistas, mientras que en la reducción de

cánceres hormonodependientes actuarían como antagonistas. A partir de esta hipótesis se consideran a estos compuestos SERMS de origen vegetal. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos son moléculas cuya fórmula química está próxima a los estrógenos, siendo agonistas en unos tejidos y antagonistas en otros, sin dejar de actuar siempre sobre el mismo receptor.

Existe evidencia científica[14] de que el suplemento de 35 mg/día de isoflavonas en la dieta en mujeres perimenopáusicas, produce un descenso de los niveles lipídicos, tensión arterial y severidad de las sofocaciones.

Asimismo, parece que podría prevenir la aparición de cáncer de mama[15] o de útero.

Esto explica que los fitoestrógenos, son al menos parte de la razón por la cual los vegetarianos y la población asiática (gran consumidora de soja) tengan un índice menor de cánceres hormonodependientes y enfermedades coronarias. Hay evidencia de que las isoflavonas pueden tener un efecto preventivo sobre la resorción ósea debido a su efecto agonista estrogénico a nivel del hueso, y aunque existe controversia al respecto, parece ser que ejercen también un efecto favorable en lo que se refiere a la maduración del epitelio vaginal[16].

Frases clave:

- **El THS proporciona un alivio rápido y eficaz de los síntomas perimenopáusicos y tiene unos efectos positivos demostrados sobre el bienestar y la calidad de vida.**
- **No deben subestimarse los efectos psicológicos positivos de una mejoría del aspecto físico o de la propia imagen y del bienestar general de la mujer.**
- **Los beneficios del THS en cuanto al alivio de los síntomas perimenopáusicos y la prevención de las secuelas a largo plazo del déficit hormonal postmenopáusico son bien conocidos.**
- **La individualización del THS es esencial en el tratamiento de la mujer climatérica.**
- **Las dosis serán las mínimas necesarias para tratar los síntomas y prevenir las consecuencias que este déficit hormonal comportará.**
- **La pauta y vía de administración serán elegidas según la comodidad para la mujer.**

Bibliografía

1. Sitruk-Ware R. Los estrógenos en el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia" CAP: Aspectos prácticos del tratamiento hormonal sustitutivo. CIBA-GEIGY 1993: 45-56.
2. Stevenson JC. Late prevention of hip fractures with hormono replacement therapy. *Osteoporos Int* 1996; 6:64-67
3. Scheneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Cronología de los estrógenos posmenopáusicos para conseguir un valor óptimo de la densidad mineral ósea. Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277:543-547.
4. Clinical síntesis conference. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354:152-155.
5. Christiansen C, Christiansen MS, et al. Pathophysiological mechanism of estrogen effect on bone metabolism. Dose-response relationships in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol* 1982; 55:1124-1130
6. Dueñas JL. Osteoporosis climatérica: Prevención y tratamiento fundamental básicos y cíclicos en menopausia. Editorial libro del año 1996. Aran. (Janssen-Cilag) Cáp. 6 Pág. 135-151
7. *The writing group for the PEPI trial.* Effects of oestrogen and oestrogen/progestin regimens on heart disease; risk factor in postmenopausal women. The Postmenopausal Oestrogen/Progestin Intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273:199.
8. Berner B, John VA. Pharmacokinetic characterization of transdermal delivery systems. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26:121-134.
9. Crook D. Consecuencias metabólicas del tratamiento de sustitución hormonal no oral en mujeres postmenopáusicas. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 Suppl 16:4-13.
10. Jarvinen A, Granander M, Nykanen S, et al. Farmacocinética constante del gel de estradiol en mujeres postmenopáusicas: efectos del área de aplicación y lavado. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 Suppl 16:14-18.
11. Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, Christiansen C. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Aerodiol Study Group. *Lancet* 1999; 353:1574-1578.
12. Ettinger B, Selby J, Citron JT, Vangessel A, Ettinger V, Hendrickson MR. Cyclic hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet Gynecol* 1994; 83:693-700.
13. Casper RF. Estrogen with interrupted porgestin HRT: a review of experimental and clinical studies. *Maturitas* 2000 Feb; 34,2:97-108.
14. Washburn S, Burka GL, Morgan T, et al. *Menopause:* 1999 ; 6(1): 7-13.
15. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, et. *Lancet* 1997; 350 (9083); 990-994.
16. Dalais FS, Rice GE, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1:124-9.

Gestágenos en la perimenopausia

J. Haya Palazuelo
R. Sánchez Borrego

Desde que en 1975 se relacionó el uso posmenopáusico de estrógenos con el cáncer de endometrio [1,2], se utilizan los gestágenos para disminuir el riesgo de hiperplasia de endometrio. Con el uso de estrógenos sin oposición existe una incidencia de 18-32 % de hiperplasia endometrial, a menudo con atipias citológicas que indican una lesión premaligna. Agregando 7 días de tratamiento con gestágenos cada mes, la tasa de hiperplasia disminuye al 3 %. Aumentando el tiempo de administración con gestágenos de 12 a 13 días, la incidencia de hiperplasia disminuye a menos del 1% [3].

Gestágenos en la perimenopausia

Definición y clasificación de los gestágenos

Los gestágenos son moléculas de acción hormonal que se caracterizan, como su nombre indica, por favorecer el desarrollo del embarazo en los mamíferos. Cualquier sustancia que transforme el endometrio estimulado por los estrógenos hacia una fase secretora es un gestágeno[4].

Pueden clasificarse en naturales y sintéticos. Existe un único gestágeno natural con importancia biológica significativa: la progesterona. Por el contrario, contamos con un gran número de gestágenos sintéticos, cada uno con sus propias peculiaridades. Aunque se han clasificado a los gestágenos sintéticos en tres grupos: pregnanos, estranos y gonanos, en la actualidad, se prefiere clasificar a los gestágenos en dos categorías: los derivados de la 19-nortestosterona y los derivados de la 17-hidroxiprogesterona (Tabla 1).

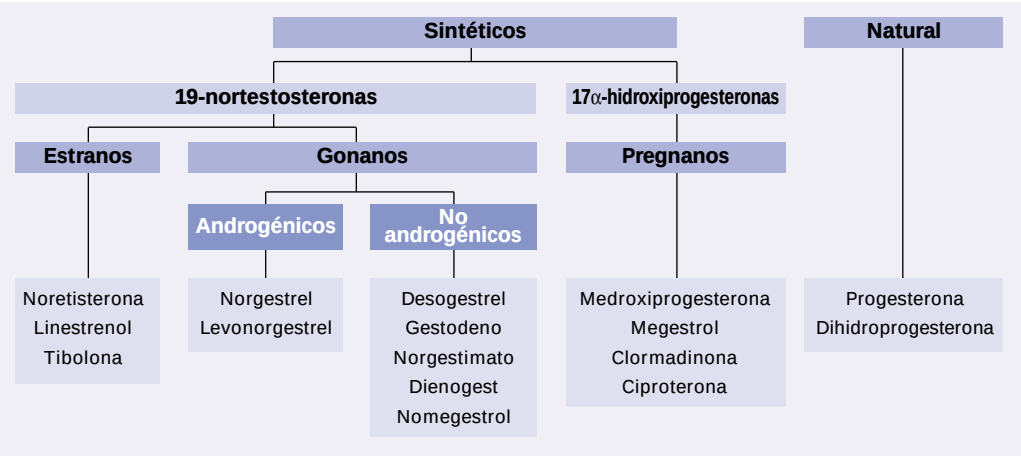


Tabla 1. Clasificación de los gestágenos

Farmacodinamia y selectividad

Una vez ingeridos, los esteroides se absorben en el intestino delgado, de donde son transportados por el sistema porta al hígado, donde pueden modificarse y circular de manera sistémica o eliminarse por excreción biliar. Este es el llamado efecto presistémico o de *primer paso hepático*. De la vesícula biliar las moléculas retornan al intestino delgado, se reabsorben en la circulación porta o se excretan en las heces. El levonorgestrel sufre efecto de primer paso menos intenso que los demás gestágenos, lo que produce menos variaciones de la biodisponibilidad entre usuarias[5].

Pueden ser absorbidos por vía oral, vaginal, o a través de la piel. Para que la progesterona se absorba de forma eficaz por vía oral, es necesario emplear la forma micronizada.

Efectos metabólicos de los gestágenos

En cuanto al metabolismo de las lipoproteínas, los efectos derivan en buena medida de su afinidad por los receptores androgénicos. La *lipasa hepática* es sensible a este tipo de actividad, de manera que la potenciación de la misma supone eliminar de la circulación un alto número de moléculas de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Ello coexiste con ascensos de colesterol total y LDL-colesterol, dibujando en conjunto un perfil aterogénico[6].

Esta situación es más clara con los gestágenos nor-derivados. Por este motivo, se recomendó hace ya algún tiempo el empleo de los derivados de la progesterona y, más recientemente, de la propia progesterona micronizada, con resultados claramente mejores.

Entre los derivados sintéticos de la progesterona, el *acetato de ciproterona* destaca por su perfil anti-androgénico. Este detalle, unido a su potente actividad progestacional, ofrece la ventaja de mantener un buen control endometrial a la vez que elimina la preocupación por los efectos androgénicos.

Tipos de gestágenos

Cuando se descubrió la estructura química de la progesterona (Figura 1) se comprobó que en la forma aislada en ese momento sólo tenía actividad importante si era administrada por vía parenteral. Esto llevó a los investigadores a buscar compuestos activos por vía oral, que permitieran una administración más cómoda.

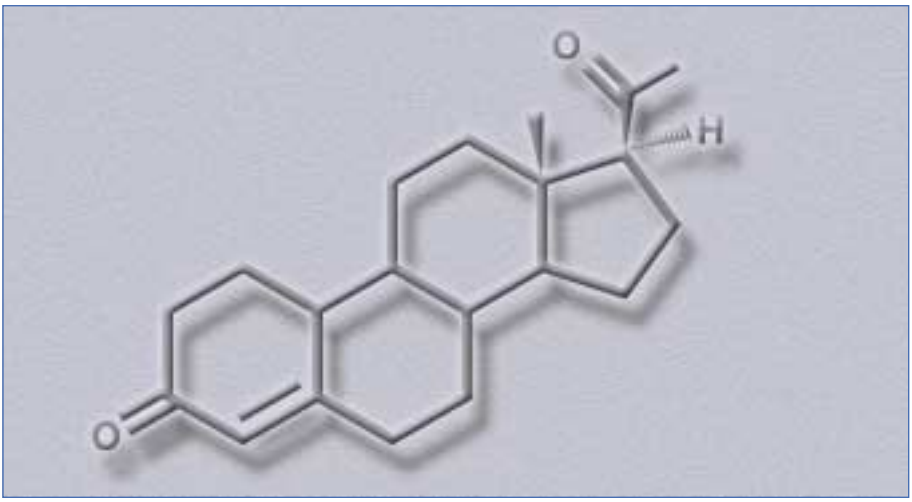


Figura 1. Fórmula estructural de la progesterona.

Gestágenos derivados de la testosterona

Al conseguirse, en 1938, el primer estrógeno de síntesis con actividad tras su administración oral, mediante la introducción de un grupo etinilo en el carbono 17, se intentó extrapolar este principio a otras hormonas esteroides, entre ellas la testosterona. Así se obtuvo la etinil-testosterona (o 17-alfa-etinil-testosterona o etisterona), con un grupo etinilo en el carbono 17, que sorprendentemente presentaba propiedades progestacionales, que se mantenían incluso después de su administración por vía oral[7]. Este fue el primer gestágeno de la historia activo por vía oral, pero que desgraciadamente mantenía una intensa acción androgénica, con lo que esto supone de efectos secundarios (aumento de peso, hirsutismo, alteración del perfil lipídico, con aumento de la LDL y descenso de la HDL, etc).

Así como la adición del grupo etinilo en el carbono "17" resulta decisiva para la adquisición de la actividad progestacional por vía oral, la eliminación del grupo metilo "C19" del carbono "10", que potencia aún más la actividad gestagénica de la molécula y elimina un gran parte de la actividad androgénica. La primera molécula obtenida mediante esta estrategia fue la 17-alfa-etinil-19-nortestosterona, conocida generalmente como noretisterona o noretindrona[7].

Mediante la modificación de la molécula de noretisterona se obtienen una gran cantidad de gestágenos (Figura 2). Todos ellos se conocen con el nombre genérico de 19-norderivados[8], y tienen en común la adición del grupo etinilo en el carbono 17 y la falta del carbono 19.

Las primeras modificaciones efectuadas en la noretisterona consistieron en la adición de diversos radicales a la molécula de noretisterona. Se obtuvieron así los 19-norderivados de primera generación o estranos. En

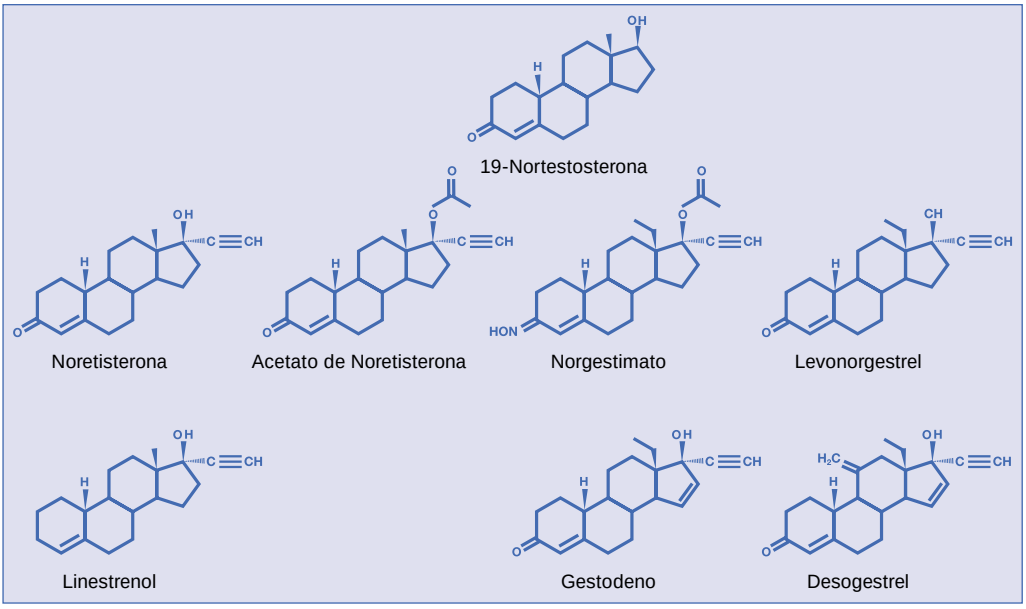


Figura 2. 19-Norderivados.

este grupo encontramos, además de la noretisterona, el noretinodrel, linestrenol, etinodiol, norgestrienona, etinerona y la tibolona, entre otros.

La denominación de estranos hace referencia a que todos los miembros de este grupo tienen una cierta acción estrogénica, variable según cada molécula. Así encontramos que los estranos tienen acción androgénica (recuerdo de su procedencia de la testosterona), gestagénica y estrogénica. De estas acciones, la menos deseable es la androgénica, ya que de ella se derivan importantes efectos secundarios, como ya hemos comentado anteriormente.

Posteriormente, buscando disminuir la actividad androgénica de estos primeros 19-norderivados, se realizó la sustitución del radical metilo del carbono "13" por otros radicales. Ello dió lugar a una nueva familia de 19-norderivados: los gonanos. Se caracterizan por tener una actividad gestagénica muy intensa, mayor que la de los estranos, lo que les hará ideales para su uso en anticoncepción oral. Sin embargo, algunos de ellos conservan actividad androgénica, por lo que desde el punto de vista clínico resulta útil dividir los gonanos en dos grupos: androgénicos y no androgénicos, o también "mal llamados" 19-norderivados de segunda y tercera generación respectivamente [6]. Dentro de los gonanos con acción androgénica encontramos el norgestrel y su isómero activo, el levonorgestrel. En el grupo de los gonanos no androgénicos se encuentran el norgestimato, el desogestrel, el gestodeno. Recientemente se han incorporado a este grupo nuevos gestágenos: el dienogest y el nomegestrol.

La experiencia con los gonanos no androgénicos (19-norderivados de tercera generación) procede sobre todo del campo de la anticoncepción. También tienen una gran perspectiva de futuro en la perimenopausia y en la menopausia, ya que por su potencia gestagénica se precisan dosis bajas para controlar el ciclo y proteger el endometrio de la acción estrogénica. La ausencia de efecto androgénico permite que los estrógenos manifiesten todos sus efectos beneficiosos, especialmente en el área cardiovascular.

Gestágenos derivados de la progesterona

Los gestágenos sintéticos que tienen su origen en la molécula de progesterona, conocidos generalmente con el nombre de pregnanos, se obtienen mediante la adición de un grupo acetilo en el carbono "17". También se conocen con el nombre de 17-acetoxi-progestágenos. En este grupo encontramos la clormadinona, medroxiprogesterona, ciproterona y nomegestrol. En conjunto, se caracterizan por tener una actividad gestagénica más potente que la de la progesterona, pero menor que la de los 19-norderivados (Figura 3).

La medroxiprogesterona acetato (MAP) tiene propiedades más parecidas a la progesterona natural. Es un derivado de la 17α-hidroxiprogesterona, estructura que le confiere una actividad progestacional hasta 10 veces superior al principal metabolismo de la progesterona. Reduce las concentraciones intracelulares de *estradiol deshidrogenasa* estimulando una *5α-reductasa hepática* que al acelerar el metabolismo androgénico disminuye la transformación de andrógenos en estrógenos. Todo ello le

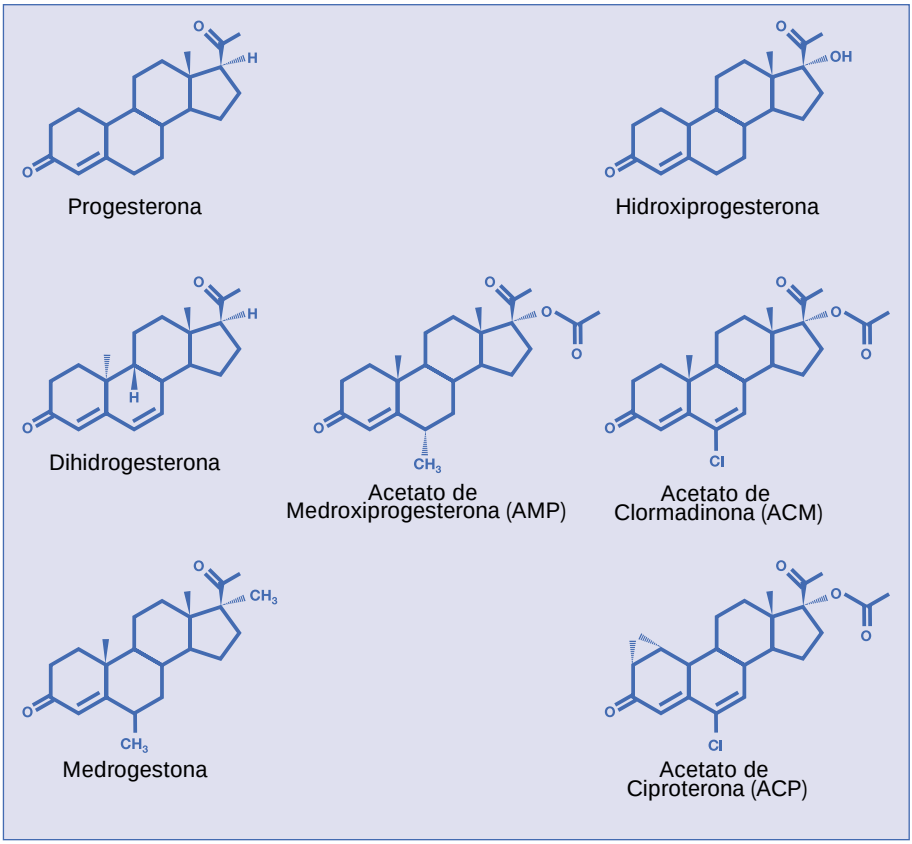


Figura 3. Gestágenos derivados de la progesterona.

confiere una actividad antiestrogénica y antiandrogénica característica, lo cual se asocia con una menor incidencia de efectos secundarios androgénicos[3] (acné y piel grasa). A dosis de 10 mg en régimen cíclico no tiene efecto sobre los hidratos de carbono y son escasos los efectos sobre el metabolismo lipídico.

Sin embargo, se han observado diferencias importantes entre una mujer y otra. Para muchas mujeres, una dosis de 5 mg durante 12 días cada mes, es suficiente para la protección endometrial, pero otras requieren 10 mg. A veces es suficiente una dosis tan baja como 2.5 mg/día durante 12 días.

Una interesante excepción dentro de este grupo lo constituye el acetato de ciproterona (ACP). Este gestágeno tiene una acción gestagénica tan potente como la de los 19-norderivados, y también tiene afinidad por el receptor androgénico, pero en este caso en lugar de activarlo lo inhibe[9]. Estas particularidades quizás vengan dadas por la presencia de tres radicales "atípicos" en el seno de su molécula, entre ellos un átomo de cloro (Figura 4). Dada su potencia gestagénica se puede utilizar para controlar el ciclo con dosis relativamente pequeñas (en torno a 1 mg al día)[10]. Además, debido a su bloqueo del receptor para andró-

genos, se puede utilizar este gestágeno como un eficaz antiandrógeno, a dosis más altas[11]. Por otro lado, no presenta actividad antiestrogénica, de manera que preserva los efectos beneficosos de los estrógenos sobre el perfil lipídico.

Un nuevo gestágeno es la drospirenona. Aún se tiene poca experiencia en su uso clínico, aunque se le augura un gran porvenir, ya que aúna actividad gestagénica con acción antiandrogénica y antimineralocorticoidea[12].

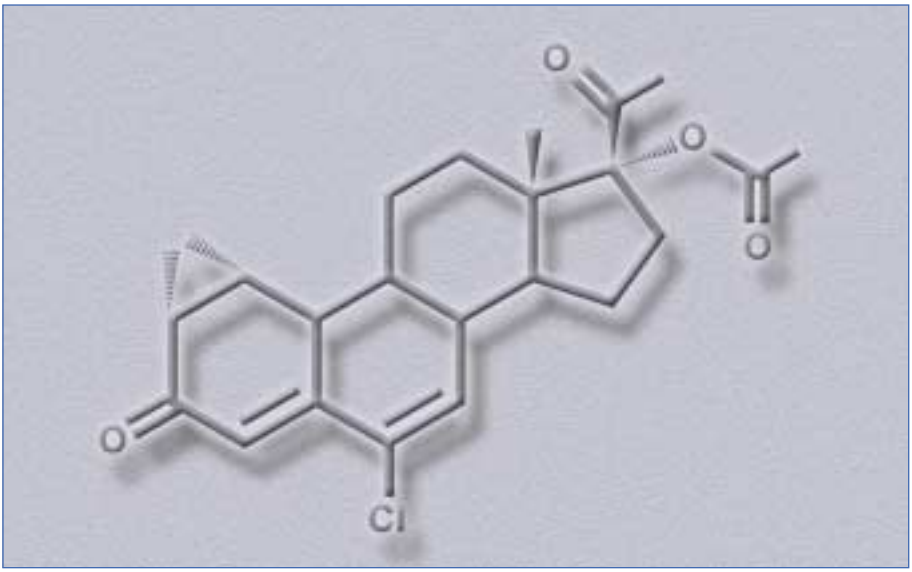


Figura 4. Ciproterona acetato.

Progesterona

El último grupo de gestágenos disponibles está formado por la misma progesterona. La tendencia es administrar aquellos compuestos con mayor similitud al compuesto natural.

Actualmente está disponible en forma micronizada, lo que la hace útil por vía oral, y como isómero de ésta: la retroprogesterona. Ambas moléculas tienen efectos metabólicos neutros, sin ninguna acción androgénica, lo cual es ventajoso con respecto a los 19-norderivados y la mayoría de los pregnanos[13].

Siendo un magnífico gestágeno, la principal desventaja de la progesterona es que su potencia gestagénica es pequeña, por lo que se requieren dosis altas para conseguir un efecto progestacional significativo, lo cual les resta cierta utilidad en la clínica. Debido a su menor poder gestagénico, es difícil conseguir un buen control del ciclo durante la perimenopausia, en donde no son infrecuentes los “picos descontrolados” de estradiol. No ocurre lo mismo en la menopausia establecida, en donde los únicos estrógenos significativos de la mujer son los que nosotros le proporcionamos. En esta situación adquiere mucha mayor utilidad, controlando perfectamente

el endometrio con dosis de 100-300 mg al día (según sea una pauta cíclica o continua, y la dosis de estrógeno que administremos).

Los efectos secundarios también limitan su uso debido a que produce somnolencia, y sangrados irregulares en relación con la dificultad de su dosificación y a que no se llega a alcanzar la amenorrea.

El efecto de la progesterona administrada por vía oral sobre el hígado no se ha estudiado tan ampliamente como el de los gestágenos sintéticos. No obstante, las investigaciones indican que la progesterona oral no tiene efecto adverso sobre las lipoproteínas[14]. Puede administrarse por vía vaginal. Parece ser que la aplicación percutánea de la crema de progesterona puede ser también una vía segura y eficaz de administración[15].

La dihidrogesterona (retroprogestágeno) es el gestágeno sintético más parecido a la progesterona natural, se absorbe bien y no puede ser metabolizada a estrógenos ni a andrógenos, con las ventajas que ello supone. La dosis eficaz es de 10-20 mg/día.

Los gestágenos ejercen un efecto beneficioso sobre el endometrio al oponerse al estímulo mitótico que ejercen los estrógenos y alterar el patrón de producción de proteína intracelular[3]. Los gestágenos pueden prescribirse cada ciclo mensual, de forma continua, o en regímenes trimestrales (cuatro veces por año).

Valoración de los diferentes gestágenos en la mujer perimenopáusica

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, los mejores gestágenos, en general, serán los que presenten un mayor efecto gestagénico sin efectos androgénicos. La ausencia de efecto androgénico va a suponer una importante reducción de los efectos secundarios, y va a permitir que los estrógenos manifiesten sus beneficios cardiovasculares en toda su magnitud.

Dentro de los 19-norderivados, los gestágenos mal llamados “de tercera generación” (desogestrel, gestodeno y norgestimato) actualmente sólo están disponibles en el área anticonceptiva. Sin embargo, es de esperar que pronto dispongamos de preparados adecuados para la mujer peri y postmenopáusica.

La progesterona es muy útil, como hemos comentado anteriormente, en la mujer con una menopausia establecida, pero en la perimenopausia el control del ciclo no suele ser bueno. Por ello posiblemente no sea el gestágeno más adecuado para usar en este grupo de mujeres.

La drospirenona es un gestágeno con un enorme futuro, si se confirman todas las expectativas que existen sobre él. Pero de momento está iniciándose su uso, por lo que es de prever que aún pase algún tiempo antes de tenerlo a nuestra disposición en la clínica.

Teniendo en cuenta todo lo dicho, un gestágeno adecuado para la mujer perimenopáusica y disponible actualmente en nuestro país es la ciproterona acetato. Este gestágeno, por su acción potente, es capaz de controlar adecuadamente el ciclo con dosis de 1 mg al día, 10 días al mes. A esta dosis no va a manifestar su acción antiandrogénica global, lo

que nos viene bien para no deteriorar la libido de la mujer, pero tampoco va a tener acción androgénica. Dada la importancia de este gestágeno en la mujer perimenopáusica, es conveniente que le dediquemos un apartado especial.

Ciproterona acetato

La ciproterona acetato usada a dosis bajas en combinación con el estradiol valerato (1mg/día durante 10 días al mes) muestra un mínimo efecto antiandrogénico residual, si bien sobre el metabolismo lipídico y sobre el sistema renina-angiotensina ejerce de manera muy eficaz este efecto, permitiendo conservar todos los beneficios que otorga el estradiol sobre el lípidograma (descenso del colesterol total, descenso de LDL, aumento de HDL, descenso del índice aterogénico o de Castelli)[16] y la tensión arterial (descensos estadísticamente significativos de la tensión arterial diastólica)[17]. Desde este punto de vista, la ciproterona, en combinación con el estradiol, ejerce una protección cardiovascular superior con respecto a otros gestágenos, especialmente a los 19-norderivados.

Debido a su potencia, permite un buen control del ciclo con dosis relativamente pequeñas. Esta conclusión se puede extraer de diversos estudios publicados. Un estudio alemán con 10.904 mujeres, de una media de edad de 50 años[18] aporta datos en este sentido: el 87,7% presentó sangrados regulares de una media de duración de 3 a 5 días. La cuantía de este sangrado fue en el 52% de las mujeres menor que las menstruaciones previas.

La ciproterona en combinación con el estradiol ha demostrado su eficacia en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, con una buena tolerancia del preparado incluso durante largo períodos de tratamiento. En el estudio publicado por Polatti et al[19], llama la atención el alto porcentaje de mujeres que continúan el tratamiento después de 6 años (hasta un 84%). Según diferentes autores, esto es debido a la ausencia de efectos secundarios importantes y a la seguridad del preparado: ausencia de hiperplasias, la falta de crecimiento de los miomas previos al tratamiento, ausencia de patología mamaria y cambios favorables en el perfil lipídico entre otros.

Pautas de gestágenos

Actualmente disponemos de una amplia gama de preparados de gestágenos, cuyas características farmacológicas y metabólicas son distintas. Además, no todas las pautas de estrógenos y gestágenos utilizadas tienen igual trascendencia metabólica, esencialmente porque los efectos gestágenodependientes guardan una relación directa con la dosis de preparado utilizadas.

Los gestágenos pueden utilizarse en 2 esquemas para tratamiento de la menopausia. Pueden añadirse en forma secuencial o cíclica, para

convertir el endometrio proliferativo establecido por los estrógenos sin oposición, en un endometrio secretor. Esta conversión suele requerir al menos 10 días de administración de gestágenos (10 a 14 días).

Con la administración cíclica de un gestágeno se consigue la transformación secretora y la disrupción endometrial. Así, la protección frente a la hiperplasia endometrial es doble: por un lado la secreción glandular con disminución de las mitosis epiteliales y de otra la disrupción del endometrio. La disrupción endometrial no es un mecanismo absoluto de protección pues pueden quedar zonas con patología endometrial en las profundidades del endometrio. No obstante, cuando se aprecia la existencia de hiperplasias focales, que duda cabe que el desmoronamiento tisular puede suponer un mecanismo defensivo frente a la proliferación endometrial.

A este respecto se han establecido las llamadas dosis mínimas eficaces de gestágeno, que aseguran la ausencia de hiperplasia. No obstante estas dosis son meramente orientativas ya que existe una amplia variabilidad de respuesta endometrial (Tabla 2).

Vía	Principio activo	Dosis	Días por ciclo
Oral	Ciproterona	1mg	10
	Dienogest	1-2 mg	?[3]
	Dihidrogesterona	10 mg	14
	Drospirenona	1-3 mg	?[3]
	Gestodeno	0,025-0,05 mg	12
	Levonorgestrel	0,075-0,25 mg	12
	Medrogestona	5 mg	10
	Medroxiprogesterona	10 mg	12[1]
Transdérmica	Levonorgestrel	0,02 mg	14
	Noretisterona	0,125-0,25 mg	14
Vaginal	Progesterona Micronizada	100-200 mg	14[2]
Intrauterina	Levonorgestrel	0,02 mg	28

[1] La dosis aconsejable de medroxiprogesterona es 10 mg administrada durante 12 días por ciclo. Para tratamientos combinados continuos, parece que la dosis de 2,5 mg / día administrada durante todos los días del ciclo es suficiente para la protección endometrial.
[2] La vía vaginal en THS comienza a ser empleada, si bien esta vía no está contemplada para esta indicación en la ficha técnica de las progesteronas micronizadas comercializadas en España. Todo parece indicar que la dosis óptima para un régimen de tratamiento combinado continuo es 100 mg /día durante los 28 días de un ciclo. Para tratamientos secuenciales la dosis podría establecerse en 200 mg /día durante 14 días del ciclo.
[3] No ha aparecido publicado en ninguna revista científica el número de días por ciclo necesarios para la protección endometrial con este nuevo gestágeno.

Tabla 2. Principales gestágenos y sus dosis aconsejables en THS para asegurar la protección endometrial.

Una consideración básica es la referencia de que estas dosis de gestágenos se consideran enfrentadas a una dosis estándar de 0.625 mg de ECE. Si la dosis estrogénica es mayor, la dosis del gestágeno debe ajustarse al alza.

Desde un punto de vista bioquímico, el máximo efecto de los gestágenos sobre la síntesis del DNA y del receptor estrogénico (ER) no se consigue hasta los 6 días de su administración. En el ciclo menstrual normal esta supresión continúa hasta que se produce la descamación menstrual por lo que se preconiza una duración de tratamiento con gestágenos entre 12 y 14 días cada mes. La mayor experiencia clínica en la protección endometrial se recoge en una publicación del *Menopause Study Group* que establece en 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 14 días la pauta sin ninguna incidencia de hiperplasia.

Con la administración permanente (administración continua) de gestágenos con estrógenos se busca conseguir la atrofia endometrial, lo que se alcanza tras algunos meses de administración.

Se ha descrito la administración del gestágeno durante 3 días de terapia y 3 de descanso (pauta intermitente). Se busca, de acuerdo con los conocimientos sobre los cambios en los receptores progesterónicos, conseguir la mayor acción hormonal con la menor dosis de gestágeno basándose en la depleción de dicho receptor. Sin duda, hace falta una mayor experiencia para asegurar la acción antihiperplasiante, a largo plazo, de esta forma de terapia.

La mayoría de mujeres no tienen manifestaciones sistémicas relacionadas con la administración de gestágenos, a excepción de la hemorragia por deprivación. Sin embargo, algunas tienen efectos colaterales desagradables que incluyen hipersensibilidad mamaria cíclica, edema o distensión abdominal, síntomas similares a la tensión premenstrual, cefalalgia, irritabilidad, depresión o somnolencia. A veces es útil cambiar de una fórmula a otra, o transformar un esquema cíclico en continuo.

Manejo del sangrado

En la perimenopausia, los ciclos irregulares son más difíciles de controlar, ya que aún hay cierta producción de estrógenos ováricos, que interfieren con los exógenos; es por ello que se recomienda coordinar la administración del gestágeno con la progesterona endógena .

Si el sangrado se presenta antes de suspender el ciclo de tratamiento, se debe incrementar la dosis del gestágeno. Si no hay respuesta, se deberá valorar el incremento del estrógeno. Si el sangrado es anterior al inicio del gestágeno, este último deberá administrarse desde días antes y, si no se corrige el ciclo, investigar algún problema de origen endometrial.

Si después del ciclo completo de tratamiento no se presenta el sangrado, la mujer deberá descansar siete días y volver a empezar. En caso de repetirse esta situación sólo habrá de indicar a la mujer que repita el ciclo con siete días de descanso y comunicarle que lo más probable es que se deba a atrofia endometrial. De cualquier manera es necesario valorar que la dosis del estrógeno sea la adecuada.

Si el sangrado es escaso, hay que explicar a la mujer que eso no representa ningún problema. Si insiste en que desea sangrar en mayor cantidad, se deberá cambiar el gestágeno a uno de menor potencia, del grupo de la hidroxiprogesterona o progesterona micronizada, en caso de que se esté administrando un 19-norderivado. Como último recurso, se debe disminuir la dosis del gestágeno, pero no la duración de su administración, que siempre deberá ser de por lo menos 12 días.

Si el sangrado es abundante, se debe cambiar a un gestágeno del tipo 19-nor, o bien incrementar su dosis (Tabla 3).

Características del sangrado

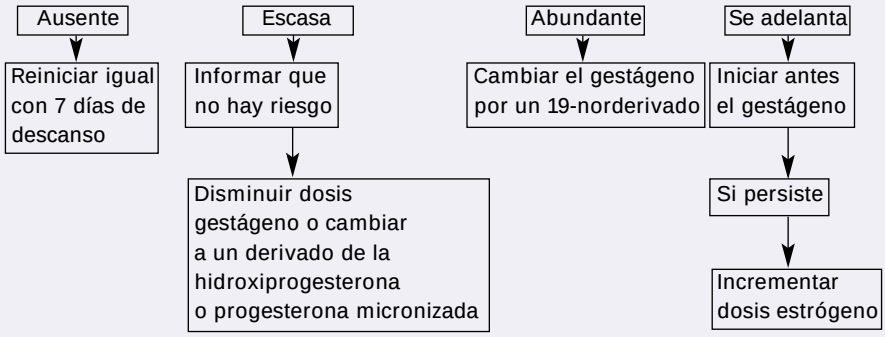


Tabla 3. Manejo de las alteraciones del sangrado uterino en mujeres con THS secuencial.

Perspectivas de futuro

En los próximos años es posible que dispongamos de otros gestágenos, bien sea como monopreparados, o bien como combinaciones estrógenoprogestativas. A su vez pueden ofrecer la posibilidad de la presentación oral o parenteral. La principal razón es la búsqueda de gestágenos que ofrezcan cada vez un mejor balance de beneficios/riesgos para la mujer climatérica, apuntando al objetivo de respetar e incluso potenciar los efectos beneficiosos del estradiol.

El gestodeno (GSD) puede aparecer en combinación con estradiol valerato en los próximos años. Las combinaciones de 25 µg y 50 µg de gestodeno más 1 y 2 mg de estradiol respectivamente, proporcionan una protección adecuada del endometrio y un patrón de sangrado tal que favorecerían el cumplimiento del tratamiento a largo plazo en la mujer climatérica[20].

El desogestrel (DSG) tiene un grupo etilo en posición 13. Su metabolito principal es el 3-ketodesogestrel, aunque un porcentaje pequeño es metabolizado a levonorgestrel. Ante el efecto insignificante en los lípidos plasmáticos, el desogestrel podría constituir una alternativa[21].

Dentro de los 19-derivados de segunda generación, destaca el levonorgestrel (LNG). En los nuevos preparados orales se ha reducido la dosis de este gestágeno a 75 µg/día durante 12 días al mes, frente a

preparados más antiguos que aportaban dosis de 250 µg/día. Se pretende reducir al máximo los efectos androgénicos negativos sobre parámetros tan importantes como son el peso, la tensión arterial y el lípidograma. Se han diseñado vías de administración alternativas para este gestágeno diferentes de la oral, tales como la vía transdérmica y la intrauterina, donde se aprovecha la adecuada protección del endometrio de este gestágeno con una menor influencia sobre el metabolismo lipídico.

El SIL-LNG (sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel) aporta la novedad de la protección del endometrio frente a la proliferación endometrial estimulada por estrógenos, mediante la liberación local de 20 µg de levonorgestrel al día, detectándose en plasma unos niveles de levonorgestrel de 100-200 pg/ml, los cuales se pueden considerar muy bajos en comparación con las cifras registradas con otros métodos anticonceptivos hormonales[22].

El efecto estrogénico sobre el endometrio es contrarrestado por la liberación local de levonorgestrel, de modo mucho más eficaz que por cualquier otra vía de administración, debido a las altas concentraciones que se alcanzan en el endometrio[22].

Este hallazgo ha sido aplicado en el tratamiento de la hiperplasia endometrial establecida[23]. La rápida remisión de la hiperplasia indica que la concentración de gestágenos en el endometrio se correlaciona con el grado de protección endometrial.

Trimegestona es un nuevo gestágeno nor-pregnano, que ha demostrado una potente unión al receptor de progesterona, muy baja afinidad al receptor de andrógeno, y ninguna afinidad perceptible al receptor de estrógenos. Trimegestona está desarrollándose para el uso conjunto con estrógenos para la terapia sustitutiva de la posmenopausia[24].

La drospirenona es un nuevo gestágeno derivado de la 17-espironolactona, fármaco antagonista de la aldosterona, considerado como diurético ahorrador de potasio (Figura 5). La drosperinona posee unas propiedades farmacodinámicas semejantes a la progesterona natural. Muestra una actividad antimineralcorticoidea 8 veces mayor que la 17-espironolactona[25]. La potencia estrogénica de este principio activo es equiparable a la de la noretisterona o a la ciproterona acetato. La drosperinona posee una actividad antiandrogénica que se ha estimado aproximadamente en un tercio la de la ciproterona acetato[26]. Este gestágeno a dosis de 2 y 3 mg combinados con 30 µg de etinilestradiol ha sido estudiado con fines anovulatorios[27]. Los resultados de estos estudios confirman un buen control del ciclo, junto con efectos beneficiosos sobre ciertos factores de riesgo cardiovascular: disminución del peso corporal, disminución de la tensión arterial y descenso de las cifras de LDL-colesterol[28]. Estas propiedades farmacodinámicas de la drospirenona hacen que este gestágeno pueda ser empleado en THS en combinación con el estradiol.

Otro gestágeno con grandes perspectivas de futuro tanto en anticoncepción como en THS es el dienogest. Se trata de un gestágeno que comparte propiedades de los derivados de la 19-nortestosterona y de los derivados de la progesterona. Estructuralmente se diferencia de los

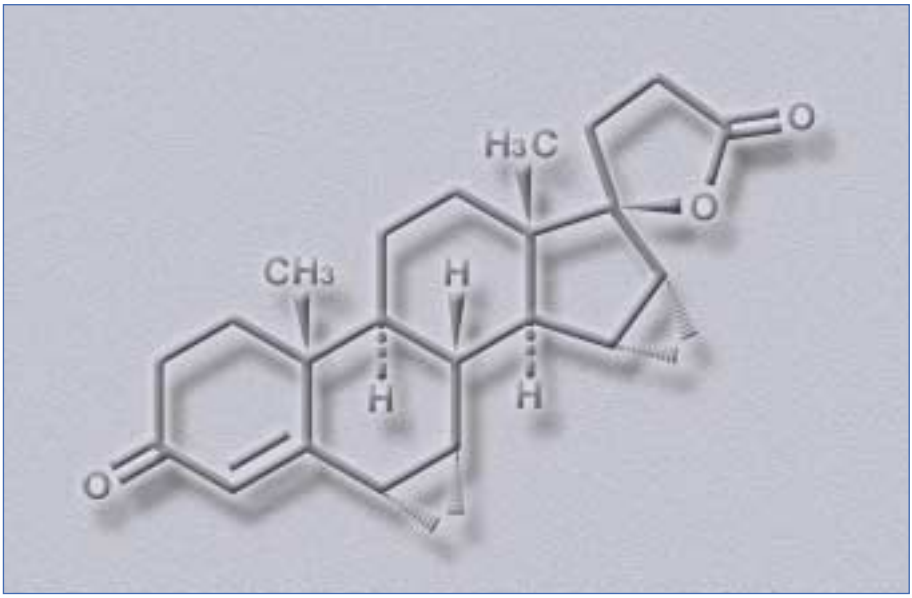


Figura 5. Drospirenona.

19-norderivados por presentar un grupo cianometilo en posición del carbono 17. Es la razón por la que se tolera tan bien y por la que no permite el aumento de peso.

Este gestágeno presenta actividad antiandrogénica (aproximadamente un 40% de la de ciproterona acetato). Esta actividad es mayor que la observada con la clormadinona[29]. El dienogest se ha empezado a administrar a dosis de 2 mg combinado con 30 µg de etinilestradiol como anovulatorio con resultados muy satisfactorios en lo que se refiere al buen control del ciclo, baja frecuencia de efectos secundarios y no alteración del perfil lipídico ni de los factores de la coagulación[29]. Se ha empleado en monoterapia a dosis de 2 mg para el tratamiento de endometriosis, no evidenciándose cambios en el lipidograma[30].

A diferencia de los otros 19-norprogestágenos, dienogest no está unido a las proteínas de transporte específicas, SHBG (*sex hormone binding globulin*) y CBG (*corticosteroid-binding globulin*). El dienogest es un principio activo que reúne muchas de las propiedades del gestágeno ideal en THS: seguridad en la protección del endometrio, excelente control del ciclo, ausencia de efectos negativos sobre el perfil lipídico, factores de la coagulación y metabolismo de los carbohidratos.

Se necesitan más datos acerca de estos preparados antes de poder ser considerados como una nueva aportación al campo de la THS.

Frases clave:

- **Las alteraciones del ciclo son con frecuencia los primeros síntomas de la perimenopausia.**
- **En la perimenopausia, los gestágenos constituyen una parte imprescindible del tratamiento de reposición hormonal.**
- **Debe antagonizarse la acción proliferativa de los estrógenos con gestágenos durante al menos 10 días de cada ciclo.**
- **La pauta cíclica induce un control del ciclo excelente, con hemorragias por deprivación regulares en más del 80% de las mujeres.**
- **El consenso EMAS de 1995 recomendó el empleo de un envase apropiado y conteniendo dos hormonas (estrógenos/gestágenos) en un solo sistema de administración para mejorar el cumplimiento del tratamiento.**

Bibliografía

1. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrman WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164-1167.
2. Zeil HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293:1167-1170.
3. Whitehead MI, Hillard TC, Crook D, et al. The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (4 Suppl):59S-76S.
4. González Merlo J. Hormonoterapia en ginecología. En: González-Merlo, ed. *Ginecología (7ª. Ed.).* Barcelona. Editorial Masson SA. 1997.
5. Stancyk FZ, Roy S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone and structurally related compounds. *Contraception* 1990; 42:67-96.
6. Kuhl H. Comparative pharmacology of the newer progestagens. *Drugs* 1996; 51,2:188-215.
7. Inhoffen HH, Hohlweg W, Serini A. Untersuchangen in der sexual hormone. *Reihe Ber Deut Chem Gest* 1938; 71:1624-1632.
8. Rock J, Pincus SG, García CR. Effects of certain 19-nor steroids on the normal human menstrual cycle. Science 1956; 124:891-893.
9. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98 (Suppl 1A):104-110.
10. Limpaphayom K. Cyproterone acetate (CPA) – an alternative progestin in HRT. *Climateric* 1999; 2,1:135.
11. Alwers R, Urdinola J, Onatra W, Sánchez F, Posso H. Changes in normal lipid profile of premenopausal women with combined hormone replacement therapy. Comparative clinical trial of two hormonal combinations (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate versus estradiol valerate/cyproterone acetate). Maturitas 1999; 32:41-50.
12. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralcorticoid an antiandrogenic activity. *Contraception* 1995; 51:99-110.

13. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98 (Suppl 1A):104-110.
14. *The writing group for the PEPI trial*. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease; risk factor in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
15. Burry KA, Patton PE, Hermsmeyer K. Percutaneous absorption of progesterone in postmenopausal women treated with transdermal estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6 Pt 1):1504-1511.
16. Gruppo di Lavoro SIMCLI. Studio italiano multicéntrico climatério-SIMCLI. *Current Obstetrics and Gynaecology*, Edizione Italiana 1998; 1-9.
17. Quèreux C. Ménopause et facteurs de risque cardiovasculaire: effets de climene® sur le poids, la pression artérielle et le paramètres lipidiques. *Reproduction humaine et hormones* 1994; 7(8): 383-388.
18. Das RT. Estradiol-Cyproteronazetet-Präparat ist ausgezeichnet wirksam und verträglich. *Gyne* 1998; Nov:284-285.
19. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Abbiati I, Nappi RE. Long-term sequential treatment with combined estradiol valerate and cyproterone acetate in early postmenopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 49-53.
20. Byrjalsen I, Bjarnason H, Christiansen C. Progestational effects of combination of gestodene on the postmenopausal endometrium during hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:539-49.
21. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994; 83:392-396.
22. Nilsson CG, Lähteenmäki P, Robertson DN, Luukkainen T. Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intra-uterine devices. *Acta Endocrinol* 1980; 93:380-384.
23. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al. Open randomised study of use of levonorgestrel-releasing intrauterine systems as alternative to hysterectomy. *Br Med J* 1998; 316:1122-1126.
24. Al-Azzawi F, Wahab M, Thompson J, Thompson W, Whitehead M. Aceeptability and patterns of uterine bleeding in sequential trimegestone-based HRT: A dose-ranging study. *Hum Reprod* 1999; 14:636-641.
25. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralcorticoid an antiandrogenic activity. *Contraception* 1995; 51:99-110.
26. Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61:166-171.
27. Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Rossmanith W et al. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:16-24.
28. Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:16-24.
29. Foster R H, Wilde MI. Dienogest. *Drugs* 1998; 56(5):825-833.
30. Köhler G, Göretzlehner G, Brachmann K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:633-635.

Tratamiento de la mujer con patología asociada

R. Sánchez Borrego
M. Manubens Grau

Si la THS no tiene una aceptación en la población general, presumiblemente sana, es aún menor en la mujer con patología preexistente. Así pues, la terapia de sustitución en determinadas enfermedades o circunstancias supone un reto mayor para la propia paciente y para su médico.

Se han de considerar diversos aspectos:

- ***El impacto del tratamiento hormonal en la enfermedad***
- ***Las interacciones farmacológicas.***

Es probable que la THS beneficie a las mujeres perimenopáusicas con trastornos concomitantes. Aún son necesarios más conocimientos en cuanto a los efectos clínicos, farmacológicos y biológicos diferenciales de diversos preparados de estrógenos y vías de administración, sobre todo en la mujer climatérica enferma. Los datos que existen sugieren que es posible que el uso de estrógenos mejore la morbilidad y mortalidad de mujeres con patología médica previa.

Tratamiento de la mujer con patología asociada

Trastornos autoinmunes

Artritis reumatoide

No existen conclusiones claras de los estudios del efecto de los estrógenos en las enfermedades reumáticas, especialmente la artritis reumatoide. Existe controversia sobre si los estrógenos exógenos, anticonceptivos orales o terapia posmenopáusica, protegen o no contra el ataque de artritis reumatoide. En un ensayo aleatorizado, el mantenimiento de las concentraciones séricas estándar de estradiol se asoció a mejorías de algunas mediciones de la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide[1]. No existe evidencia de que el THS agrave la artritis reumatoide ni provoque una reactivación de la enfermedad.

Lupus eritematoso sistémico

Aunque existen razones teóricas por las que la administración de estrógenos exógenos a las mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) puede producir exacerbaciones de la enfermedad[2], existen muy pocos estudios sobre la relación entre estrógenos exógenos y LES.

Se ha informado de un mejor estado de ánimo y sin diferencias en la progresión del LES en comparación con el grupo de no usuarias[3]. Aunque en el *Nurse's Health Study* se ha señalado que las usuarias de THS pueden tener un riesgo dos veces mayor de LES[4], el riesgo absoluto es muy pequeño. Las mujeres menopáusicas con LES no deben olvidar los importantes beneficios de los estrógenos. Un estudio demostró un riesgo de fractura 5 veces mayor en mujeres con LES. El tratamiento del LES con glucocorticoides provoca un riesgo mayor de osteoporosis[5]. Existe preocupación porque los estrógenos exógenos estimulen la trombosis en las pacientes con LES debido a su estado de hipercoagubilidad. La THS puede considerarse en las pacientes con enfermedad estable o inactiva, sin afectación renal y anticuerpos antifosfolipídicos altos. SELENA *(Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment)* es un ensayo clínico controlado randomizado sobre THS y LES en mujeres menopáusicas, así como con anticonceptivos orales en mujeres premenopáusicas, que nos debe sacar de dudas con sus conclusiones.

La pérdida del hueso asociada con la terapia glucocorticoidea puede evitarse con los regímenes de THS usuales[6]. Estas mujeres también son candidatas excelentes para el tratamiento con bifosfonatos, suplementos de calcio y vitamina D, opciones eficaces que previenen la pérdida del hueso inducida por la terapia glucocorticoidea[7].

THS y patología articular

Osteoartritis

El cartílago articular de las articulaciones que soportan peso pierde elasticidad y se desgasta con más rapidez con el paso de la edad. El desgaste y desgarro del cartílago da lugar a osteoartritis. Clásicamente también se ha relacionado el fallo ovárico con la patología articular. La osteoartritis es la forma más común de artritis en las personas ancianas, y su predominio aumenta rápidamente en las mujeres después de la menopausia. Basándonos en este hecho es necesario considerar que los tejidos del sistema musculoesquelético deberían ser considerados órganos diana de las hormonas sexuales. Los pacientes con osteoartritis tienen mayor masa ósea que los pacientes normales, o sea, la osteoporosis protege contra la artritis[8] y, por consiguiente, el impacto de la terapia estrogénica en la osteoartritis es una preocupación lógica. Además, los niveles elevados de estradiol sinovial están asociados con el desarrollo de la osteoartritis de la rodilla. Se ha informado mayor severidad de osteoartritis de la rodilla asociado con mayor densidad ósea y el uso actual de THS en las mujeres de mediana edad[9]. Sin embargo, un estudio cruzado concluyó que las usuarias actuales de estrógenos tenían un menor predominio de osteoartritis de cadera, y había protección contra la severidad de osteoartritis, con un efecto duración/uso mayor. Dado que no existe, en la actualidad, ningún tratamiento que modifique el curso de artritis, este beneficio potencial de THS requiere un ensayo clínico aleatorizado.

Trastornos psicológicos y psiquiátricos

El climaterio no produce mayores trastornos psiquiátricos. La menopausia no puede relacionarse con síntomas específicos de ansiedad. Los problemas que se encuentran en esta etapa de la vida, como fatiga, nerviosismo, cefalea, insomnio, depresión, irritabilidad y alteración de la memoria a corto plazo, suelen ser producto del envejecimiento y las vicisitudes de la vida. El resolver las circunstancias difíciles, el asesoramiento, el tratamiento del estrés y el ejercicio aeróbico regular son los métodos preferidos para aliviar los síntomas.

No se sabe si el tratamiento con estrógenos tiene efecto psicológico directo adicional. Sin embargo, se informa que la estrógenoterapia provoca sensación de bienestar en la mujer.

Estudios preliminares han indicado que la enfermedad de Alzheimer es menos frecuente en usuarias de estrógenos, mejorando la función cognitiva. Los gestágenos producen aumento de los trastornos del humor en algunas mujeres.

Cefalea/Migraña

La migraña guarda relación con los niveles fluctuantes de estrógeno y suele acompañar a la menstruación (más del 50 % de los casos), mejora

con el embarazo (80%) y desaparece después de la menopausia (90%), cuando cesa el ciclo ovárico y las cifras de estrógenos permanecen bajas, con poca fluctuación[10]. En cambio, existen evidencias a favor de que las fluctuaciones irregulares de estrógenos intervienen en la patogenia de la migraña[11].

La THS no está contraindicada en mujeres con historia de cefalea migrañosa, aunque casi un 3% de estas mujeres cuando inician THS experimentan empeoramiento o reaparición de migrañas. Los estrógenos participan en la regulación del tono vasomotor cerebral, tal vez modificando la función de neurotransmisores. Dado que se ha implicado a la privación brusca de estrógenos como inductor de la aparición de migrañas y que el estradiol percutáneo ha mostrado eficacia para prevenir la migraña catamenial (menstrual), se ha sugerido que los estrógenos transdérmicos o percutáneos en pauta continua, podrían ser de elección en mujeres migrañosas.

THS en patología cardiovascular, hematología y aparato respiratorio

Síndrome X

Se denomina *síndrome X* a la asociación de angina de pecho, depresión del segmento ST en el ECG durante el ejercicio y arterias coronarias normales angiográficamente, en ausencia de espasmo coronario, hipertensión sistémica, hipertrofia ventricular izquierda o enfermedad valvular cardiaca[12].

Se ha sugerido que la deprivación estrogénica tiene un papel en el inicio de este síndrome en la mujer, debiendo recomendarse a las pacientes con *síndrome X*, y especialmente aquellas que presenten síntomas de inestabilidad motora, un severo control por parte del ginecólogo con especial atención a la clínica ovariopriva[13].

La terapia estrogénica puede ser útil en el tratamiento, disminuyendo la ocurrencia de dolor precordial. No existen efectos sobre la tolerancia del ejercicio, sin embargo, puede ser porque sólo un número pequeño de pacientes con *síndrome X* sufren de verdadera isquemia miocárdica.

Infarto de miocardio

En lo que se refiere al uso de THS en pacientes que han padecido un infarto agudo de miocardio (IAM), son pocos los estudios existentes.

El estudio de prevención secundaria aleatorizado HERS *(Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)* de una duración de 4.1 años sobre 2.763 mujeres, concluyó, de forma inesperada y opuesto a la gran cantidad de estudios observacionales anteriores, que no existían diferencias entre el grupo tratado con THS y el que recibió placebo[14].

El reanálisis actual del HERS ha evidenciado un error en el cálculo del tamaño de la muestra, así como que el seguimiento en las pacientes reclutadas al final fue menor de lo previsto. Por otra parte no ha existido

homogeneidad en la toma de otros fármacos de reconocida eficacia en la prevención secundaria cardiovascular. No deja de ser también importante saber que estos resultados se han obtenido con un esquema continuo de estrógenos equinos 0,625 y de medroxiprogesterona 2,5 mg; quizás otras opciones terapéuticas dieran un resultado diferente[15].

Como se refiere en un capítulo de este mismo libro, es preciso tener en cuenta los resultados del *estudio HERS*, pero no deben olvidarse el resto de estudios observacionales que han mostrado efectos beneficiosos y, como siempre, tomar decisiones individualizadas[16].

Hipertensión arterial

Muchos médicos son reticentes a prescribir THS en mujeres hipertensas. Esto se relaciona con la confusión en cuanto a los efectos secundarios asociados a los anticonceptivos orales.

Las mujeres climatéricas hipertensas son candidatas para THS. Debido a que la administración transdérmica de THS disminuye los niveles del substrato de renina (angiotensinógeno) comparado con la vía oral, el tratamiento transdérmico puede ser la mejor opción en mujeres con hipertensión de difícil control[17], aunque también se ha documentado disminución en la tensión arterial con estrógenos orales. En la actualidad hay una mayor evidencia de que tanto el déficit estrogénico como los factores ambientales (exceso ponderal, déficit de aporte de calcio, etc.) son los principales causantes del aumento de la tensión arterial tras la menopausia. Un metaanálisis permite señalar que los estrógenos no sólo no aumentan la TA, sino que reducen la TA tanto de las mujeres normotensas como en hipertensas[18].

En ocasiones pueden inducir o exacerbar la hipertensión. El aumento idiosincrásico de la presión arterial es irreversible al interrumpir los estrógenos. No está contraindicado un nuevo intento en fecha posterior.

Las mujeres climatéricas hipertensas pueden recibir THS de forma concomitante. El uso de gestágenos no parece inducir hipertensión y pudiera intensificar la disminución de la presión arterial que puede vincularse con estrógenoterapia.

La existencia de hipertensión arterial no es una contraindicación para iniciar THS, y la aparición de hipertensión cuando se usa THS no es una razón para interrumpir el uso[19].

Enfermedad cerebrovascular (ictus)

Todos los estudios de cohortes llevados a cabo para valorar la influencia de la THS en la mortalidad por *ictus* muestran un efecto protector, aunque no todos han sido estadísticamente significativos. Por el contrario, la mayoría de los estudios confirman que el THS no influye en el riesgo de *ictus* no fatal hemorrágico o tromboembólico[20-23].

Varias acciones de los estrógenos pueden ayudar a preservar la función neuronal en la zona dañada por la isquemia aguda (Tabla 1). En

Prevención del ictus

- Efectos balanceados en la coagulación y fibrinolisis.
- Perfil lipídico más favorable.
- Efectos a corto y largo plazo en la pared vascular.

Efectos sobre el ictus

- Incremento de flujo de sangre cerebral.
- Incremento del transporte de glucosa en el cerebro.
- Efecto antioxidativo.
- Reduce la excitotoxicidad.

Tabla 1. Mecanismo de acción de los estrógenos sobre la prevención de *ictus* y sobre el *ictus* instaurado.

este caso, la neuroprotección pretende preservar las neuronas dañadas pero potencialmente viables. El estrógeno aumenta el transporte activo de glucosa en el cerebro[24] y favorece el flujo de sangre al cerebro. Otros efectos neuroprotectores dependen de la habilidad de los estrógenos para reducir los radicales libres dañados y mejorar la toxicidad medida por la excitación de los neurotransmisores[25].

Actualmente está en marcha el *Women´s Estrogen for Stroke Trial* con la finalidad de estudiar los efectos de los estrógenos en el riesgo de muerte e ictus en mujeres posmenopáusicas afectadas de un accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus reciente. Basados en los datos disponibles, los protocolos de la *American Heart Association* para el tratamiento del AIT no recomiendan el abandono de la terapia hormonal tras haber padecido un AIT. En el *Persantin Aspirin Trial*, se observó que las mujeres con AIT que utilizaban estrógenos presentaban un menor riesgo de presentar un ictus, un infarto retiniano o de morir en comparación con aquellas con AIT que no los tomaban.

En el momento actual no hay evidencias de que la THS con estrógenos o combinada aumente el riesgo de recidiva de ictus[26, 27].

Asma

En algunas mujeres, se ha observado que los cambios de la actividad del asma se correlacionan con las fases del ciclo menstrual. El impacto de la THS en la actividad del asma aún es desconocido, pero hay indicios de que los estrógenos tienen un efecto adverso. En mujeres asmáticas, después de la estrogenoterapia se produce un empeoramiento en la valoración de la espirometría. Sin embargo, la diferencia se consideró subclínica, y las pacientes no informaron ningún cambio en su percepción de los síntomas[28]. Puesto que las variaciones hormonales pueden precipitar la actividad asmática (p.e.: asma catamenial), debe considerarse una pauta combinada continua.

Por otro lado, los glucocorticoides, que son un tratamiento habitual del asma, inducen una mayor pérdida ósea[29]. Por lo que debe considerarse la prevención con terapia hormonal o con bifosfonatos.

Apnea del sueño

El menor predominio de apnea del sueño en mujeres premenopáusicas y la mayor frecuencia después de la menopausia hace pensar en una causa hormonal. Sin embargo, la terapia hormonal postmenopáusica no ha mejorado la respiración en mujeres con apnea de sueño obstructivo[30]. La discreta elevación de la temperatura corporal basal inducida por los gestágenos puede ser suficiente para empeorar la calidad de sueño en algunas mujeres, un problema que puede ser más notable con una pauta cíclica y con la administración nocturna.

Enfermedades vasculares periféricas

Varices

Las varices son venas dilatadas, tortuosas y prominentes. Si tenemos en cuenta el posible efecto vasodilatador de los estrógenos y relajante muscular de los gestágenos, teóricamente las mujeres con varices si se someten a THS tendrán un mayor riesgo de trombosis venosa superficial debido a la estasis sanguínea que se produciría, pero no existe ningún estudio que evidencie que dicha terapia, a cualquier dosis, aumente este riesgo.

Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

Los estudios epidemiológicos realizados han sugerido que la THS puede asociarse a un aumento del riesgo relativo de presentar un tromboembolismo venoso (TEV), es decir, una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar. Si bien esos estudios observacionales proporcionan pruebas convincentes de que el tratamiento con estrógenos se relaciona con aumento del riesgo, de dos a tres veces, de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar[31-33], el riesgo absoluto es pequeño. Las mujeres de más de 50 años de edad tienen riesgo de trombosis venosa idiopática de alrededor de 10 por 100.000.

Los factores de riesgo generalmente aceptados para el TEV son los antecedentes personales o familiares de TEV (la aparición de un TEV en un familiar directo a una edad temprana puede indicar una predisposición genética) y la obesidad severa. El riesgo de TEV aumenta también con la edad.

Las mujeres que han padecido una trombosis previa o que presentan otros marcadores demostrados de riesgo de tromboembolismo venoso

debieran conocer la interacción de los marcadores de riesgo, tanto congénitos como adquiridos. Se deben indagar signos y síntomas de enfermedad residual. Debe aconsejarse a las mujeres a considerar su riesgo al aceptar o no el uso de THS.

Si una paciente tiene una historia familiar directa (padre o hermano) o un episodio anterior de tromboembolismo idiopático, debe realizarse una evaluación para buscar una anormalidad subyacente en el sistema de la coagulación. Debe remitirse al hematólogo para su correcta valoración.

No existe ningún estudio de tromboembolismo venoso tras intervenciones quirúrgicas en usuarias de THS. Parece sensato recomendar tratamiento anticoagulante profiláctico en las usuarias de THS en que se prevea la inmovilización por hospitalización, sobre todo si existen otros factores de riesgo. Teóricamente, se debe interrumpir el tratamiento hormonal 4 semanas antes de la cirugía (si se espera inmovilización). La terapia hormonal puede reiniciarse cuando la paciente deambule.

Tabaquismo

Son abrumadoras las pruebas médicas contra el tabaquismo como peligro de la salud. El tabaquismo sigue siendo la causa mayor de complicaciones y muerte evitables en mujeres occidentales.

Se sabe que fumar influye en los efectos de los estrógenos endógenos y está asociado con un incremento del riesgo de alteraciones menstruales, edad más temprana de la menopausia, infertilidad, y osteoporosis, comparado con las mujeres no fumadoras, de manera que la mujer fumadora puede requerir THS a una menor edad. Las fumadoras también están expuestas a un mayor peligro de infarto de miocardio, *ictus* y tromboflebitis venosa profunda, con secuelas como embolia pulmonar. El propósito clínico principal es convencer a la fumadora de dejar el hábito.

- El *médico de la mujer* debe intervenir de forma activa para que ésta deje de fumar.
- La hormonoterapia de sustitución *nunca* debe ser la única intervención preventiva que se considere.

Aunque las mujeres fumadoras tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, pudieran no beneficiarse de todas las acciones del THS, tal vez por alteración y disminución de las cifras de estrógenos vinculadas con la exposición al tabaco. Incluso el tabaquismo pasivo puede alterar el metabolismo de estrógenos y aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares[34]. Se sugiere, así, que los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular son anulados por el empleo del tabaco.

Debido a que las grandes fumadoras tienen un metabolismo acelerado de estrógenos y tienen una menor cantidad de estrógenos circulantes que la esperada, deberemos adecuar la dosis de estrógenos. De todas formas, no hay razón para denegar la THS a las fumadoras[34].

Enfermedades metabólicas

Diabetes mellitus

Aunque prácticamente no se han publicado estudios de los efectos de los estrógenos o estrógenoprogestágenos en mujeres diabéticas, hay razones para suponer que las pautas adecuadamente seleccionadas tendrán pocos efectos adversos (e incluso pueden ser beneficiosas) en la diabetes.

Es una opinión generalizada que las mujeres postmenopáusicas con *diabetes mellitus* pueden beneficiarse de las acciones cardioprotectoras de los estrógenos. Además, los estrógenos pueden mejorar los cambios metabólicos asociados con la diabetes. De hecho, en los estudios prospectivos de mujeres postmenopáusicas con *diabetes mellitus* no insulinodependiente (DMNID), el tratamiento con estrógenos mejoró todos los parámetros metabólicos de la glucosa, incluso la resistencia a la insulina, el perfil lipoproteico, y dimensiones de androgenicidad[35, 36]. Estos cambios deben reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, aún no disponemos de estudios a largo plazo. La Tibolona también tiene un impacto beneficioso en los estudios a corto plazo en la resistencia a la insulina en mujeres normales y en mujeres con diabetes no insulinodependientes.

Las mujeres postmenopáusicas con diabetes tienen un riesgo especialmente alto de enfermedad vascular y complicaciones, y son un grupo específico para recibir THS. En general, además del menor riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular, los estrógenos provocan múltiples beneficios, como la disminución de la resistencia a la insulina, menor respuesta trombótica, mejora de la función endotelial, menores cifras tensionales, disminución de microalbuminuria, menor adherencia plaquetaria, niveles mayores de HDL-colesterol y menores de LDL[36].

Las mujeres con intolerancia a la glucosa que utilizan TES tienen concentraciones significativamente más bajas de glucosa en ayuno en plasma (5.8 *vs*. 6.8 mmol/L) comparado con las no usuarias. Se ha sugerido que esta mejora de la sensibilidad a la insulina con TES se pierde con la asociación de un gestágeno androgénico como la noretisterona y, en menor grado, con medroxiprogesterona o progesterona micronizada[37].

Estos resultados son comparables a los obtenidos en pacientes con DMNID. En una técnica en mujeres hiperinsulinémicas euglicémicas mostró una reducción significativa en la producción de glucosa hepática y mejoras en HbA1c tras una terapia estrogénica oral[36].

El uso de dosis bajas de estrógenos para terapia sustitutiva mejora la resistencia periférica a la insulina y evita la hiperinsulinemia. Un gran estudio de grupo demostró menor riesgo de diabetes sacarina de tipo II en usuarias de estrógenos. Las pacientes con ésta pueden esperar un beneficio mayor del THS por sus beneficios cardiovasculares.

Dislipemias

Tanto los estrógenos como los gestágenos pueden alterar las concentraciones de lípidos plasmáticos, que pueden variar por dosis, duración, vía de administración y tipo de estrógeno y de gestágeno[38]. El término dislipemia indica trastornos del metabolismo de lipoproteínas que afectan la composición, el ingreso a la circulación o la eliminación de éstas y de los lípidos. Las dislipemias aumentan el riesgo de cardiopatía coronaria.

La estrógenoterapia durante la posmenopausia reduce el LDL-colesterol e incrementa el HDL-colesterol y estos cambios lipoproteicos favorables pueden enlentecer la progresión de la aterosclerosis[39].

Está aceptado que la lipoproteína A es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria prematura y ACV. Las concentraciones de esta lipoproteína tienden a aumentar después de la menopausia, mientras que la estrogenoterapia de sustitución reduce dichos niveles. Se ha confirmado el efecto beneficioso de los estrógenos orales en el patrón básico de las lipoproteínas y demostró que este tratamiento es efectivo en la reducción de las concentraciones de lipoproteína A en la mujer postmenopáusica.

Un estudio informó de un descenso de la lipoproteína A de un 20-34% con estrógenos, mientras que las estatinas no modificaron esta lipoproteína[40].

Hipertrigliceridemia

No existen pautas seguras acerca de la elección de la pauta de THS en mujeres hipertrigliceridémicas y, hasta ahora, existen pocos estudios específicos que puedan ofrecer recomendaciones. El uso de estrógenos orales, a diferencia del transdérmico, aumenta las cifras de triglicéridos. En la hipertrigliceridemia grave se ha observado pancreatitis[41] y puede desencadenarse por la administración de estrógenos a mujeres con cifras altas de triglicéridos (>5,6 mmol/l; >500 mg/dl), por lo que sería recomendable un tratamiento no esteroideo. En casos de cifras de triglicéridos moderadamente elevados (1,2-5,6 mmol/l; 100-500 mg/dl) se prefiere una vía de administración diferente a la oral. Aunque no disminuyen con los gestágenos, de acuerdo con estudios clínicos, puede atenuarse una reacción exagerada de triglicéridos a los estrógenos con el uso de un gestágeno. Por este motivo, debe considerarse el tratamiento combinado en mujeres con aumento leve de triglicéridos, o incluso con gestágenos únicamente o con tibolona, aunque, por el contrario, el efecto de estos tratamientos sobre la HDL complica esta elección[42].

Hoy en día se recomienda que las mujeres con dislipemias sigan pautas dietéticas, de ejercicio y farmacológicas recomendadas, con el propósito de disminuir las cifras de lípidos. Puede ser prudente administrar estrógenos por vías diferentes a la oral para evitar el mayor impacto de los estrógenos orales en la función hepática, más aún si hay hipertrigliceridemia.

Enfermedades hepato-digestivas

Enfermedades de la vesícula biliar

Se ha observado que el uso de THS aumenta el riesgo de cálculos biliares[43]. Este aumento puede deberse en parte a una aceleración de la enfermedad vesicular en mujeres predispuestas. Los estrógenos orales, en particular etinilestradiol y estrógenos equinos conjugados, producen una respuesta hepática pronunciada; cambios en la composición de la bilis, esto es, el índice de saturación de colesterol. Debido al efecto de primer paso hepático producido por la administración oral de estrógenos, se recomienda que las mujeres con sintomatología vesicular, o con antecedentes de éstas, reciban estrógenos naturales por una vía diferente a la oral.

Malabsorción gastrointestinal

En teoría, las alteraciones intestinales como la gastroenteritis, los síndromes de malabsorción (p. ej.: enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple), las alteraciones inflamatorias intestinales (p. ej. colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) pueden alterar la absorción de estrógenos y gestágenos orales.

Aunque el THS no modifique en absoluto ninguna de estas enfermedades, es aconsejable utilizar la administración parenteral (transdérmica o percutánea) a fin de evitar una absorción gastrointestinal errática.

Hepatopatías

Los estrógenos administrados por vía oral, debido al *efecto hepático de primer paso*, podrían exacerbar la hepatopatía activa. En estas circunstancias, los estrógenos por vía parenteral (transdérmico) serían más seguros. Si los estrógenos se administran por una u otra vía, debe efectuarse pruebas de función hepática antes de empezar el tratamiento, y revalorarlas después de dos a tres meses.

No se debería prescribir estos agentes a mujeres con enfermedad hepática activa porque los esteroides se metabolizan principalmente en el hígado. Sin embargo, es seguro prescribir THS a mujeres con historia de hepatitis siempre que sus pruebas de función hepática hayan regresado a la normalidad.

La ingesta aguda de alcohol puede producir elevaciones significativas del estradiol plasmático en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas que utilizan estrógenos por vía transdérmica. Además, se dispone de pruebas que indican que las mujeres posmenopáusicas que beben alcohol con moderación presentan unas concentraciones basales de estradiol superiores a las de las abstemias[44].

Enfermedades ginecológicas

Fibromas

Aunque a nivel teórico, los leiomiomas uterinos responden al estímulo tanto de los estrógenos como de los gestágenos, a dosis habituales, la THS casi nunca estimula el crecimiento de los fibromas uterinos.

Por lo tanto, los fibromas no constituyen contraindicación del THS, aunque es conveniente realizar controles ecográficos periódicos para evaluar un posible crecimiento, sobre todo en los primeros seis meses de tratamiento.

Pólipos endometriales

Existen pocos y controvertidos datos acerca de la asociación entre THS y desarrollo de pólipos endometriales. No obstante, como los pólipos endometriales se originan de la mucosa endometrial, es posible que el THS pueda estimular su crecimiento.

Hiperplasia

Si a una mujer se le diagnostica, por sangrado irregular o por cualquier otra causa, hiperplasia con atipias, es prudente aconsejar una histerectomía por el posible riesgo de conversión a cáncer endometrial.

Endometriosis

La adenomiosis es una alteración más frecuente en las mujeres entre los 40 y 50 años. La THS puede estimular la actividad de los focos endometriósicos.

Se debe destacar que, hasta la actualidad, no se ha realizado ningún estudio a gran escala sobre THS en pacientes con endometriosis.

Dado que puede recidivar la endometriosis en mujeres sin utilizar tratamiento estrogénico, es posible que la usuaria de THS también presente recidiva, por lo tanto varios autores han sugerido que se utilice una pauta combinada continua.

En las mujeres a las que se les ha practicado histerectomía con anexectomía por endometriosis, no existe contraindicación para iniciar THS inmediatamente después de la intervención quirúrgica. Algunos autores sugieren utilizar pauta combinada continua[45].

Enfermedad mamaria benigna

Ha habido muchos estudios que documentan la seguridad de uso de THS en mujeres con una historia de enfermedad mamaria benigna. En

un análisis de 10.366 piezas de mama en 3.303 mujeres[46], se mostró un efecto protector del TES en las mujeres con resultados anatomopatológicos de hiperplasia atípica, fibroadenoma complejo o enfermedad proliferativa sin atipia. La mayoría de los estudios en las mujeres postmenopáusicas con enfermedad mamaria benigna no han evidenciado un mayor riesgo de cáncer de mama después de THS, aunque en algunos estudios el riesgo aumentó en ciertos subgrupos como hiperplasia atípica o papilomatosis.

El TES no aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama invasor en mujeres con historia previa de enfermedad benigna histológicamente diagnosticada. Por tanto el TES no está contraindicado en dichas mujeres.

Frases clave:

- Es plausible la opinión de que la THS sea beneficiosa en la mayoría de patologías que una mujer climatérica pueda presentar de forma concominante.
- Existen escasos estudios sobre el uso de THS en mujeres con alguna patología cardiovascular previa. El estudio HERS está en fase de re-evaluación.
- A fin de disminuir al mínimo el impacto hepático, puede ser prudente administrar estrógenos naturales por una vía diferente de la oral, a aquellas mujeres con dislipemias, coagulopatías, enfermedad hepática y colelitiasis
- Es poco probable que las mujeres fumadoras obtengan en su totalidad los beneficios de la THS.
- Son necesarios más estudios que revelen el impacto de los estrógenos y de los gestágenos en presencia de patología, así como el efecto de los diferentes preparados, vías de administración y esquemas en particular.

Bibliografía

1. Hall GM, Daniels M, Huskisson ES, Spector TD. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in post-menopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:112-116.
2. Van Vollenhoven RF, McGuire JL. Estrogen-progesterone, and testosterone: Can they be used to treat autoimmune diseases?. *Cleve Clin J Med* 1994; 61:276-284.
3. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GRV. Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 1994; 3:11-13.

4. Sánchez Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122:430-433.
5. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:274.
6. Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum* 1995; 38:902-906.
7. Diamond T, McGuigan L, Barbagallo S, Bryant C. Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid-induced bone loss in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 98:459-463.
8. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, Cummings SR. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 1995; 38:907.
9. Sowers MF, Hochberg M, Crabbe JP, Muhich A, et al. Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996; 143:38.
10. Neri I, Granella F, Nappi R, et al. Characteristics of headache at menopause: A clinico-epedemiologic study. *Maturitas* 1993; 17:31-37.
11. Silberstein SD. Menstrual migraine. *J Womens Health Gend Based Med* 1999 Sep; 8,7:919-931.
12. Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54:735-742.
13. Rosano GMC, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with estrogen deficiency. *Eur Heart* J 1995; 16:610-614.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, *for the HERS Research Group*. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280,7.
15. Herrington DM. The HERS trial results: paradigms lost?. *Ann Intern Med* 1999; 131:463-466.
16. Palacios S. Prevención a largo tiempo. En: Sánchez Borrego R (ed). Perimenopausia. *El climaterio desde su inicio*. Health & Research Consulting, ed. Madrid, 2000.
17. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61:166-171.
18. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, Beevers DG. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Human Hypertens* 1994; 8:491-494.
19. *The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
20. Fung MM, Barrett-Connor E, Bettencourt RR. Hormone replacement therapy and stroke risk in older women. *J Womens Health* 1999 Apr; 8,3:359-364.
21. Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997 Nov; 350,9087:1277-1283.

22. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998; 29,1:23-28.
23. Sánchez Borrego R. Terapia Hormonal Sustitutiva y prevención de la enfermedad cerebrovascular. En: Palacios S (ed). *Cerebro y Mujer*. Health & Research Consulting, ed. Madrid, 1999.
24. Shi J, Simpkins JW. 17b-estradiol modulation of glucose transporter 1 expression in blood-brain barrier. Am J Physiol 1997; 272:E1016-E1022.
25. Goodman Y, Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid b-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1996; 66:1836-1844.
26. Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ Jr, Cruz A, Young R. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1273-1278.
27. Fung MM, Barrett-Connor E, Bettencourt RR. Hormone replacement therapy and stroke risk in older women. *J Womens Health* 1999 Apr; 8,3:359-364.
28. Lieberman D, Kopernik G, Porta A, Lazer S, Heimer D. Subclinical worsening of bronchial asthma during estrogen replacement therapy in asthmatic post-menopausal women. *Maturitas* 1995; 21:153.
29. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, et al. Risk of venous thrombosis with hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348:972.
30. Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnea in postmenopausal women. *Thorax* 1994; 46:699.
31. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348:977-980.
32. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348:983-987.
33. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogen. *Lancet* 1996; 348:981-993.
34. Kendrick JS, Merritt RK. Women and smoking: An update for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175,3 (Part 1):528-535.
35. Andersson B, Mattsson L, Hahn L, Marin P, Lapidus L, et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and impoprves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:638.
36. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, Kluft C, Krans HMJ. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:843.
37. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328:1069-1075.
38. Applebaum-Bowden D, McLean P, Steinmetz A, et al. Lipoprotein, apolipoprotein, and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women. *J Lipid Res* 1989; 30:1895-1906.
39. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:595-601.

40. Haines C, Chung T, Chang A, Masarei J, Tomlinson B, Wong E. Effect of oral estradiol on Lp(a) and other lipoproteins in postmenopausal women. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Int Med* 1996; 156,8:866-872.
41. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 1994; 123:59-64.
42. Patsch JR. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 110:S23-S26.
43. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994; 83:5-11.
44. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, Barbieri RL, et al. Efectos de la ingesta de alcohol sobre los estrógenos en mujeres posmenopáusicas. *JAMA* 1997 (ed esp); 6,5:196-201.
45. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:740-745.
46. Dupont WD, Page DL, Plummer Jr WD, Schuyler PA, Kasami M, Jensen RA. Estrogen replacement Therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999; 85:1277-1283.

Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer

R. Comino Delgado
D. M. Lubián López
J. J. Fernández Alba

El aumento progresivo del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la mujer postmenopáusica unido al incremento de la patología tumoral maligna en esa época de la vida de la mujer nos lleva a analizar las posibles influencias de dicha terapia en la génesis y pronóstico de los cánceres aparecidos tras o durante su uso, especialmente los hormonodependientes. Así, la elevada frecuencia del cáncer de mama, que como sabemos es en muchas ocasiones hormonodependiente, unida a la profusa utilización del tratamiento hormonal sustitutivo en la mujer menopáusica hace que este tema sea uno de los más debatidos y controvertidos de la Ginecología actual. Por otra parte, sabemos que el 80% de los cánceres genitales ocurren en la menopausia, siendo algunos de ellos hormonodependientes, y tanto su etiología como su pronóstico pueden estar influidos por la acción del THS. Por todo ello, nos proponemos hacer un análisis y revisión del tema en el momento actual.

Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer

Cáncer de mama

La mama es un órgano que se encuentra sujeto a la acción de múltiples hormonas entre las que los esteroides sexuales femeninos juegan un papel fundamental. Esta acción hormonal no sólo se ha implicado en los mecanismos fisiológicos que conducen al desarrollo y diferenciación de la mama y a su normal funcionamiento. Diversos mecanismos etiopatogénicos hacen razonable pensar que la acción de estas hormonas podría encontrarse en la génesis de algunas entidades patológicas tanto benignas como malignas.

Acción de estrógenos y gestágenos sobre la mama

Del estudio de las acciones de estrógenos y gestágenos sobre la mama podemos extraer algunos datos que parecen bastante claros e importantes respecto a la posible influencia del THS sobre la aparición de cáncer de mama. Parece fuera de duda que el cáncer de mama no es hormonoinducido, al menos como único factor, aunque posteriormente las hormonas puedan influir en su evolución. También parece fuera de duda que los estrógenos estimulan la proliferación de los epitelios mamarios, aunque esta acción parece realizarse interactuando con otras hormonas y mediada por factores de crecimiento del estroma mamario. La acción proliferativa de los estrógenos podría, estimular el crecimiento de células cancerosas por muy diversos mecanismos. Sin embargo, los estrógenos administrados por vía oral, y a través de su efecto sobre hígado, pueden proteger frente al cáncer de mama[1] ya que incrementan la *globulina transportadora de hormonas sexuales* (SHBG), lo que da lugar a la disminución de estrógenos y andrógenos libres, y reducen la actividad de un factor de crecimiento como la IGF-I. Incluso el estradiol no oral reduce los ácidos grasos libres, lo que también ejercería cierto efecto protector frente al cáncer de mama, ya que aquellos disminuyen la SHBG y, por tanto, aumentan los estrógenos libres[1].

Influencia del THS sobre la aparición de cáncer de mama

Existe abundante bibliografía al respecto, tanto trabajos epidemiológicos como metaanálisis de los mismos y revisiones del tema como la realizada recientemente por nosotros mismos[3]. A continuación, y tras revisar exhaustivamente esta información nos parece oportuno destacar los siguientes datos.

• Riesgo relativo

La mayoría de los autores han analizado el riesgo relativo de padecer cáncer de mama en pacientes sometidas a THS en general, es decir, no han separado aquellas que llevaron sólo estrógenos de las que llevaron estrógenos más gestágenos. Sólo uno de los nueve metaanálisis revisados encuentra que el riesgo relativo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de THS, en general, es significativo estadísticamente, si bien, es preciso reseñar que el aumento es mínimo (Riesgo Relativo = 1,14)

Sin embargo, cuando analizan casos que llevaron THS durante un largo periodo de tiempo (Tabla 1) ya sí se observa un aumento del riesgo aunque no demasiado marcado y que oscila entre un 17 y un 35 %, en el límite de la significación estadística o claramente significativo[4, 5].

• Factores analizados

Independientemente del tiempo de duración del tratamiento, los estudios epidemiológicos realizados hasta la actualidad han analizado además los siguientes factores:

a) Tipo de preparado y dosis administrada. La mayoría de los estudios se refieren a estrógenos conjugados equinos, a dosis de 0,625 ó 1,25 mg/día y muy pocos a dietilestilbestrol, pero en cualquier caso, no encuentran aumento significativo del riesgo. El metaanálisis de Delgado y cols.[5] revisa tres artículos que trataron con estrógenos más andrógenos en los que sí encontraron un

Autor	Año	(Nº Estudios)	Años de uso	RR	IC	Observaciones
Steinberg et al[11]	1991	(16)	>15	1,30	(1,20-1,50)	THS
Grady et al[6]	1992	(10)	>8	1,25	(1,04-1,51)	TES
Sillero-Arenas et al[10]	1992	(9)	>12	1,23	(1,07-1,41)	THS
Colditz et al[12]	1993	(5)	>15	1,29	(1,04-1,60)	THS
Steinberg et al[4]	1994	(20)	10	1,17	(1,10-1,24)	Mismo riesgo al inicio del TES.
				1,21	(1,15-1,30)	Distinto riesgo al inicio del TES.
Delgado et al[5]	1994	(16)	≥ 10	1,25	(1,12-1,39)	THS
Beral et al[13]	1997	(-)	≥ 5	1,35	(1,21-1,49)	THS

THS = Tratamiento hormonal sustitutivo
TES = Tratamiento estrogénico sustitutivo

Tabla 1. Riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres con THS largo tiempo (metaanálisis)

aumento importante del riesgo (69%). Un aspecto enormemente debatido es la influencia del tratamiento hormonal sustitutivo combinado (THS) sobre el riesgo de cáncer de mama. De los nueve metaanálisis publicados sobre THS y cáncer de mama, cuatro se han ocupado detenidamente de ello, si bien uno[6], tras revisar seis publicaciones concluye que la variabilidad de los resultados impide calcular un riesgo relativo de conjunto. Los otros tres no encuentran que dicho tratamiento aumente realmente el riesgo de padecer cáncer de mama, si bien, Delgado y cols. encuentran un riesgo relativo de 1,18 en el límite de la significación estadística. Colditz y cols.[7] han encontrado un aumento del riesgo relativo en pacientes sometidas a esta terapia (RR = 1,41 ; IC: 1,15-1,74). En cambio, Newcomb y cols.[8] no encontraron aumento del riesgo, incluso en pacientes que estuvieron más de 15 años con THS. En otro artículo publicado con posterioridad por Schairer y cols.[9] se demuestra un marcado aumento del riesgo con todos los tratamientos para el carcinoma *in situ*, hecho que podría poner de manifiesto que este grupo de pacientes son mujeres sometidas a una estrecha vigilancia motivo por el cual se diagnostican más cánceres en estadio inicial.

b) Realización del tratamiento en la actualidad. El uso de THS en el momento de realización del estudio sí parece ser un factor importante ya que se encuentra un mayor riesgo relativo de padecer cáncer de mama en estas pacientes cuando se las compara con las que recibieron THS en el pasado. Sólo los metaanálisis del grupo de Delgado analizan este aspecto encontrando que el mayor riesgo (RR = 1,81) lo tienen aquellas pacientes que se encuentran en tratamiento en la actualidad habiendo tenido una menopausia natural, aunque si la menopausia fue artificial también el riesgo fue significativo (RR=1,27). En cambio, las que habían tomado THS en el pasado, incluso durante mucho tiempo (hasta 8 años), no sufrieron realmente un aumento del riesgo.

c) Tipo de menopausia. Tres metaanálisis analizan este aspecto, encontrando que, en general, las pacientes con menopausia natural tienen más riesgo, aunque esta diferencia sólo es estadísticamente significativa en los datos de Sillero-Arenas y cols.[10], mientras que Delgado y cols.[5], en un metaanálisis ampliación del anterior, sólo encuentran un aumento del 6 %, realmente imperceptible.

d) Edad de la menopausia. Sólo se analiza este aspecto en el metaanálisis de Delgado y cols.[5], quienes encuentran, como cabe esperar, un riesgo mayor cuando la edad de la menopausia es más tardía siendo de 1,07 cuando la menopausia ocurrió a edades menores o iguales a 49 años y de 1,36 cuando la menopausia ocurrió después de los 49 años.

e) Paridad. Delgado y cols.[5] no encuentran diferencias, pero Steinberg y cols.[11] obtienen un riesgo relativo de 1,50 en las nulíparas frente a 1,30 en las multíparas, en el límite de la significación estadística.

f) Edad del primer parto. En general, se tiene la opinión de que un parto antes de los 30 años protege frente al cáncer de mama. Cuando analizan este aspecto, Steinberg y cols.[11] efectivamente confirman que aquellas que tuvieron su primer parto después de los 30 años, si después tomaron THS, su riesgo de cáncer de mama llega a 1,70, estadísticamente significativo. En cambio, Delgado y cols.[5] encuentran un dato paradójico ya que advierten un aumento del riesgo relativo en las que habían tenido el parto antes de los 25 años.

g) Antecedentes de enfermedad benigna mamaria. Existe controversia sobre si padecer o haber padecido enfermedad benigna mamaria es un factor de riesgo y, como es lógico, diversos metaanálisis se han ocupado del tema. No se ha encontrado un mayor riesgo ya que las ligerísimas elevaciones del riesgo relativo encontradas no son estadísticamente significativas.

h) Historia familiar de cáncer de mama. Habitualmente se considera un importante factor de riesgo. Sin embargo, sólo Steinberg y cols.[11] encuentran una elevación muy marcada del riesgo. Sin embargo tanto Colditz y cols.[12] como Delgado y cols.[5] encuentran precisamente un aumento del riesgo en las que no tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, significativo o en el límite de la significación estadística. Este resultado paradójico probablemente venga derivado de un especial tratamiento de las pacientes con este tipo de antecedentes que pudieron no ser tratadas, ser tratadas de forma diferente o sometidas a una vigilancia más intensa.

Tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres que han padecido cáncer de mama

Si aceptamos que el cáncer de mama es hormonodependiente, parecería ilógico administrar hormonas esteroides sexuales femeninas a pacientes que han padecido este tipo de tumor ante la posibilidad, al menos teórica, de que la administración de esteroides pudiera inducir o acelerar la recidiva del tumor. Sin embargo, cuando se analizan los datos publicados en referencia a este tema se puede comprobar que la cuestión no sólo no se encuentra del todo aclarada sino que, más bien, la información disponible parece indicar que la administración de tratamiento hormonal sustitutivo a la mujer que así lo requiera, aún habiendo padecido con anterioridad un cáncer de mama, puede resultar beneficiosa.

Así, de los 8 artículos en los que se han publicado datos propios, en relación con pacientes con cáncer de mama y posteriormente tratadas con hormonas esteroideas cuatro no encuentran que aumente el número de recidivas del cáncer con respecto a aquellas que no fueron tratadas, uno aún no aporta resultados, otro encuentra disminución de muertes y recidivas, tanto en las que recibieron estrógenos como en las que se trataron con progestágenos, otro halla remisión del tumor en el 22% (con anticonceptivos orales) y el restante demuestra cómo las metástasis aparecidas

durante el THS parecen tener menos agresividad, ya que regresaron con sólo retirar el tratamiento. El resto de artículos publicados en relación con la administración de esteroides sexuales femeninos a pacientes con cáncer de mama se trata de revisiones de las que la mayoría llegan a conclusiones similares a las referidas en el grupo de artículos anteriores, coincidiendo la mayoría en la necesidad de realizar estudios aleatorios controlados para poder emitir unas conclusiones definitivas.

Conclusiones

En base a lo anteriormente expuesto y admitiendo lo confuso del tema y los posibles sesgos de los diferentes estudios podemos concluir que:

a) El tratamiento hormonal en general, el TES y el tratamiento con estrógenos más andrógenos en particular, de larga duración (más de cinco años) parecen aumentar algo el riesgo de padecer cáncer de mama.
b) No hay datos suficientes que induzcan a pensar lo mismo del THS, aunque tampoco los hay para pensar lo contrario.
c) Parece ser que este aumento del riesgo se daría en las usuarias actuales y no en las que tomaron THS en el pasado.
d) Es probable que el aumento de riesgo sea a expensas de carcinomas *in situ* más que invasores.
e) El tener antecedentes de patología mamaria benigna o antecedentes familiares de cáncer de mama no parece aumentar el riesgo. Tampoco parece aumentarlo haber tomado anticonceptivos orales en el pasado, o consumir alcohol, aunque estos aspectos han sido aún poco estudiados.
f) Las mujeres delgadas y las que tuvieron menopausia tardía parecen mostrar algo más de riesgo.

Por lo que se refiere al pronóstico de los cánceres de mama aparecidos en mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo el análisis de la bibliografía indica que, en general, las pacientes que se encontraban tomando THS cuando se les diagnosticó el tumor poseen mejor pronóstico. No encontramos suficientes datos para pronunciarnos sobre si el TES y el THS influyen de forma diferente en el pronóstico del tumor.

En lo referente a la cuestión sobre si administrar o no THS a mujeres que han padecido cáncer de mama, una vez analizados los datos publicados sobre el tema, hemos concluido lo siguiente:

a) Los datos publicados hasta el día de hoy no encuentran un aumento de recidivas de cáncer de mama en pacientes sometidas a THS.
b) La práctica totalidad de los autores que se han ocupado del tema coinciden en señalar la urgente necesidad de realizar estudios aleatorizados y controlados que permitan establecer conclusiones definitivas.
c) Un importante número de autores y entidades estiman que, al menos en casos seleccionados, con importante sintomatología, podría emplearse el THS.

d) Los casos más favorables para recibir THS serían aquellos con receptores hormonales negativos, bien diferenciados y ganglios axilares negativos.

Una vez analizada la posible relación entre el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y el cáncer de mama, en esta segunda parte intentaremos exponer, de una forma muy somera, el papel que el THS puede tener tanto en la génesis como en el pronóstico de los cánceres ginecológicos, dedicándole una mayor atención al cáncer de endometrio, y de los no ginecológicos.

Cánceres genitales

Los cánceres genitales femeninos representan el 12-15% de todos los cánceres de la mujer y, de ellos, alrededor del 80% ocurren en la menopausia.

Cáncer de vulva

Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de vulva.

Los escasos estudios realizados[14] sobre la asociación del cáncer de vulva y el empleo de estrógenos y/o gestágenos, ya sea como anticoncepción hormonal oral o como THS[15] no encuentran relación entre éstos.

Tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres que han padecido cáncer de vulva

Las escasas citas bibliográficas encontradas al respecto afirman con unanimidad que no está contraindicado[14].

Cáncer de cérvix uterino

Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de cuello

Existen múltiples trabajos sobre anticonceptivos orales y cáncer de cuello, con resultados contradictorios, pero son muchos menos los que estudian su relación con el THS. Así, sólo se han publicado dos estudios de cohortes al respecto, y tanto en el primero realizado por Hunt y cols.[16], donde analiza una cohorte de 4.544 mujeres británicas que habían llevado THS, como en el segundo realizado por Adami y cols.[17] en Suecia, donde analiza una cohorte de 23.244 mujeres que habían llevado TES frente a 1.039 que no los tomaron, no se encontraron diferencias significativas en el RR de padecer cáncer de cérvix. Otros autores opinan que el THS, en general, no influye sobre el riesgo de producir cáncer de cuello, mientras otros creen que todos los datos existentes sobre hormonas exógenas y cáncer de cuello pueden estar muy sesgados[14].

Tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres que previamente han padecido cáncer de cuello

Wren revisa el tema en 1994[18] concluyendo que el THS no afecta adversamente al carcinoma epidermoide de cérvix. Por lo que se refiere al adenocarcinoma de cérvix lo mejor sería actuar como si fuese un adenocarcinoma de endometrio.

Cáncer de ovario

Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de ovario

Las opiniones en este tema son muy dispares y así, mientras para algunos autores el THS aumentaría el riesgo de padecer cáncer de ovario, especialmente los epiteliales y los endometrioides, para la mayoría el THS no modifica el riesgo de cáncer de ovario, y para otros, el THS desempeñaría incluso un efecto protector disminuyendo el riesgo de padecerlo[14].

En un metaanálisis, basado en 12 estudios caso-control[19] y en una revisión de once estudios caso-control[20] se concluye que el THS no aumenta el riesgo de cáncer de ovario e incluso lo disminuye en ciertas pacientes. Existen escasos datos referidos a la terapia hormonal combinada.

Tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres que previamente han padecido cáncer de ovario

Podemos decir que, a pesar de tener receptores hormonales, tenemos escasa evidencia de que la hormonoterapia afecte de forma notoria al pronóstico del cáncer de ovario. Así, de varios estudios realizados al respecto[14], podemos destacar: un riesgo relativo de muerte menor en las tratadas, un mejor pronóstico en las tratadas con carcinoma endometrioide y de células claras que en las no tratadas, no aparición de recurrencias a medio plazo.

Varios son los autores que recientemente han revisado el tema y consideran que no hay contraindicación alguna al THS en pacientes con cáncer de ovario[14]. Por ello, parece lógico que si la paciente necesita TES debe administrarse, siendo combinada (estrógenos más gestágenos) en el caso de los endometrioides o de células claras.

Cáncer de vagina y de trompa

Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de vagina y trompa

Los pocos autores que han analizado este tema consideran que el THS no aumenta el riesgo de cáncer de vagina y de trompa, y que tampoco su uso en mujeres que padecieron estos cánceres significa un peor pronóstico[21].

Cáncer de endometrio

Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de endometrio

¿Aumenta el TES el riesgo de padecer adenocarcinoma de endometrio?

Numerosos estudios, algunos muy recientes, han demostrado que el TES, incluso a dosis muy bajas, induce la aparición de hiperplasia de endometrio en porcentajes muy altos. Destacan dos publicaciones muy recientes al respecto: la primera, realizada por *el Grupo para Estudio de la Menopausia*[22], se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado, con 1.724 mujeres, encontrando que el 20% de las que habían llevado tratamiento con 0,625 mg/día de estrógenos conjugados de forma ininterrumpida durante 1 año, desarrollaron hiperplasias de endometrio, mientras que en los primeros 6 meses sólo se produjo hiperplasia en el 7%. La segunda publicación es el estudio PEPI (*The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*)[23] que se trata de un estudio randomizado, doble ciego, placebo-controlado con tres años de seguimiento, comprendiendo 875 mujeres. Durante todo el período de seguimiento, aquellas que recibieron 0,625 mg/día de estrógenos conjugados desarrollaron 27,7% de hiperplasias simples o quísticas, 22,7% de hiperplasias adenomatosas y 11,8% de hiperplasias atípicas, mientras que en el grupo control no se desarrolló ninguna hiperplasia atípica, 0,8% simples y 0,08% adenomatosas. Creemos que estos datos son tan contundentes que no es necesario insistir más sobre ello.

En referencia al adenocarcinoma de endometrio (AE), al analizar Comino *et al*[14] los resultados de 28 estudios caso-control y 11 de cohortes publicados desde 1975 sobre TES y adenocarcinoma de endometrio concluyen que el TES (sin gestágenos):

a) Aumenta el riesgo de adenocarcinoma, proporcionalmente a la dosis y duración, siendo de aproximadamente 10 a los diez años ininterrumpidos, pero ya aumentado a los 6 meses del tratamiento.
b) El riesgo aumenta tanto si el tratamiento es continuado como cíclico.
c) El riesgo permanece al menos 5 años tras el abandono del tratamiento, incluso puede persistir 10 años.
d) Parece que el riesgo es mayor con conjugados equinos que con otros estrógenos, y también en delgadas y fumadoras.

Los adenocarcinomas aparecidos bajo TES, en general, tienen mejor pronóstico que el resto (estadios más precoces y menos agresivos).

No existen evidencias de que el TES aumente las muertes por adenocarcinoma de endometrio.

En base a dichos estudios, se publicó un metaanálisis en 1992, ampliándolo con muchos más datos en 1995[24] (Tabla 2).

Parámetro valorado	RR (95% CI)
TES	
• Alguna vez	2,3 (2,1-2,5)
• Estrógenos conjugados	
0,3 mg/día	3,9 (1,6-9,5)
0,625 mg/día	3,4 (2,0-5,6)
1,25 mg/día	5,8 (4,5-7,5)
• Tiempo de tratamiento (años)	
<1	1,4 (1,0-1,8)
1-5	2,8 (2,3-3,5)
5-10	5,9 (4,7-7,5)
>10	9,5 (7,4-12,3)
• Estrógenos conjugados	2,5 (2,1-2,9)
• Estrógenos de síntesis	1,3 (1,1-1,6)
• Tiempo tras dejar el tratamiento (años)	
<1	4,1 (2,9-5,7)
1-4	3,7 (2,5-5,5)
≥ 5	2,3 (1,8-3,1)
• Muerte por Adenocarcinoma de Endometrio	2,7 (0,9-8,0)
THSC	0,8 (0,6-1,2)

Tabla 2. Resultados metaanálisis de Grady et al[24]

¿Modifica el Tratamiento Hormonal Combinado el riesgo general de padecer adenocarcinoma de endometrio?

De los estudios analizados en la amplia revisión realizada en 1999 por Comino *et al*[14] se puede concluir:

a) La THS (estrógenos + gestágenos) elimina el aumento de riesgo de hiperplasia y adenocarcinoma ocasionado por la TES, siempre que la dosis y duración del gestágeno sean suficiente.
b) En pauta cíclica, se estima que la dosis mínima debe ser 10 mg/día de MPA (o equivalente) durante al menos 12 días, pero tal vez sería mejor 14 días. En pauta continuada con 5 mg/día de MPA (o equivalente) sería suficiente. No obstante podría individualizarse en cada caso.
c) Con otras pautas y formas de tratamiento aún no hay suficientes datos para pronunciarse al respecto.
d) Es posible que en determinados casos, con altas dosis de gestágenos, el RR de padecer adenocarcinoma en menopáusicas con THS sea incluso inferior al de las no tratadas.

Tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres que previamente han padecido cáncer de endometrio

En este tema, de la clásica contraindicación al THS, se ha pasado a una mayor liberalización de su uso, y así en una revisión reciente[14] se concluye que:

a) Actualmente existe una opinión favorable al THS en pacientes previamente tratadas de adenocarcinoma de endometrio, especialmente en estadios I y II, y sobre todo si llevan tres años libres de enfermedad.
b) La terapia debe ser combinada (E+P) al menos los 5 primeros años, pudiendo ser sólo estrógenos si el caso se considera curado (cinco años o más libre de enfermedad).
c) Hay dudas sobre el momento de iniciar el THS, aunque pudiera ser inmediatamente, si fuese necesario.

Cáncer no ginecológico

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal constituye el segundo tipo más frecuente de neoplasias en la mujer. Es el cáncer no ginecológico más estudiado en su relación al THS. Por lo que al TES y THS se refiere, de los 11 estudios caso-control y de los 9 estudios de cohortes existentes en la bibliografía, y que han sido recogidos en una reciente revisión[14], se deduce que por lo menos no aumentan el riesgo de cáncer de colon, es más, tienen un efecto protector frente al mismo, efecto que parece incrementarse con la duración del tratamiento.

Un metaanálisis reciente concluyó que el THS parece proteger del cáncer colorrectal y que esta protección es mayor para el cáncer de colon que de recto, y mayor para usuarias actuales que antiguas usuarias, perdiéndose la protección a medida que pasa el tiempo desde su uso[25]. Existe plausibilidad biológica que nos puede explicar esta aparente protección, como la disminución de los ácidos biliares, un efecto directo sobre el epitelio del colon, y la disminución del IGF-1, que es un importante mitógeno.

Cáncer hepatobiliar

Los estudios epidemiológicos publicados al respecto, tanto de cohortes como caso-control[14], evidencian que el THS puede reducir el riesgo de carcinoma hepatobiliar (hígado, vesícula y tracto biliar), no obstante, son necesarios más estudios para pronunciarse definitivamente sobre el tema.

Cáncer de páncreas

Los datos existentes en el único estudio[17] encontrado sobre dicha relación, parecen indicar que el THS no influye en el riesgo de cáncer de páncreas.

Cáncer renal

En cuanto al cáncer de riñón, en los dos estudios hallados al respecto[14] tampoco encontraron relación alguna con el THS.

Cáncer de pulmón

En el mismo trabajo, Adami *et al*[17] no encuentran tampoco relación entre el THS y el cáncer de pulmón.

Cáncer del Sistema Nervioso Central

En los dos trabajos revisados[14] se encontró un RR reducido, aunque no significativamente, de padecer cáncer del S.N.C. tras el uso de estrógenos asociados o no a gestágenos.

Melanoma maligno

El melanoma maligno se ha considerado una contraindicación para el THS, de acuerdo con informes de casos de efectos del embarazo y los anticonceptivos orales sobre la progresión del melanoma. En la actualidad, no existen evidencias de que cualquiera de esos estados hormonales, incluso el THS, tengan efectos adversos sobre el pronóstico del melanoma[26].

A pesar de la creencia extendida de la relación entre las hormonas esteroideas y el melanoma, la información existente es contradictoria, no pudiendo concluirse sin más estudios al respecto[14].

Frases clave:

- **Los diferentes metaanálisis evidencian un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama con THS de larga duración.**
- **No hay porqué negar los efectos beneficiosos de los estrógenos a las mujeres que hayan padecido cáncer de mama.**
- **La antagonización con gestágenos elimina el aumento del riesgo de hiperplasia endometrial producido por los estrógenos.**
- **No hay relación entre el THS y los cánceres ginecológicos no hormonales.**
- **No existen datos concluyentes que relacionen a los estrógenos con el melanoma.**
- **Los estrógenos pueden tener acción beneficiosa (quimioprevención) sobre el cáncer de colon.**

Bibliografía

1. Campagnoli C, Biglia N, Belforte P, Botta D, Pedrini E, Sismondi P. Postmenopausal breast cancer risk : oral strogen treatment and abdominal obesity induce opposite changes in possibly important biological variables. *Eur J Gynaec Oncol* 1992 ; 13 : 139-54.
2. Musgrove EA, Lee CSL, Sutherland RL. Progestins both stimulate and inhibit breast cancer cell cycle progression while increasing expression of transforming growth factor , epidermal growth factor receptor, c-fos, and c-myc genes. *Moll Cell Biol* 1991; 11:5032-43.
3. Comino R, Fernández-Alba JJ, Lubián D. Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de mama. *Prog Obst Gin* 1997; 40:303-28.
4. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiol* 1994; 5:415-21.
5. Delgado M, Sillero-Arenas M, Sánchez R. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia y riesgo de cáncer de mama. Un metaanalisis. *Prog Obst Gin* 1994; 37:601-14
6. Grady D, Rubin SM, Petiti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Am Int Med* 1992 ; 117:1016-37.
7. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-93.
8. Newcomb PA, Longneker MP, Storer BE, et al. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 788-95.
9. Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, Hoover RN. Menopausal estrogen and strogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Caus Control* 1994; 5: 491-500.
10. Sillero-Arenas M, Delgado M, Rodríguez R, Bueno A, Gálvez R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer : A metaanalisis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-94.
11. Steinberg KK, Thacker SD, Smith SJ, et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
12. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer : results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473-80.
13. Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G (*Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer*). Breast cancer and hormone replacement therapy. Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
14. Comino R, Lubián DM. Tratamiento hormonal sustitutivo y otras neoplasias. En: Pellicer A, Simón C (eds).- *Cuadernos de medicina reproductiva: Climaterio y Menopausia*; ed Med Panamericana, Madrid, 1998; vol 4, Nº2.
15. Weis NS, Hill DA. Postmenopausal estrogens and progestogens and the incidence of gynecologic cancer. Maturitas 1996; 23: 235-9.

16. Hunt K, Vessey M, Mc Pherson K, Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 620-35.
17. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkuist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989; 44: 833-9.
18. Wren BG. Hormonal therapy following female genital tract cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:217-24.
19. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk. Collaborative analysis of 12 us. Case-control study IV. The patogenesis of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1212-20.
20. Harlap S. The epidemiology of ovarian cancer. En : Markman M, Hoskin WJ (eds).- *Cancer of the ovary*. Nueva York: Raven Press, 1993, pg 79.
21. Birkhauser M. Hormone replacemnet Therapy and estrogen dependent cancer. *Int J Fertil* 1994; 39 (supl): 99-114.
22. Woodruff JD, Pickar H. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (premarin) with medroxiprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213-23.
23. Judd HL, Mebane-Sims I, Legault C, et al (*The Writing Group for the PEPI Trial*). Effect of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
24. Grady D, Geretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A metaanalisys. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
25. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am J Med* 1999; 106:574-582.
26. White E, Kirkpatrick CS, Lee JAH. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* 1994; 139:857-868.

Fertilidad después de los 40 años

P. N. Barri Ragué
R. Tur Padró
B. Coroleu Lletget
F. Martínez San Andrés

La natalidad se ha reducido en Cataluña un 50% en los últimos 30 años. La media de hijos por pareja en edad fértil está en 1,1 y el porcentaje de mujeres que tuvo su primer hijo más allá de los 35 años se incrementó un 30% en los últimos 5 años. Las razones de esta coyuntura social hay que buscarlas en primer lugar en las decisiones individuales de las parejas jóvenes. La creciente presión profesional, compartida ahora por la mujer, les obliga a posponer la maternidad a edades en las que la mujer es fisiológicamente menos fértil.

El recambio generacional será difícil ya que el potencial reproductivo de la generación de "baby-boomers" ha sido muy pobre. Esta generación se plantea tarde su reproducción y esto hace que sea cada día mayor el porcentaje de parejas que buscan un embarazo cuando la mujer ha llegado a los cuarenta años.

Fertilidad después de los 40 años

Recuerdo fisiopatológico del envejecimiento ovárico

El proceso de envejecimiento ovárico y sus bases fisiopatológicas fue muy bien descrito hace algunos años bajo el concepto de "folículo pre-eminente"[1]. En la mayoría de las ocasiones, el ovario reduce con los años su *pool* folicular y bajan los niveles de inhibina, la hipófisis reacciona aumentando la secreción de FSH y esto comporta un ascenso de los niveles basales de estradiol[2,3]. Esta situación facilita que se produzca un pico de LH excesivamente prematuro y una ovulación precoz. En estas circunstancias se acelera el ritmo del crecimiento folicular y se acorta la duración del ciclo[4].

La razón por la que la transición perimenopáusica se produce al final de los treinta parece que se debe al compromiso funcional de las células de la granulosa. Los ovarios de estas mujeres tienen menos folículos y éstos a su vez tienen menos células de la granulosa y se desarrollan en un ambiente hipóxico[5,6]. La disfunción de las células de la granulosa se manifiesta a través de una reducida síntesis de esteroides y glicoproteínas a la vez que por una disminución de las mitosis y un aumento de los fenómenos de apoptosis[7]. Por este motivo es frecuente que las mujeres de más de 40 años pierdan reserva funcional y ovulen con más dificultad.

Evaluación de la reserva funcional ovárica

Antes de aplicar cualquier tratamiento de estimulación de la ovulación o simplemente para conocer la capacidad ovulatoria de una mujer de 40 años, es indispensable estudiar una serie de parámetros.

Edad

La edad de una mujer es de capital importancia para predecir la posibilidad de embarazo que tiene. En Medicina de la Reproducción son numerosos los estudios que demuestran como a medida que la edad avanza, aumentan las tasa de cancelación por respuesta inadecuada y disminuye el número de ovocitos y de embriones[7,8]. La influencia negativa de la edad afecta no sólo al número de embriones sino también a su calidad ya que es conocida la mayor incidencia de anomalías cromosómicas que presentan los ovocitos de mujeres de más edad[9,10].

FSH basal

A la vez que la edad cronológica es indispensable conocer la "edad funcional" de los ovarios de una mujer antes de iniciar cualquier estudio

o tratamiento de fertilidad. Es fundamental evaluar el nivel basal de FSH plasmática medido en fase folicular precoz (día 3º-5º). De acuerdo con nuestra experiencia, niveles de FSH superiores a 15 mUI/ml se asocian a una posterior mala respuesta a la estimulación[11]. Una ventaja adicional de medir FSH es su alto valor predictivo para la respuesta ovulatoria que se obtendrá durante un año[12].

Estradiol

Recientes publicaciones[13,14] han venido a demostrar que las pacientes que tienen niveles de estradiol en fase folicular superiores a 80 pg/ml responden mal y tienen tasas de cancelación elevadas.

En nuestra experiencia el estradiol basal tiene un alto poder de discriminación para identificar las pacientes que teniendo una FSH normal van a responder mal a la estimulación. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en los niveles basales de estradiol en las pacientes que ya tenían niveles anormales de FSH (Tabla 1).

	FSH_1 Normal < 10.5 (n=112)		FSH_1 Anormal > 10.5 (n=81)	
	Buena respuesta (n=98)	Mala respuesta (n=14)	Buena respuesta (n=56)	Mala respuesta (n=25)
Edad (años)	36.46	39.7	37.20	39.20
FSH_1+ FSH_2 (mIU/ml)	17.80[a]	24.8[a]	34.40	42.50
$Estradiol_1$ (pg/ml)	58.30[b]	118.0[b]	39.81	39.28
a,b :p<0.01				

Tabla 1. Test de clomifeno. FSH basal.

Test de clomifeno

El test de clomifeno evalúa la capacidad que tiene el ovario para controlar la secreción endógena de FSH[15].Una explicación lógica a la sensibilidad de la FSH al clomifeno podría ser la baja secreción de inhibina que tienen los folículos con déficits funcionales.

Consideramos útil solicitar este *test* en pacientes de más de 37 años o en aquellas pacientes que hayan sufrido cirugía sobre sus ovarios (especialmente si se trataba de una endometriosis). Este *test* nos ha permitido encontrar grandes diferencias entre las pacientes que responden adecuadamente y las que tienen que cancelarse por mala respuesta, tanto en el sumatorio de los dos valores de FSH como en la segunda medición de estradiol que es significativamente más baja en las pacientes de edad más avanzada o que responden mal (Tabla 2).

	Buena respuesta (n=134)	Mala respuesta (n=45)
Edad (años)	36.70[a]	39.40[a]
FSH_1 (mIU/ml)	10.40[b]	13.80[b]
FSH_1+ FSH_2 (mIU/ml)	24.10[c]	35.47[c]
$Estradiol_1$ (pg/ml)	51.29	69.14
$Estradiol_2$ (pg/ml)	372.60[d]	256.00[d]
a,b,c,d,:p		

Tabla 2. Test de clomifeno. Comparación buena/mala respuesta.

Rendimiento reproductivo de las mujeres de más de 40 años

Hechas estas consideraciones acerca del peor funcionalismo ovárico que tienen estas pacientes cabría preguntarse si además del menor número de embriones y de la inferior calidad de los mismos, la edad compromete la capacidad implantatoria de la mujer. La respuesta a esta pregunta nos la dan los programas de donación de ovocitos al confirmar que las tasas de embarazo no se ven afectadas negativamente siempre que los ovocitos procedan de pacientes jóvenes[11].

Otra evidencia en el mismo sentido la encontramos en la transferencia de embriones en estadio de blastocisto. Nuestra experiencia en 78 ciclos de cultivo prolongado hasta blastocisto en pacientes de más de 40 años nos confirmó que estas pacientes tenían menos ovocitos y embriones a la vez que una tasa de blastocisto más baja (27,2%) (Tabla 3). Sin embargo,

	< 30 años	30-34 años	35-39 años	≥ 40 años	
Ciclos	27	162	183	78	
$\bar{x}$ ovocitos	18	14.9	11.5	9.2	
$\bar{x}$ embriones (2PN)	10.6	8.7	6.5	5.2	*
Tasa Blastocistos (%)	30.7	40.0	37.1	27.2	*
$\bar{x}$ Blast./Transfer	1.9	1.9	1.8	1.6	
Transfers	20	137	145	51	
Tasa Transfers (%)	74.1	84.6	79.2	65.4	*
Tasa Congelación (%)	48.1	58.0	38.8	28.2	*
Embarazos	8	44	48	10	
Tasa Emb/ciclo (%)	29.6	27.2	26.2	12.8	*
Tasa Emb/Transfer (%)	40.0	32.1	33.1	19.6	ns
Tasa Implantación	9/38	61/271	62/270	17/85	
	23.6%	22.5%	22.9%	20.0%	ns
Tasa aborto	2/8	5/44	8/48	4/10	
	25%	11.4/	16.6%	40%	**

* p<0.001
** p<0.05

Tabla 3. Transferencia de blastocistos. Resultados según la edad de la paciente.

las pacientes que llegaron a la transferencia tuvieron unas tasas de embarazo y de implantación que no fueron inferiores a las obtenidas en otros grupos de edad, lo que habla a favor de que la capacidad que tiene el útero para implantar no se ve afectada por la edad avanzada.

Por lo que hace referencia al riesgo de embarazo múltiple, la edad juega un papel protector siendo mayor el riesgo de embarazo múltiple en las pacientes de menos de 35 años[16] (Tabla 4). Cuando nos referimos a ciclos de FIV, es evidente la influencia que tiene la edad de la paciente pudiendo compensar el riesgo derivado de la transferencia de un número de embriones más elevado[17] (Tabla 5). De acuerdo a nuestra experiencia, en pacientes de menos de 35 años no deben transferirse más de 2 embriones mientras que por encima de 40 años pueden transferirse 3 ó 4 según la calidad embrionaria y el número de embriones disponibles.

Existe una posibilidad terapéutica a emplear en pacientes de edad avanzada y ésta es la utilización de un *ciclo natural* sin ningún tipo de estimulación. Hemos incluido en este protocolo a 46 pacientes con una edad media superior a 40 años y con niveles basales de FSH superiores a 10 mUI/ml. De las 30 punciones foliculares que dieron lugar a la obtención de 1 ovocito maduro se consiguió una tasa de fecundación adecuada (80%), se efectuaron 21 transferencias y se obtuvieron 4 gestaciones, lo que supone una tasa de embarazo por transferencia cercana al 20%. Rendimiento que podemos considerar aceptable si tenemos en cuenta que se trata de un colectivo de pacientes con un potencial reproductivo muy comprometido (Tabla 6).

La alternativa a emplear en pacientes de edad avanzada con vistas a aumentar sus posibilidades de gestación nos llega a través de las técnicas de *Diagnóstico Preimplantacional* y en concreto del *screening* de aneuploidías[18]. En estos casos, la aplicación de técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con 7 sondas permite estudiar la normalidad estructural de los cromosomas más relevantes para fallos repetidos de implantación o pacientes con abortos de repetición de causa desconocida[19].

Tabla 4. Embarazo múltiple por grupos de edad

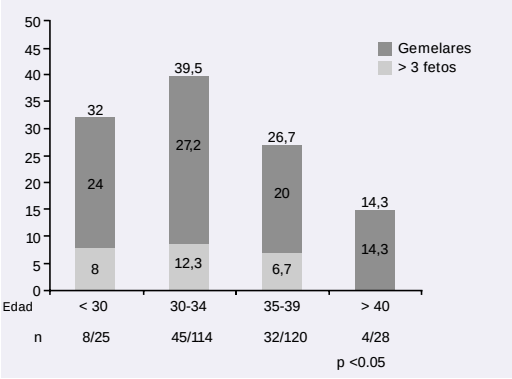
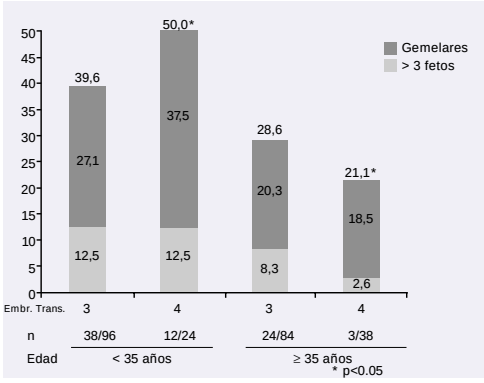


Tabla 5. Embarazo múltiple: edad y número de embriones transferidos



Nº Pacientes	46	
x̄ Edad	40.8	(33-50)
x̄ FSH	12.9	(2.5 - 30.4)
Descartadas	22	(38.5%)
		14 Mala respuesta
		5 Ovulación
		2 Motivos familiares
		1 No obtención de la muestra
Nº Punciones	35	
Recuperación +	30	(85.7%)
Recuperación -	5	(14.3%)

	INS	FEC	TRANSF	Total TRANS
ICSI	20	+16 (80%)	15	
CONV	8	6 (75%)	6	21 (75%)

Embarazos	ICSI	4
	CONV	0

% Emb / Punción Ins.	14.3%
% Emb / Transf	19%

Tabla 6. FIV. Ciclos espontáneos (resultados I/1998-VI/1999).

Nuestra experiencia demuestra que por encima de los 40 años un 40% de los embriones son cromosómicamente anormales, dato que explicaría las bajas tasas de embarazo que tienen estas pacientes cuando reciben sus propios embriones si estos no han sido previamente testados para descartar aneuploidías[20].

Frases clave:

- **El bajo potencial reproductivo de las mujeres por encima de los 40 años deriva de la peor reserva funcional de sus ovarios.**
- **Con la edad se producen nuevos óvulos y éstos son de peor calidad, lo que se traduce lógicamente en menor número y peor calidad de embriones.**
- **Es fundamental estudiar el perfil hormonal basal antes de dar un pronóstico de su potencial reproductivo.**
- **Si las posibilidades reales de gestación son muy bajas, deberemos recomendar técnicas de Diagnóstico Preimplantacional para screening de aneuploidías o pasar a un Programa de Donación de Ovocitos.**

Bibliografía

1. Thatcher SS, Naftolin F. The aging and aged ovary. *Seminars in Reproductive Endocrinolgy* 1991; 9-3:189-199
2. Seifer DB, Gardiner AC, Lambert-Messerlian G, Schweyer AL. Differential secretion of Dimeric Inhibin in cultured luteinized granulosa cells as a function of ovarian reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:736-739
3. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging: Accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic FSH rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1038-1045
4. Christin-Maitre S, Bouchard P. Physiopatologie des anomalies de la receptivité ovarienne. *Contracept Fertil Sex* 1996:105-110
5. Friedman CI, Danforth DR, Herbosa-Encarnación C, Arbogast L, Alak BM, Séller DB. Follicular fluid vascular endothelial growth concentrations are elevated in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction. *Fertil Steril* 1997; 68:607-612
6. Seifer DB, Naftolin F. Moving toward and earlier and better understanding of perimenopause. *Fertil Steril* 1996; 69-3:387-388
7. Hull MGR, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after IVF. *Fertil Steril* 1996; 65-4: 783-790
8. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of IVF treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-1406.
9. Tim AST, Tsakok MFM. Age related decline in fertility: a link to degenerative oocytes. *Fertil Steril* 1997; 68:265-271
10. Volaricik K, Sheean L, Goldfarb J, Woods L, Abdul-Karim FW, Hunt P. The meiotic competence of in vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively age ovary. *Hum Reprod* 1998; 13-1:150-160
11. Barri P.N. Respuesta anómala a la estimulación de la maduración folicular en fecundación in vitro. TESIS DOCTORAL. Universidad de Barcelona (1993)
12. Brown JR, Liu HC, Sewitch KF, Rosenwaks Z, Berkeley AS. Variability of Day 3 FSH levels in eumenorrheic women. *J Reprod Med* 1995; 40,9:620-624.
13. Smotrich BB, Widra EA, Gindorff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64,6:1136-1140
14. Hansen LM, Batzer FR, Gutmann JN, Corson SL, Kelly MP, Gocial B. Evaluation ovarian reserve: FSH and E_2 variability during cycle days 2-5. *Hum Reprod* 1996; 11,3:486-489
15. Hoffman GE, Sosnowski J, Scott RT, Thie J. Efficacy of selection criteria for ovarian reserve screening using the clomiphene citrate challinge test in a tertiary centes population. *Fertil Steril* 1996; 66-1: 49-53.
16. Tur R. Embarazo múltiple en reproducción asistida: Análisis de posibles factores de riesgo. Universidad de Barcelona, Tesis doctoral, 1994
17. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998; 339:573-577.
18. Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, Grifó J, Cohen J. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1993; 8:2185-2191.

19. Gianaroli L, Magli MC, Munné S, Fiorentino A, Montanero N, Ferrareti AP. Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy?. *Hum. Reprod* 1997; 12, 8:1762-1767.
20. Boada M, Carrera M, De la Iglesia C, Sandalinas M, Barri PN, Veiga A. Successful Use of a Laser for Human Embryo Biopsy in Preimplantation Genetic Diagnosis: Report of Two Cases. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998; 15,5:302-307.

Anticoncepción en la Perimenopausia

L. Iglesias Cortit
R. Sánchez Borrego
A. Castro Pérez de Castro
R. Bermejo Rodríguez

Muchas mujeres mayores de 40 años requieren no sólo protección anticonceptiva, sino también tratamiento de sustitución hormonal por los síntomas climatéricos que ocurren durante estos años[1,2]. La THS se reserva para la mujer posmenopáusica. Sin embargo, las mujeres mayores de 40 años todavía pueden estar menstruando (persiste el riesgo de embarazo) y, sin embargo, tener los mismos síntomas que se presentan en la postmenopausia (Figura 1). Así, en la perimenopausia (de 40 años de edad y hasta la menopausia) es preferible administrar un producto que brinde protección anticonceptiva, alivie los síntomas climatéricos, brinde protección cardiovascular y tenga propiedades de conservación ósea[3,4].

La proporción de partos en mujeres de más de 35 años se ha duplicado en las últimas tres décadas; en parte debido al aumento del grupo de mujeres de 35 a 45 años, y parte al incremento real de las tasas de natalidad después de los 35 años. Incluso, en la actualidad ha surgido el debate sobre si incluir en programas de reproducción a mujeres mayores de 45 años[5].

Anticoncepción en la Perimenopausia

Durante la época fértil la mujer presenta unos ciclos, con una cierta regularidad, alrededor de los 28 días. En contraste, al inicio y al final de dicha época (menarquia y menopausia) los ciclos menstruales se caracterizan por una amplia variación de su duración. Cuando, al final de la etapa reproductiva de la mujer, ocurre esta súbita variación del ciclo, nos sirve para indicar el inicio de la perimenopausia. Este período puede durar cronológicamente entre 2 y 8 años.

Durante estos años puede aparecer amenorrea de duración variable. Si esta amenorrea dura más de 6 meses solamente un 15 % de las mujeres vuelve a menstruar.

La longitud del ciclo es un predictor de la ovulación. Los ciclos normales en duración y cantidad significan que en un 95% tienen un ciclo ovulatorio. Cuando existen cambios recientes en el tipo de ciclo, solamente existe un 40% de ciclos ovulatorios[6].

En cuanto a la edad, un 25% de mujeres experimentan alteraciones del ciclo menstrual antes de los 43 años de edad. Sólo un 5% tienen un ciclo regular hasta la edad de 51 años.

La fertilidad en esta época de la vida es baja. La tasa de embarazo por 100 mujeres/año a los 45 años es de 10 a 20 y de las mujeres de 50 años es de 0 a 5[7].

Se ha destacado un mayor riesgo materno y perinatal. Igualmente aumenta la posibilidad de malformación fetal por anomalías cromosómi-

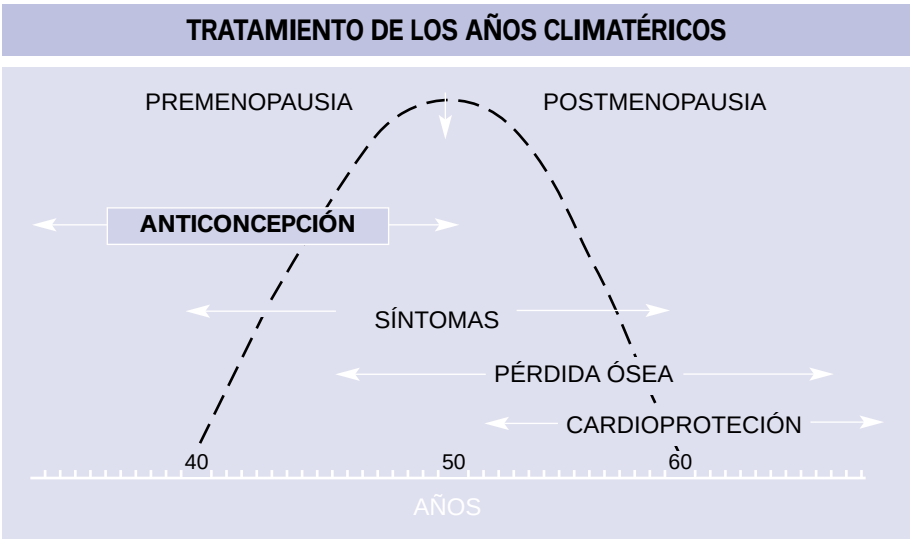


Figura 1. Niveles de actuación médica en relación con los períodos que rodean a la menopausia.

cas, (como síndrome de Down, Edwards, Patau, etc.) en relación con el aumento de la edad de la madre[8].

En la época perimenopáusica, no se pueden ofrecer marcadores reales de los futuros ciclos fértiles para la prevención del riesgo de embarazo, sólo se pueden ofrecer orientaciones empíricas[9]. Entre ellas estarían las de continuar con un método anticonceptivo efectivo hasta un año después de ausencia de reglas, en aquellos casos en que los ciclos son normales.

La píldora

La píldora anticonceptiva oral combinada (AOs) cumple la mayoría de los requisitos para considerarla el método anticonceptivo ideal en la perimenopausia (Figura 2).

CONTRACEPCIÓN EN LA PERIMENOPAUSIA

El método ideal debería:

- **ser efectivo; de seguridad máxima**
- **no estar relacionado con el coito**
- **proporcionar un buen control de los síntomas climatéricos y de las alteraciones del ciclo**
- **disminuir la patología ginecológica**
- **proporcionar protección frente a la osteoporosis**
- **no enmascarar la menopausia**
- **carecer de efectos adversos**

Figura 2. Características del método anticonceptivo ideal en la perimenopausia.

Los AOs de baja dosis de estrógenos regularizan los ciclos irregulares característicos de la perimenopausia y eliminan completamente la sintomatología vasomotora[10].

Una dosis de 20 µg de EE es equivalente a 2 mg de EEC o estrona sulfato cuando se cuantifican los aumentos de la producción hepática de globulina[11], por lo que son dosis mayores de las que habitualmente se usan para la THS.

Tradicionalmente no se administraban AOs a mujeres mayores de 35 años, debido a que publicaciones previas habían informado de que la tasa de infartos de miocardio aumentaba en usuarias de la píldora a esa

edad[12, 13]. Esto se convirtió en el primer límite de edad impuesto para las usuarias de AOs (*FDA Drug Bulletin*, julio 1975). No obstante, en Octubre de 1989, un amplio estudio de grupo llevado a cabo por el *Royal College of General Practitioners* británico puso de manifiesto que el riesgo era significativo sólo en las mujeres mayores de 40 años que *además* eran fumadoras. Al mismo tiempo, la FDA norteamericana recomendó que se eliminara el límite de edad superior para la utilización de la píldora siempre y cuando la mujer gozase de buena salud y no fuese fumadora (Figura 3).

"Las mujeres mayores de 40 años no fumadoras, sin factores de riesgo de enfermedad vascular, pudieran encontrar que los beneficios de la anticoncepción oral superan a los posibles riesgos. Sin embargo, se recomienda utilizar la píldora de menor dosis que sea eficaz".

FDA, 1990

Figura 3. Recomendación de la FDA sobre anticoncepción oral en mujeres mayores de 40 años.

Por lo tanto, con los datos actuales, hay evidencias de que es el fumar y no la edad lo que contribuye al infarto en quienes toman la píldora[14]. Por ello, es aceptable dar AOs a las mayores de 35-40 años que no fuman.

Un último factor de importancia decisiva en la mencionada reevaluación ha sido la aparición de trabajos que resaltaban los efectos beneficiosos que la píldora podía tener en esta época de la vida, ya que proporciona una anticoncepción eficaz, con un excelente control del ciclo, además de una terapia hormonal sustitutiva perfectamente válida, con algunos otros efectos beneficiosos. Los AOs como todos los fármacos, tienen efectos secundarios que pueden ser beneficiosos o perjudiciales[15]. Siempre se han destacado los perjudiciales y se han ignorado los beneficiosos, y solamente ahora se ha caído en la cuenta de que estos últimos dependen de la anovulación, y se mantienen aunque se reduzca la dosis si persiste la anovulación, mientras que los efectos perjudiciales sí que disminuyen si se reduce la dosis[16].

Las mujeres mayores se benefician más que las jóvenes de los otros efectos no anticonceptivos de la utilización de los AOs combinados. La píldora combinada ofrece una protección notable frente a las menstruaciones irregulares y abundantes[17], los fibromas[18], la tensión premenstrual[15,19], y la patología mamaria benigna[20], trastornos todos ellos que se

vuelven más frecuentes conforme la mujer se acerca a la menopausia. La opinión general es que la utilización de la píldora en los años fértiles medios y tardíos de la mujer no representa un riesgo adicional de cáncer de mama[21], y por el contrario le ofrece una protección significativa frente al cáncer de ovario[22] y de endometrio[23].

Por otro lado, debemos recordar que es el método anticonceptivo reversible más eficaz disponible. De este modo se previenen todos los embarazos, incluyendo los embarazos a término, los abortos espontáneos o inducidos y los embarazos extrauterinos, con sus riesgos asociados, especialmente en las mujeres de más edad.

Los síntomas vasomotores son lo más característico del período climatérico y se piensa que desaparecen cuando los estrógenos se han estabilizado en un nivel bajo. Sin embargo, se ha demostrado que también pueden aparecer años antes de la menopausia en algunas mujeres (entre el 15% y el 25%), incluso cuando aún están presentes ciclos normales y regulares. El período premenopáusico se acompaña frecuentemente de irregularidades menstruales. Es frecuente encontrar una insuficiencia luteínica, particularmente en la secreción de progesterona. La prescripción de AOs combinados en la perimenopausia regulariza el ciclo menstrual y evita los sofocos de la menopausia[17].

Un beneficio indirecto de los AOs es la disminución en la tasa de histerectomías. Según un estudio de la *Sociedad Alemana de Menopausia* (1996), realizado en mujeres entre 45 y 64 años de edad, el 24% fueron histerectomizadas y el 12% además ovariectomizadas. Un 25% presentaron fibromas que se redujeron espontáneamente en la menopausia. La función ovárica en la perimenopausia aporta niveles periféricos de estrógenos similares a la fase preovulatoria del ciclo y por supuesto con biodisponibilidad estrogénica mayor que durante el tratamiento anticonceptivo. Por lo que el tratamiento anticonceptivo es parcialmente protector del crecimiento de estos fibromas.

Asimismo, los AOs protegen de las hemorragias disfuncionales, frecuentes en esta época, y de la anemia ferropénica, por lo que la tasa de histerectomías debida a estas causas, también se ve reducida.

Las consecuencias más graves de la deficiencia estrogénica, posiblemente amenazantes para la vida, son la osteoporosis y los cambios en el metabolismo de los lípidos, que aumentan el riesgo de trastornos cardiovasculares aterogénicos. Se trata, en ambos casos, de trastornos multifactoriales que pueden ocurrir en cualquier momento, antes o después de la menopausia. Los AOs aún mantienen la controversia de su acción sobre el hueso y sobre el sistema cardiovascular.

AOs y Masa Ósea

En el caso de la osteoporosis, sabemos que los estrógenos previenen la pérdida ósea después de la menopausia. Aunque el porcentaje de pérdida ósea se acelera inmediatamente desde el comienzo del periodo postmenopáusico, el proceso se inicia realmente en los años premenopáusicos. Ettinger demostró que la pérdida de hueso puede empezar unos 4

años antes de la menopausia; las mujeres con edades comprendidas entre 40 y 50 años con ciclos irregulares tienen un promedio de un 10% menos de densidad mineral ósea que las mujeres de igual edad que siguen teniendo ciclos regulares[24]. Por tanto, si se administran los estrógenos para prevenir la osteoporosis, deberán iniciarse cuando el ciclo menstrual se hace irregular.

Aunque no se sabe aún si el uso previo de AOs protege contra las fracturas en etapas posteriores de la vida, hay numerosos estudios que muestran que la usuaria actual de AOs tiene mayor densidad ósea que las no usuarias[25, 26]. Un estudio poblacional caso-control[27] de fractura de cadera entre mujeres posmenopáusicas reveló una reducción del 25% en el riesgo de fractura de cadera (*odds ratio* = 0.75). Las mujeres que habían utilizado elevadas dosis de estos AOs (equivalente a una dosis 50µg o más de etinilestradiol por píldora) tenían un riesgo de fractura de cadera un 44% menor que las que nunca habían recibido AOs (*odds ratio*=0,56). La disminución del riesgo de fractura era mayor cuanto más cerca de la menopausia fuera su utilización.

AOs y riesgo cardiovascular

Se ha demostrado ampliamente que los estrógenos naturales del THS protegen contra los trastornos cardiovasculares que se producen en las mujeres después de la menopausia, y que puede esperarse una reducción del 50% en la incidencia de enfermedad arterial coronaria. No obstante, desde su comercialización, muchos de los riesgos achacados a los AOs (con estrógenos sintéticos) han sido en base a su acción sobre el sistema cardiovascular[28]. Es preciso recordar que los gestágenos utilizados en anticoncepción tienen una mejor influencia sobre el metabolismo de los lípidos que los, hasta ahora, utilizados en la THS.

La dosis tanto del estrógeno como del gestágeno en las preparaciones de AOs ha estado implicada en asociación con el riesgo cardiovascular y la tendencia a disminuir la dosis ha sido motivada, al menos en parte, por la preocupación que suscita la relación entre la dosis de esteroides y el riesgo cardiovascular. El *informe Scowen* en 1969, que sugirió que las píldoras con más de 50 µg de estrógenos estaban asociadas con una mayor incidencia de tromboembolismo, provocó la disminución en la concentración estrogénica de los AOs. Esto se acompañó de una disminución drástica en la incidencia de enfermedad tromboembólica en usuarias de la píldora. En la actualidad, los AOs de baja dosis (20 µg ó 15 µg de etinilestradiol) están indicados para la mayoría de las mujeres candidatas a su utilización.

El último *susto de la píldora* en los medios de comunicación ocurrió en Octubre de 1995. Los resultados inéditos de tres estudios epidemiológicos, sugiriendo que los anticonceptivos orales más recientes estaban asociados a una incidencia mayor de tromboembolismo venoso (TEV), provocó controversias en cuanto al tipo de gestágenos. Con las evidencias actuales, y después de descartar los posibles sesgos de dichos estudios, podemos concluir que no existen diferencias en el riesgo del TEV entre

los anticonceptivos orales con gestágenos de segunda o de tercera generación[29].

Hay que recordar, que como con cualquier tratamiento esteroideo, existe un cierto riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de AOs[30], inclusive con las fórmulas de dosis baja (RR=2-3) que no parece modificarse por el tabaquismo o la edad, y se concentra en las nuevas usuarias en sus primeros meses de utilización.

Como hemos comentado anteriormente, hay pruebas, en estudios epidemiológicos, de que el riesgo relativo de infarto de miocardio asociado con el uso de AOs es inferior a lo previamente observado. El verdadero riesgo de infarto de miocardio entre las usuarias lo representa el hábito de fumar[31].

Otro riesgo cardiovascular antes relacionado con AOs es el *ictus* (ACV). El riesgo de *ictus* se relaciona sobre todo con la hipertensión, y los AOs actuales de bajas dosis tienen poco impacto independiente o ninguno sobre el riesgo de apoplejía[32]. A diferencia del infarto de miocardio, éste no aumenta tan notoriamente con la edad.

¿Cuándo pasar de AOs a THS?

Las dosis de hormonas en los AOs son mayores que las necesarias para la THS y por lo contrario, este último no es fiable como anticonceptivo[7]. Por lo tanto, ¿cuándo detener su uso y cambiar, si se desea, a THS?

Si bien la falta de menstruación espontánea durante un año o más es índice fiable de ausencia de ovulación futura, esto no es posible de valorar en las usuarias de AOs ya que mantienen ciclos regulares.

— *En mujeres que no les importe interrumpir los AOs durante algún tiempo ("ventanas terapéuticas" sin uso de AOs):*

- Puesto que la edad promedio de la menopausia está entre los 50 años en nuestro país, esta edad sería adecuada para iniciar la valoración de una usuaria de AOs en cuanto a la aparición de menopausia. Al interrumpir los AOs, en tanto usan otra forma de anticoncepción, si reaparece la menstruación espontánea rápidamente, se puede suponer que hay que continuar la anticoncepción. Si la menstruación no retorna, se tendrán en cuenta otras pruebas confirmatorias de la menopausia, como cifras de FSH.

— *En mujeres que no deseen interrumpir el uso de AOs:*

- Se ha informado que una manera sencilla de determinar si los ovarios de las usuarias de AOs han cesado en su función, es medir la concentración sérica de FSH el último día del intervalo libre en el que no se ingieren AOs ("*pill-free*"). Para entonces los niveles de esteroides habrán disminuido lo suficiente para permitir que aumente la FSH. Cuando ésta es >30 UI/L es el momento de cambiar a un programa hormonal postmenopáusico[28], mientras que valores menores de 20 UI/L de FSH son indicación de continuar la anticoncepción y mantenerla durante un año más[33].

- Sin embargo, para otros autores, la aparición de síntomas vasomotores durante la semana en que no toman píldoras no predice la ausencia de ovulaciones futuras, de la misma manera que existen mujeres con ciclos regulares ovulatorios que presentan síntomas vasomotores. De manera similar, un único valor elevado de FSH en una mujer con ciclos espontáneos irregulares no indica anovulación futura ni de riesgo de embarazo, por lo que serían necesarios dos o más valores elevados para predecir la menopausia. Si se observa un solo aumento de FSH, se puede interrumpir el uso de aquellos, pero la mujer necesita saber que hay una pequeña posibilidad de ovulación futura y embarazo. Dependiendo del grado de preocupación de la mujer, puede ser adecuado que utilice anticoncepción de barrera durante varios meses para determinar si se reinicia el ciclo. A mayor edad, menor probabilidad de que haya ovulación o embarazo.
- Del mismo modo, se ha sugerido que la medición de FSH al 7º día del intervalo libre ("*pill-free*") no es una prueba sensible de la menopausia. En ocasiones, puede necesitarse más de una semana después de la última píldora para que la FSH aumente. En mujeres que se saben posmenopáusicas, la FSH o el cociente FSH/LH suele estar altas en el día 14, cuando no en el día 7. Sin embargo, ésta no es una forma segura o específica de predecir la ausencia de ovulación futura en mujeres cuyo estado menopáusico se desconoce.
  El cociente FSH/LH en suero > 1 o Estriol < 20 pg/ml (73 pmol/l) al 7º día del intervalo sin píldora puede ser un marcador más apropiado de la menopausia en mujeres que toman AOs en los últimos años reproductivos[34].
- Por otro lado, aunque la función ovárica haya cesado y no exista riesgo de embarazo, el pasar por alto el aumento de FSH y continuar el uso de AOs no causará ningún daño a mujeres sanas, dados sus efectos beneficiosos.
- Se carece de información acerca de la conducta que debe seguirse en usuarias de anticonceptivos hormonales inyectables o implantes subdérmicos. Los métodos de barrera son una opción útil durante el periodo de transición.
- Por último, es pertinente recordar que la THS con estrógenos naturales y/o gestágenos sintéticos no confiere protección anticonceptiva[7].

Precauciones

Según las recomendaciones del *Grupo de Trabajo sobre Anticoncepción Hormonal Oral de la Sociedad Española de Contracepción*[35] para el uso de AOs en la perimenopausia, deben realizarse los mismos protocolos que para la población general (Figura 4). Si se realizan protocolos específicos, éstos deben ser por la edad de la usuaria y no por el consumo de AOs. Debe recordarse que el uso de AOs puede enmascarar el momento de la menopausia.

Sin embargo, en la perimenopausia deben tomarse ciertas precauciones en las usuarias de anticoncepción hormonal[36]:

Recomendaciones Grupo de Trabajo sobre AOs de la S.E.C.

AOs a partir de los 40 años

- **Mismos protocolos que para la población general.**
- **Protocolos específicos, por la edad de la usuaria, no por el consumo de AOs.**
- **Considerar que el uso de AOs puede enmascarar la aparición de la menopausia.**

Figura 4. Recomendaciones de la SEC para el uso de AOs en la perimenopausia.

- Deben ser mujeres sin antecedentes patológicos: diabetes, cardiopatías, síndrome varicoso, metrorragias no diagnosticadas, alteración lipoproteínas, HTA etc.
- No deben ser fumadoras. Esta debe ser una condición imprescindible, para llevar a cabo una anticoncepción hormonal a estas edades.
- En ocasiones, deben realizarse pruebas analíticas a fin de descartar trastornos metabólicos u otros de índole general.
- Debe procederse a citología cérvico-vaginal previa y citología endometrial en aquellos casos con metrorragias, así como ecografía vaginal. Esta última nos será de gran ayuda para el control de hiperplasias, pólipos, miomas y demás trastornos que a esta edad pueden presentarse. Esta exploración deberá practicarse con la periodicidad que se establezca para los controles del tratamiento, ya que es sencilla, barata y nos proporciona gran información.
- La densitometría ósea debe recomendarse al inicio del tratamiento, y en aquellos casos con antecedentes de osteoporosis deben establecerse los correspondientes controles periódicos.

En la actualidad, se estudia la posibilidad de usar nuevos gestágenos como dienogest o drospirenona, que no tienen efectos androgénicos y con efecto antiproliferativo frente al cáncer hormonodependiente (mama, endometrio), combinándolos con estrógenos naturales (estradiol valerato) o combinándolo con mínimas dosis de etinilestradiol[37].

En aquellas mujeres con riesgo de cáncer de mama muy acentuado, se ha propuesto la utilización de una combinación de análogos de GnRH, para suprimir las dosis excesivas tanto de estrógenos como de progesterona endógenos, y pequeñas dosis de estrógenos naturales (*terapia add-back*), para evitar los efectos desagradables de la supresión hormonal. Usando este tipo de anticoncepción, a los 10 años se puede conseguir un

descenso del riesgo de cáncer de mama del 50%, que puede llegar al 70% en 15 años de uso[38].

Anticonceptivos hormonales sólo con gestágenos

Los *anticonceptivos hormonales sólo con gestágenos*, son un grupo seguro y eficaz para mujeres mayores de 35 años. Para las fumadoras y las que tienen factores de riesgo cardiovascular, estos anticonceptivos pueden ser una buena alternativa a los AOs combinados[39]. Si bien el etiquetado de estos métodos indica que son inadecuados para mujeres con antecedentes de trombosis, no hay datos que sugieran un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares con los de gestágenos sólo. Ha habido menos estudios que para los anticonceptivos orales combinados, pero parece ser que producen aumento de la densidad ósea; aunque algún estudio ha informado de una disminución de la masa ósea con la utilización de inyectables con gestágenos sólo. La principal desventaja en comparación con los AOs combinados, es que los anticonceptivos con gestágenos sólo no mejoran el control del ciclo, sino más bien lo contrario. Las mujeres que usan minipíldoras, implantes o inyecciones con gestágenos sólo, experimentan más irregularidad menstrual a cualquier edad. Aunque el número de días de hemorragia aumenta, la cantidad de sangre por lo general disminuye[40].

Cómo poder identificar el paso a la menopausia en usuarias de estos métodos con sólo gestágenos es bastante controvertido y, por lo que parece ser, poco fiable:

- Con el uso de la píldora sólo de gestágeno, la ausencia de ciclos o el aumento de FSH/LH tal vez indique la menopausia, de la misma forma que en las usuarias de AOs combinados; sin embargo, no hay datos aclaratorios
- Para las usuarias de inyectables el retorno prolongado e impredecible a los ciclos y la fecundidad a cualquier edad, indica que habrá dificultades para identificar con rapidez la menopausia en las que desean discontinuar este método.
- Para usuarias de implantes que inician el método con menstruación regular, tiene sentido el continuarlo por el tiempo programado y después hacer pruebas para confirmar la menopausia, si se requiere, en el momento señalado para su extracción.

Dispositivo intrauterino (DIU)

El dispositivo intrauterino ha demostrado durante los últimos 40 años ser un excelente método anticonceptivo para cualquier edad; especialmente en la perimenopausia; aunque hay que tener en cuenta algunos factores específicos cuando se maneja el DIU en la premenopausia. Lógicamente, los cambios tecnológicos producidos entre los DIU han ido permitiendo una mejor atención a la usuaria de estos sistemas (Tabla 1).

1. **DIU inertes**
   1.1. Lineales
   1.2. De membrana
   1.3. Tridimensionales

2. **DIU de cobre**
   2.1. Baja carga
   2.2. Alta carga

3. **DIU liberadores de gestágenos**
   3.1. Liberador de progesterona
   3.2. Liberador de levonorgestrel

Tabla 1. Clasificación de los DIU.

El DIU de alta carga de cobre es tan eficaz como la esterilización tubárica, y puede ser una alternativa excelente a la esterilización en mujeres mayores de 35 años. Su duración de acción puede hacerlo el último anticonceptivo que una mujer requiere. En la mujer perimenopáusica, se recomienda dejar el DIU hasta alcanzar la menopausia. Puesto que el cese de la menstruación no se verá enmascarado por el DIU, el reconocimiento de la menopausia y el término de la necesidad de anticoncepción serán obvios.

El empleo de estos dispositivos se acompaña de algunos posibles efectos indeseables. Entre ellos destacan el dolor, expulsión y aumento de los sangrados uterinos; de todos estos problemas, el sangrado es el principal motivo de abandono durante la perimenopausia. Para intentar disminuir esos problemas asociados a los DIU en las mujeres de mayor edad se han diseñado nuevos modelos, encaminados a conseguir una mejor tolerancia y menores complicaciones de hemorragias. Entre estos destaca uno que libera levonorgestrel a pequeñas dosis diarias (20 µg al día).

La expulsión es el segundo motivo de abandono del DIU. No se ha observado mayor incidencia de expulsión en la mujer perimenopáusica[41]. La expulsión, explicado de manera resumida, es debida a que una vez insertado el dispositivo dentro de la cavidad receptora, la presión que el mismo puede hacer sobre la pared uterina va a desencadenar contracciones que en ciertos casos van a conducir a la expulsión del mismo.

En orden de importancia, el dolor representa otra razón para la extracción del DIU. Igual que ocurre con la expulsión, esta complicación no se incrementa con la edad (la tendencia es más bien a disminuir)[41]. Sin embargo, cuando aparece este problema durante la época perimenopáusica, el reemplazo del DIU de cobre por el DIU hormonado puede ayudar a solucionarlo. Un estudio publicado en 1999, demostró la reducción del dolor con este dispositivo en mujeres afectas de endometriosis[42].

Cuando el cuadro doloroso aparece transcurrido un periodo de permanencia uterina superior a los 18 meses es debido a los depósitos de cal-

cio que se producen en la superficie del dispositivo y que son tremendamente irritantes sobre la mucosa endometrial e inducen el incremento en la concentración de prostaglandinas uterinas. En estos casos es recomendable iniciar un tratamiento médico, pero si no se consigue una mejoría suficiente transcurridos dos o tres días está indicado retirar el DIU.

Los trastornos hemorrágicos en la usuaria de DIU de cobre durante la perimenopausia son frecuentes. Durante el final de la década de los años 60 cuando se empiezan a introducir los DIU de cobre, se temía que el aumento en la cantidad de cobre podría ocasionar sangrados más abundantes entre las portadoras de estos modelos; hoy se ha podido comprobar que la tasa de sangrado no se modifica por manejar DIU de alta o baja carga[43].

Las causas de las hemorragias uterinas de las usuarias de DIU durante la perimenopausia son de tres tipos[44]. En primer lugar, como consecuencia directa de la presencia intrauterina del DIU. En segundo lugar, es el reflejo de una alteración en la funcionalidad del ciclo ovárico. Por último, no por ello menos importante, como síntoma de una patología orgánica uterina (hiperplasia, adenocarcinoma). El empleo de un DIU liberador de gestágeno ayudaría a estas mujeres, evitando los sangrados por efecto directo de la hormona sobre el endometrio. Asimismo, el riesgo de hiperplasia endometrial en estas mujeres premenopáusicas estaría muy disminuido[45]. Existen numerosos trabajos en la literatura que avalan este hecho[46-48].

Sistema Intrauterino de Liberación de Levonorgestrel

El sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIL-LNG), ha demostrado ser un anticonceptivo muy eficaz, con muchos e importantes beneficios para la salud (Figura 5). En un estudio llevado a cabo, en 1999, no se encontró ningún embarazo con el uso de este dispositivo[46]. Los autores concluyeron que era un método excelente para conseguir una transición, exenta de síntomas, hacia la postmenopausia.

Figura 5. Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIL-LNG).

Bajo la influencia de los estrógenos, el endometrio produce varios factores de crecimiento[49] que influyen en el útero y en la secreción hacia la cavidad uterina. Estos efectos, llamados paracrinos, constituyen una nueva e interesante forma de entender cómo los estrógenos pueden influir en células que carecen de receptores estrogénicos. SIL-LNG bloquea eficazmente los efectos de los estrógenos y da lugar a un predominio uniforme de los gestágenos sobre el endometrio[50].

Este cambio en el medio ambiente local de la cavidad uterina es el principal modo de acción del SIL-LNG, el cual explica su elevada eficacia anticonceptiva y la evidente disminución del sangrado menstrual.

En las mujeres mayores de 40 años, existen 3 indicaciones básicas:

1. Alta eficacia anticonceptiva (anticonceptivo)
2. Disminución de la cantidad de sangrado menstrual (disminución de pérdida sanguínea)
3. Protección del endometrio durante la terapia estrogénica peri y postmenopáusica (antiproliferativo)

Aún cuando el vehículo para la administración intrauterina del LNG es un DIU, la eficacia anticonceptiva del SIL-LNG no depende, como ocurre con los DIU tradicionales, de la reacción al cuerpo extraño, del diseño del dispositivo ni de la interferencia con la implantación. Debido a sus efectos hormonales locales, el SIL-LNG inhibe la fertilización (Figura 6).

Efecto anticonceptivo

En cuanto a la anticoncepción, el mecanismo de acción del SIL-LNG es debido a su acción sobre diferentes "*targets*":

- Efectos sobre el endometrio
- Efectos sobre el moco cervical
- Efectos sobre la fase lútea del ciclo menstrual
- Efectos sobre los gametos

Por lo tanto, el mecanismo por el cual ejerce su efecto anticonceptivo es claramente distinto al de los anticonceptivos orales y los DIU.

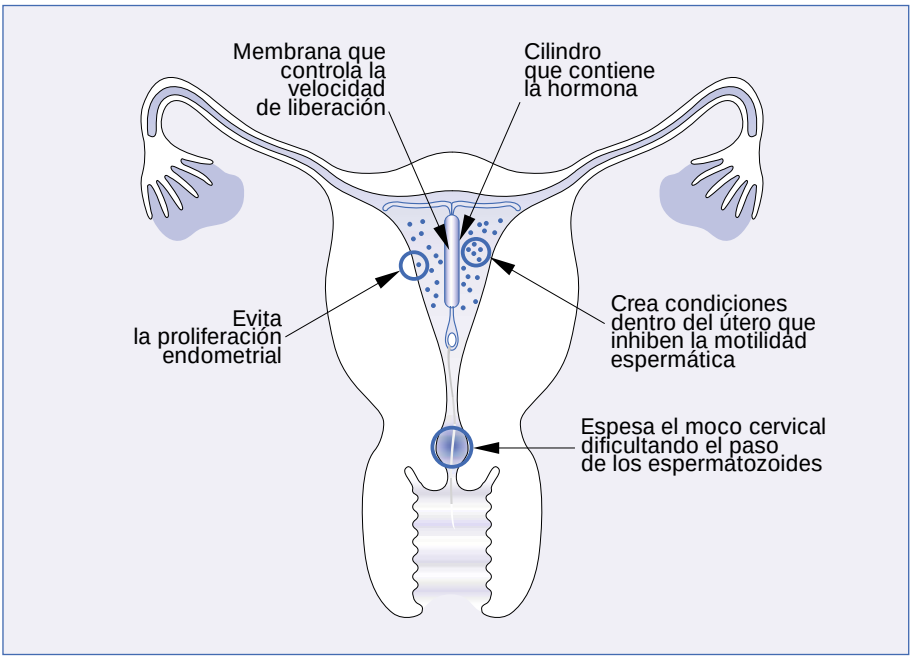


Figura 6. SIL-LNG. Mecanismo de acción.

El efecto sobre el endometrio es el más acentuado y el más importante. Se produce una supresión uniforme de la proliferación endometrial, independiente de la fase del ciclo menstrual, la duración del uso o la edad o paridad de la usuaria. La apariencia histológica del endometrio, durante el uso del SIL-LNG, es de inactividad, con un epitelio delgado y una decidualización del estroma.

Muchas mujeres usuarias del SIL-LNG presentan ciclos ovulatorios, aunque ellas puedan tener irregularidades menstruales, especialmente durante los primeros meses de uso. La reducción o ausencia de sangrado menstrual, que al principio fue considerado un efecto adverso, derivó en un efecto terapéutico para mujeres con menorragia. Actualmente, el SIL-LNG es el tratamiento médico más eficaz de la menorragia no relacionada con patología intrauterina[51-53].

Uso en la perimenopausia

Dado que en la actualidad se considera que el endometrio es el único *target* que necesita el uso de gestágenos en la THS, parece lógico administrarlos localmente por vía intrauterina.

Su efectividad en el tratamiento de la menorragia, como alternativa a la histerectomía, y su posible uso en la terapia hormonal de reemplazo combinada, pueden ser altamente apreciadas. En el primer informe publicado sobre el uso del SIL-LNG en THS, 18 mujeres perimenopáusicas que recibían estrógenos fueron seguidas durante 12 meses[54]. Al final del periodo de observación, el 83% de las mujeres del grupo de SIL-LNG estaba en amenorrea; las muestras de endometrio revelaron un efecto progestagénico pronunciado con reacción decidual del estroma.

La administración intrauterina del gestágeno expone al endometrio a una fuerte influencia progestagénica (Figura 7).

Métodos irreversibles

La esterilización sigue siendo el método más frecuente de anticoncepción en mujeres casadas mayores de 30 años; hasta 50% de ellas confían en la esterilización femenina y 15% tienen compañeros que se hicieron vasectomía. Las técnicas de cirugía de corta estancia (laparoscopia) favorecieron el incremento de la ligadura tubárica en la década de los 80, aunque se ha estabilizado en la actualidad. La confianza en la vasectomía ha sido relativamente menos frecuente y estable. La esterilización tiene eficacia máxima en los últimos años de reproducción. El hecho de que en la actualidad las mutuas sanitarias aseguradoras (Entidades de Seguros Libres) suelan cubrir estos procedimientos puede que haga aumentar la proporción.

Se ha indicado que la ligadura de trompas puede producir alteraciones de la función menstrual y déficit de estrógenos. La deficiencia de estrógenos es un factor importante de riesgo en la patogenia de la osteoporosis. Se ha informado que las mujeres con ligadura de

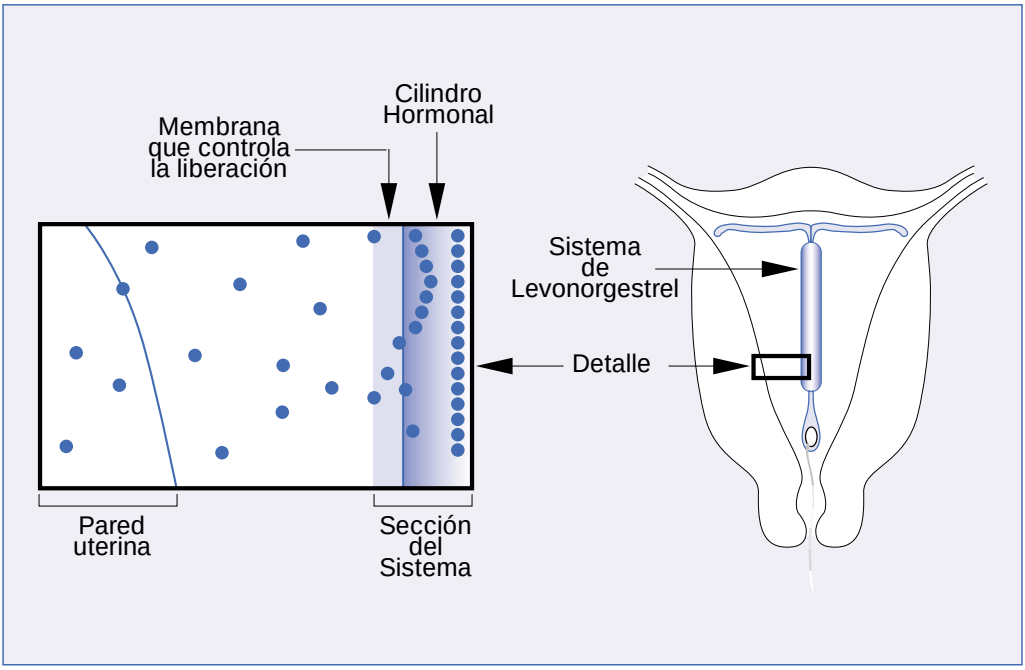


Figura 7. Liberación intrauterina de levonorgestrel. Detalle.

trompas presentan una densidad ósea menor que las del grupo control, aunque no estadísticamente significativa[55]; no obstante, no existen evidencias de que la ligadura tubárica comporte un mayor y más precoz déficit estrogénico.

Métodos de barrera

Los métodos de anticoncepción de barrera ofrecen los mismos beneficios de prevención de enfermedades de transmisión sexual a mujeres de edad madura que a las jóvenes. Tan sólo en cuanto a anticoncepción, en la población general los métodos de barrera son mucho menos eficaces que otros, con tasas de fracaso por lo general entre 10 y 20% por año. Puesto que la fecundidad es menor después de los 35 años y dado que las mujeres tienen más experiencia en el uso de anticonceptivos a esa edad, las tasas de fracaso de los métodos de barrera, cuando son usados por mujeres de mayor edad son menores que en las jóvenes. No obstante, la decisión de una persona de cualquier edad, de usar un método anticonceptivo relativamente menos eficaz, debe considerarse en el contexto de los problemas que un fracaso anticonceptivo generaría para ella.

Métodos naturales

El uso de *abstinencia periódica* para anticoncepción se basa en la predicción de la ovulación. La menstruación se torna menos regular después de los 35 años, por lo que la eficacia de la abstinencia periódica disminuye si se basa sólo en el calendario. Si se usan indicadores adicionales de ovulación, como la temperatura basal corporal o el moco cervical, la eficacia de uso de la abstinencia periódica puede ser aceptable, aunque disminuye el número de días en que se permite el coito. Las usuarias de la abstinencia periódica (con anterioridad) pueden seguir con ese método después de los 35 años si se les enfatiza las posibilidades de cambio en los ciclos; sin embargo, este no es un método adecuado para iniciarlo durante esta época de transición[56].

Frases clave:

- **La píldora anticonceptiva oral combinada (AOs) cumple los criterios de un anticonceptivo ideal en la perimenopausia.**
- **No es posible diagnosticar de forma segura la menopausia en la semana que no se toman píldoras sin retrasar el inicio del siguiente blister.**
- **La THS con estrógenos naturales y/o gestágenos sintéticos no confiere protección anticonceptiva.**
- **El sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIL-LNG), ha demostrado ser un anticonceptivo muy eficaz, con muchos e importantes beneficios para la salud.**
- **Los métodos de anticoncepción de barrera ofrecen excelente prevención de enfermedades de transmisión sexual y eficacia anticonceptiva en mujeres mayores de 35 años.**

Bibliografía

1. Parrilla JJ. Anticoncepción en la perimenopausia. En: Navarro J, y cols (ed). *El Climaterio*. Masson S.A. Barcelona, 1999:129-141.
2. Glasier A, Gebbie A. Contraception for the older women. *Bailliere's Clinical Obstetrics nd Gynaecology* 1996; 10,1:121-138.
3. Shaaban MM. The perimenopause and contraception. *Maturitas* 1996; 23:181
4. Iglesias Cortit L. Planificación Familiar y Reproducción: Riesgos, beneficios, interrelaciones. En: Iglesias Cortit L, et al (eds.). *Contracepción y Planificación Familiar. Aspectos médicos*. Ediciones Scriba SA. Barcelona 1983; 29-40.
5. Dildy GA, Jackson GM, Fowers GK, et al. Edad materna muy avanzada: gestación después de los 45 años. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (3 pt 1):668-674.

6. Cutler WB, García CR (eds.). Cambios Menstruales en la Perimenopausia. En: *Tratamiento médico de la menopausia y la Premenopausia*. Ed. Medici S.A. Barcelona 1987. Pags. 26-31.
7. Gebbie AE, Glasier A, Sweeting V. Incidence of ovulation in perimenopausal women before and during Hormone Replacement Therapy. *Contraception* 1995; 52:221-222.
8. Bianco A, Stone J, Lynch L, et al. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996; 87:917-922.
9. Schneider HPG. Hazaards in perimenopausal contraception. En: Coll Capdevila C, Iglesias Cortit L, Creatsas G. (eds). *Contraception Today*. The Parthenon Publishing Group. London 1997, pgs.213-221.
10. Trossarelli GF, Gennarelli G, Benedetto C, de Aloysio D, Mauloni M, et al. Síntomas climatéricos y control del ciclo en mujeres de 35 ó más años de edad que toman un contraceptivo oral con 0,150 mg de desogestrel y 0,020 mg de etinilestradiol. *Contraception* 1995; 51:13-18.
11. Porcile A, Gallardo E, Onetto P, Schächter D. Very low estrogen-desogestrel contraceptive in perimenopausal hormonal replacement. *Maturitas* 1994; 18:93-103.
12. Mann JI, Vessey MP, Thorogood M, et al. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive users. *Br Med J* 1975, 2:241.
13. Mann JL, Inman WHW. Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Br Med J* 1975, 1:245.
14. *International Federation of Fertility Societies*. Consensus conference on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. *Fertil Steril* 1999; 71:1S-6S.
15. Drife J. Benefits and risk of oral contraception. *Adv Contracept* 1990, 6 suppl:15-25.
16. Thorgood M, Villard-Mackintosk L. Combined oral contraceptives:risks and benefits. *British Medical Bulletin* 1993, 49:124-139.
17. Thorneycroft IH. Cycle control with oral contraceptives: A review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:280-287.
18. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 96:359-362.
19. Cramer DW, Cann CI. Risk and benefits on oral contraceptive use in women over 35. *Maturitas* 1988, Suppl.1:99-109.
20. Mehta S. Díaz S. Beneficios para la salud del uso de anticoncepción oral. *Adv Contracept* 1993, 9 (suppl 1):13-18.
21. Rossing MA, Stanford JL, Weiss NS, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in Middle-aged Women. *Am J Epidemiol* 1996; 144:161-164.
22. *Cancer and Steroid Hormone Study of the Centres for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development*. The reduction in risk of ovarian cancer associated whith oral contraceptive use. *N Eng J Med* 1987, 316:650-5.
23. *Cancer and Steroid Hormone Study of the Centres for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development*. Combination oral contraceptive use and then risk of endometrial cancer. *J Am Assoc* 1987, 257:796-800.

24. Ettinger B. Identifying and caring for the woman at risk to suffer serious consequences of postmenopausal oestrogen deficiency. *6º Congr. Internacional sobre Menopausia*. Bangkok, 1990. Libro de Abstracts nº 163.
25. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:15-20.
26. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Anticonceptivos orales y densidad mineral ósea: estudio basado en la población. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Feb; 182,2:265-269.
27. Michaëlsson et al. Fractura de cadera y anticonceptivos orales. *Lancet* 1999.
28. Speroff L. El efecto de la anticoncepción oral sobre las enfermedades cardiovasculares. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 1997; 10,4:171-180.
29. Kaper RF, Norpoth T, Rekers H. Third- and second-generation oral contraceptives are associated with similar risk estimates for venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:1-15.
30. WHO. Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346:1575-1582.
31. Petitti DB, Sydney S, Quesenberry CP. Oral contraceptive use and myocardial infaction. *Contraception* 1998; 57:143-155.
32. Petitti DB, Sydney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997; 28:280-283.
33. Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW. When is it safe to switch from oral contraceptives to Hormonal Replacement Therapy?. *Contraception* 1995; 52:371-376.
34. Creinin MD. Criterios de laboratorio para determinar la menopausia de mujeres que consumen anticonceptivos orales. *Fertil Steril* 1966; 66,1:101-104.
35. *Sociedad Española de Contracepción. Conferencia de Consenso. Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales*. Grupo Aula Médica SA. Madrid 2000.
36. Stenchever MA. Risks of oral contraceptive use in women over 35. *J Reprod Med* 1993 Dec, 38 (12 suppl.):1030-5.
37. von Schoultz B. Dienogest: a new progestine. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998, 3 Supl. 1: 99
38. Spicer DV, Pike MC. Sex steroids and breast cancer prevention. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:139-147.
39. McCann MS, Potter L. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50: S1-S195.
40. Nutley T, Dunson TR. Treatment of bleeding problems associated with progestin-only contraceptives: survey results. *Advances in Contraception* 1997 Dec; 13,4:419-428.
41. Castro A, Abarca L, Ríos M. The clinical performance of the Multiload IUD. II. The influence of age. *Adv Contracept* 1993; 9:291-298.
42. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenrrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72:505 –508.
43. Castro A, Abarca L, Ríos M. The clinical performance of the Multiload IUD. I. The influence of the endometrial cavity lenght. *Adv Contracept* 1993; 9:285-290.

44. Díez Febrer E, Fuster Cortina V, González Santana A, Plana Royo A. Complicaciones tardías II: Metrorragia. En: Fernández-Bolaños J, García Triguero A, eds. *La contracepción por dispositivo intrauterino.* Ed. Arán. Madrid, 1993.
45. Nilsson CG. Clinical performance of a new Levonorgestrel-releasing intrauterine device. A randomized comparison with a Nova T Copper device. *Contraception* 1982; 25: 345-356.
46. Ronnerdag M, Odlind V. Health effects of long term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:716-721.
47. Paul AC, Coi CC. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatmen of idiopatic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:512.
48. da Silva MO, Costa MM. Reasons, myths and fantasies: preliminary data and reflections about the Portuguese experience with LNG-IUS induced hypomenorrhea. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:21-24.
49. Smith SK. Growth factors in the human endometrium. *Hum Reprod Update* 1994; 9:936-946.
50. Rutanen EM. Local is logical: effects of the levonorgestrel intrauterine system on the endometrium. *Proceedings of a symposium at the XV FIGO World Congress.* Copenhagen, August 1997. London: Parthenon, 1997:33-39.
51. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to histerectomy. *BMJ* 1998; 316:112-116.
52. Duckitt K, Shaw R. Is medical management of menorrhagia obsolete?. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:569-572.
53. Kittelsen N, Istre O. A randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and transcervical resection of the endometrium (TCRE) in the treatment of menorragia: preliminary results. *Gynaecological Endoscopy* 1998; 7:61-65.
54. Andersson K, Odlind V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and cooper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
55. Cummings SR, Fox KM. La ligadura de trompas ¿es un factor de riesgo de disminución de la densidad ósea y aumenta el riesgo de fracturas?. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172,1:101-105.
56. Flynn AM. Symptothermal and hormonal markers of potential fertility in climateric women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1987-1989.

Plan de salud en la mujer a los 50 años

R. Sánchez Borrego
M. J. Cancelo Hidalgo
M. Cuadros Vilá

Desde una perspectiva general, lo que se pretende es reducir la mortalidad y morbilidad de la población. La prolongación de vida no es esencial, pero mejorar la calidad de vida sí lo es. Como ningún país puede permitirse pagar los costes del incrementado número de gente anciana con problemas como la osteoporosis, enfermedades cardíacas, cáncer y enfermedad de Alzheimer, los programas de cuidado sanitarios de prevención primarios nacionales como políticas de salud pública son la obvia solución.

El incremento de la longevidad en este siglo conlleva que existan más mujeres en periodo posmenopáusico. No es de sorprender que esto signifique un cambio en la demanda de atención de las mujeres a sus médicos de "cabecera".

La atención ginecológica es un componente importante del cuidado de la salud de las mujeres, pero los ginecólogos deben invertir un tiempo considerable en la modificación del estilo de vida y en la prevención de enfermedades.

La menopausia puede ser una excelente oportunidad para que el clínico pueda establecer un vínculo con la mujer que le permita iniciar o reforzar un programa de asistencia preventiva.

Por lo tanto, cada vez adquiere mayor importancia que todo profesional médico que se dedique a la salud de la mujer tenga una comprensión básica de los principales problemas de salud que afectan a las mujeres en la actualidad.

Plan de salud en la mujer a los 50 años

La asistencia sanitaria ha de orientarse cada vez más a la prevención y la conservación de la salud, que a las enfermedades. La medicina preventiva tiene como meta no prolongar la duración de la vida, sino mejorar la calidad de ella. El médico de la mujer debe dedicar más tiempo a aconsejarles en lo que respecta a los factores de riesgo que a solicitar infinidad de pruebas complementarias. Esto debe significar el definitivo afianzamiento del *médico de la mujer* como agente sanitario coordinador de toda la prevención primaria.

Es conveniente realizar un plan de salud a cada mujer que demande atención, es decir, una valoración individual que identifique los principales factores de riesgo para, de esta forma, incluirla o no en algún grupo de riesgo.

Los fines de la asistencia primaria en la mujer menopáusica[1] son:

1. Conservar la salud
2. Identificación precoz y tratamiento de enfermedades crónicas
3. Vigilar el posible cáncer
4. Tratar la sintomatología menopáusica

1. Conservar la Salud

Donde realmente es necesario realizar un gran esfuerzo en el campo de la prevención es el de los cambios del *estilo de vida*. La práctica de hábitos de salud adecuados puede ayudar a prolongar la vida y mejorar la calidad de la misma. El cese del tabaquismo, la reducción del consumo de alcohol, el ejercicio físico y la conservación de un peso corporal ideal son determinantes claves de la salud de las mujeres.

Es necesario crear para todas las mujeres programas individualizados de salud preventiva, basados en la edad y los factores de riesgo. La presencia de factores de riesgo o de enfermedad existente determina la edad a la cual se inician pruebas de detección, así como la frecuencia de los exámenes[2]. Una anamnesis detallada y dirigida nos permitirá identificar factores de riesgo.

Los consejos periódicos sobre nutrición, control del peso, hábito tabáquico, ejercicio, vacunaciones, revisiones y cuidados dentales, evaluación auditiva y agudeza visual, deberían ser obligados en nuestra práctica habitual.

• Salud sexual

Los problemas sexuales a menudo se dan en mujeres postmenopáusicas, pero los estudios epidemiológicos no han confirmado una relación

directa entre la menopausia y la función sexual[3]. Mientras que algunas mujeres menopáusicas muestran una disminución en el interés sexual y una pérdida de la respuesta del orgasmo, otras mujeres muestran un incremento del interés sexual y capacidad para el orgasmo. Son respuestas asociadas no solo a la menopausia sino también a otros factores (p. ej.: estado de salud de la mujer o de su pareja, fisiológicas, factores sociales y culturales). Existen cambios biológicos bien conocidos asociados al cese de la función ovárica con fuerte influencia de comportamiento sexual y a las que normalmente se les puede tratar con una terapia hormonal apropiada. Los mayores efectos de la pérdida de estrógenos en el área genital son los clásicos síntomas de atrofia: sequedad vaginal, escozor, irritación, ardor y dispareunia. Estos síntomas pueden causar dolor y malestar psicológico con la pareja. La dispareunia afecta a un 30% de mujeres mayores de 50 años y tiene correlación con una disminución de los niveles de estradiol. Si no se trata puede provocar otro tipo de desórdenes sexuales.

Otros síntomas informados por las mujeres menopáusicas es la pérdida de la libido que a menudo, no necesariamente, está acompañado por la depresión menopáusica. La pérdida de libido está explicada por factores psicológicos y está solo en parte determinada por la reducción de los niveles de hormonas (andrógenos). No debe olvidarse los roles significativos que juega la ausencia de una pareja sexual estable (divorcio, viudedad, enfermedades del marido) y la actitud negativa socialmente sobre la sexualidad en mujeres mayores, particularmente en algunas sociedades.

• Nutrición

Los factores dietéticos influyen susceptiblemente en las enfermedades (cáncer, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis). El consumo excesivo de calorías al igual que las dietas no convenientes (elevado consumo de grasas y pocas fibras, vitaminas A, C y E) se consideran como factores de riesgo para algunos cánceres[4].

En todos los adultos las dietas bajas en grasa y colesterol están asociadas a menores riesgos de ateroesclerosis. El calcio suplementario en la dieta de mujeres posmenopáusicas disminuye la pérdida ósea reduciendo la resorción ósea.

El régimen dietético ideal es bajo en grasas, elevado en fibra, con una toma adecuada de calcio, y con una posible reducción del consumo de proteínas animales. La dieta con fitoestrógenos parece tener un efecto protector con respecto al riesgo de cáncer de mama. El valor de añadir proteínas vegetales e isoflavonas a la dieta para mejorar el metabolismo del colesterol y prevenir la osteoporosis actualmente está siendo valorado.

El papel terapéutico del calcio parece limitarse a mujeres mayores con una dieta baja en calcio, exposición inadecuada al sol y ejercicio insuficiente. En las mujeres en periodo inicial de la postmenopausia, el calcio no es tan eficaz, porque la mayor parte de la pérdida ósea se debe en ese caso al déficit de estrógenos. Pero cuando más se envejece, más

eficaz se vuelve el calcio, debido a la pérdida ósea relacionada con la edad derivada de una absorción menor de calcio desde el intestino y una reabsorción menor desde los riñones. Es aconsejable tomar el sol durante 15-30 minutos al día para facilitar la síntesis de 1-25-colecalciferol, que facilita la absorción de calcio a nivel intestinal.

• Hábitos tóxicos

El tabaco se considera responsable del aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, neoplasias y EPOC. Por otro lado, fumar incrementa la eliminación metabólica de los estrógenos[5]. Las mujeres que fuman llegan a la menopausia 2-3 años antes que las no fumadoras. Dado que las usuarias de THS que fuman tienen niveles menores de estrona y estradiol que las no fumadoras, la THS a dosis habituales no protege contra las fracturas óseas. En grandes fumadoras debe valorarse el incremento de las dosis de THS.

El abuso de alcohol incrementa los riesgos de cáncer de mama y osteoporosis, y a menudo está asociado con otros factores tales como el bajo *estatus* socio-económico y nutrición general pobre. El alcohol no es aconsejable si existe sobrepeso. Además aumenta los síntomas vasomotores. Se permite un vaso de vino al día. En cantidades mayores puede ser hepatotóxico.

Debe evitarse la polifarmacia, tan frecuente en personas de edad mayor. Debe inquirirse sobre los fármacos que están tomando, tanto los prescritos como los autoprescritos.

• Ejercicio físico

La actividad física tiene un efecto positivo en el bienestar general de la mujer, mejora el humor y reduce el riesgo de osteoporosis.

La intensidad y el tipo de ejercicio físico deben adaptarse a cada mujer.

Existen indicios que muestran que el ejercicio puede mejorar la densidad mineral ósea de la mujer posmenopáusica[6]. Se mejora la agilidad, mejora el tono muscular y se reduce la posibilidad de caídas[7].

Una actividad física más intensa se asocia a una disminución progresiva en la incidencia de fractura de cadera, siendo importante tanto la cantidad como la intensidad de la actividad física[8]. El ejercicio físico puede prevenir las caídas al mejorar el equilibrio, la coordinación y la fuerza muscular, pero puede potenciar también directamente la integridad estructural del hueso.

El ejercicio reduce también el riesgo de enfermedad cardiovascular. Existe una asociación positiva entre el ejercicio y HDL-colesterol después de la menopausia. La usuaria de THS que también hace ejercicio tiene niveles de HDL-colesterol mayores que las usuarias que no hacen ejercicio.

Los ejercicios deben ser aeróbicos (gimnasia, bicicleta, natación, tenis,

correr, etc.) y no se aconsejan los que requieran un sobreesfuerzo (deportes competitivos).

• Control de la pérdida de visión y audición

Las causas más frecuentes de pérdida de visión en las mujeres mayores son las cataratas, degeneración macular, glaucoma y retinopatía diabética. La incidencia de cataratas aumenta de forma constante con la edad y es la responsable del mayor número de nuevos casos de ceguera. La incidencia de degeneración macular aumenta con la edad, especialmente después de los 50 años.

El 50% de las mujeres ancianas presentan un cierto deterioro auditivo. La causa más frecuente de deterioro auditivo bilateral entre los ancianos, la presbiacusia, se caracteriza por un aumento de los umbrales de los tonos de frecuencia elevadas y de la dificultad de la comprensión oral. La enfermedad vascular, enfermedad de tiroides y artritis son otras causas frecuentes de deterioro auditivo, debido a la frecuencia relativamente alta de estos procesos entre la gente de edad. Por tanto, igual que con la pérdida de visión, la etiología específica de la pérdida auditiva es importante para estructurar estrategias preventivas.

Una revisión rutinaria por parte de sus especialistas de la visión y la capacidad auditiva a partir de los 60 años, indicará si precisan alguna corrección de sus deficiencias (gafas, audífono, intervención cataratas), lo que comportará una mejora de la calidad de vida.

• Salud oral

Las relaciones entre la salud oral y la general son dinámicas. Cuando la salud oral queda afectada, la salud global y la calidad de vida pueden verse disminuidas. La función óptima de la cavidad oral depende de la integridad de la dentición y de las estructuras de soporte.

La naturaleza progresiva y crónica de las enfermedades orales puede producir pérdida de dientes e incapacidad. Por consiguiente, la prevención e intervención precoz son primordiales, y los daños que no se atienden precozmente tienen una mayor probabilidad de resultar incapacitantes.

• Evitar caídas

Las caídas, sobre todo en la población anciana, son la principal causa de mortalidad, morbilidad e incapacidad. La fractura de cadera es la consecuencia más grave de las caídas, pero otras fracturas, lesiones graves de tejidos blandos, temor a caerse y pérdida de la movilidad e independencia son consecuencias frecuentes y, a menudo, graves. La prevención efectiva de las caídas podría reducir sustancialmente la incapacidad entre las personas mayores.

La mayoría de las caídas de los ancianos tienen una relación multifactorial, consecuencia de la asociación de causas relacionadas con la salud, farmacológicas, ambientales, conductuales y relacionadas con la actividad.

• Salud mental

Las mujeres afrontan con la edad cambios vitales que pueden conducir a la depresión (pérdida de familiares y amigos, cónyuge, etc.).

El consejo y apoyo por parte de los profesionales, pueden acortar estas crisis, e impedir que se desarrollen alteraciones mentales más graves, mantener la función y estabilidad mental.

La prevalencia de demencia y enfermedad de Alzheimer se duplica cada 5 años después de los 65 años de edad. Se debe realizar una evaluación de la función cognitiva incluyendo la observación de los cambios de la mujer en el tiempo, pérdida de independencia en el cuidado personal, y valorar si precisa asistencia auxiliar.

• Inmunizaciones

Las inmunizaciones a menudo se pasan por alto en el cuidado activo de las mujeres posmenopáusicas. Durante el examen periódico de la salud debe interrogarse respecto al estado inmunitario de la mujer y actualizar el registro de inmunizaciones. Las recomendaciones actuales en cuanto al uso de vacunas a las mujeres de más de 50 años son:

• El toxoide tetánico (3 dosis, una primera dosis, la segunda a las 4-6 semanas, y la tercera a 6-12 meses de la segunda dosis. Se recomienda una *dosis de recuerdo* cada 10 años.

• Vacuna contra *influenza* (anualmente a partir de los 55 a.)

• Vacuna neumocócica (dosis única a partir de los 65 a.)

Mejorar el estado nutricional, por sí solo, puede estimular la capacidad de respuesta inmunitaria, sobre todo para la mujer de edad avanzada. Otro campo que puede dar un potencial enorme de inmuno-modulación es la terapéutica hormonal.

2. Identificación precoz y tratamiento de enfermedades crónicas

• Enfermedad cardiovascular

Las mujeres tienden a presentar enfermedad cardiovascular a edad más avanzada que los varones, y se inicia un equilibrio unos 10 años después de la menopausia. No está claro el grado al cual el hipoestronismo menopáusico contribuye a esta aceleración del riesgo, ya que participan otros factores relacionados con la edad. Las mujeres diabéticas,

las fumadoras, y las mujeres con hiperlipemia o antecedentes familiares severos de cardiopatía son de alto riesgo.

Se ha demostrado que el ejercicio mejora los perfiles de ambas lipoproteínas en las mujeres y debe recomendarse aún con mayor firmeza a personas de alto riesgo. También se han sugerido modificaciones del estilo de vida, incluso regímenes de dieta estrictos. Son esenciales los esfuerzos por dejar de fumar.

• *Diabetes mellitus*. Hipertensión Arterial. Dislipemias.

De la *diabetes mellitus* pueden surgir varios procesos invalidantes graves para los individuos de edad. Por ejemplo, una de las cuatro causas principales de ceguera en los mayores de 40 años de edad es la retinopatía diabética. Además, hay otras complicaciones vasculares de la diabetes (p.ej., enfermedad vascular de las extremidades inferiores). Es más probable que los ancianos con diabetes desarrollen más deterioros cognitivos que los no diabéticos. La diabetes es otro factor común de enfermedad cardiovascular que puede controlarse en parte mediante intervenciones dietéticas. El control diabético en la diabetes de inicio en la edad adulta (Tipo II o diabetes no dependiente de insulina) puede alcanzarse con frecuencia sin la utilización de insulina o agentes hipoglucemiantes orales mediante regulación dietética y del ejercicio.

La presión arterial elevada sistólica/diastólica y la presión arterial elevada sistólica aislada son lo bastante frecuentes como para ser consideradas factores de riesgo importantes en personas de más de 50 años. Los estudios epidemiológicos indican que las elevaciones de la presión arterial sistólica, así como las elevaciones de la presión arterial diastólica, son factores de riesgo significativos independientes para la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Sin embargo, la elevación de la presión arterial sistólica es el factor de riesgo cardiovascular más importante en las personas de más de 50 años.

Las mujeres mayores de 50 años deben controlar su presión arterial como mínimo una vez al año, coincidiendo con su visita anual de salud.

Es importante destacar que la relación entre los niveles séricos de colesterol y el riesgo cardiovascular cambia con la edad. Aún se desconocen las razones de las diferentes asociaciones entre el colesterol sérico, la morbilidad y la mortalidad en pacientes de edad. Las diferencias pueden deberse, en parte, a niveles de HDL-colesterol. La menopausia aumenta el colesterol sérico en las mujeres.

• Osteoporosis

La osteoporosis puede afectar completamente todo el esqueleto, pero a excepción de la pérdida de los dientes y de las dentaduras mal encajadas relacionadas con la pérdida ósea en la cavidad oral[9], las fracturas constituyen la única consecuencia sanitaria adversa de este trastorno. Sin embargo, las consecuencias sociales y médicas de estas fracturas

relacionadas con la edad hacen de la osteoporosis un problema sanitario público importante.

Las fracturas asociadas a la osteoporosis se producen en muchas partes del esqueleto debido a que la pérdida es amplia, pero las fracturas del fémur proximal (cadera), las fracturas del antebrazo distal (muñeca o fractura de Colles) y las fracturas vertebrales son los tipos de fracturas más importantes.

3. Detección de cánceres frecuentes en las mujeres

La detección del cáncer es una forma de prevención secundaria y debería distinguirse de la prevención primaria (p.ej., reducción del número de cigarrillos para prevenir la incidencia de cáncer de pulmón) y del tratamiento. Desde que se introdujo el concepto de las pruebas de detección para prevención de las enfermedades dos de las pruebas de detección más eficaces ocurren en el campo de la atención a la mujer (*Test de Papanicolaou* y Mamografía)[10].

El valor del diagnóstico precoz en las lesiones neoplásicas es innegable. Realizado en etapas preinvasivas y tempranas, permite actuaciones menos agresivas, que además de mejorar la supervivencia, mantienen la calidad de vida de la mujer.

El *screening* de una enfermedad se define como la prueba que se realiza en voluntarios aparentemente sanos con el fin de separarlos en grupos con probabilidades altas y bajas para una enfermedad dada (Tabla 1).

Enfermedad	Técnica
• Prevalencia alta • Ser causa de alta morbilidad y mortalidad en esa población • Tener fase preclínica • Mayor supervivencia en estudios precoces estadios tempranos	• Sencilla de realizar • Inocua • Sencilla de interpretar • Alta sensibilidad • Alta especificidad • Barata

Tabla 1. Programa de *screening.* Requisitos.

Expondremos a continuación las medidas de detección de la patología oncológica que más frecuentemente afecta a la mujer mayor de 50 años.

• Cáncer de mama

Es el cáncer más frecuente en la mujer y el que causa la mayor mortalidad oncológica. El interés en la detección temprana viene dado por las diferencias en el índice de supervivencia, que es para el tumor localiza-

do del 93% a cinco años, mientras que para el avanzado es tan solo del 18%.

Esta detección se basa en el examen clínico y la mamografía.

La autoexploración mamaria no ha podido demostrar su eficacia, si bien muchos de los carcinomas son detectados por la propia paciente, por lo que se recomienda la autoexploración de las mamas entre 7-10 días después de comenzar el periodo menstrual.

Sin embargo, el método de detección más efectivo es la mamografía. No se duda de la eficacia de la misma, lo que se cuestiona es la frecuencia óptima de realización.

La eficacia de la mamografía en el *screening* es reflejada en parámetros como la sensibilidad y la especificidad. En mujeres de 50 años o más, la sensibilidad es más baja en aquellas que presentan un patrón de alta densidad (84%) frente a las que tienen un patrón graso dominante (98%). Se ha señalado que la utilización de THS puede disminuir la sensibilidad de la mamografía, al aumentar la densidad mamaria.

Se ha demostrado en las mujeres de más de 50 años sometidas a programas de detección mamográfica anual una reducción en la mortalidad para cáncer de mama del 40% en comparación con las que no lo hacían, basado este descenso en el diagnóstico de lesiones más tempranas y de lesiones ocultas. En las menores de 50 años, no es tan clara la evidencia de la efectividad del *screening* debido a las diferencias en cuanto a la densidad radiológica de la mama entre pre y postmenopáusicas. Un metaanálisis que reúne ocho ensayos clínicos randomizados encuentra un 18% de reducción en muertes por cáncer de mama entre mujeres de 40-49 años[11].

El riesgo de cáncer de mama se incrementa con la edad, sin embargo, los estudios ofrecen información insuficiente sobre la efectividad de la mamografía en mujeres mayores de 70, porque son pocas las mujeres de esta edad o mayores que entran a formar parte de estudios randomizados, existiendo por tanto poca potencia estadística[11].

Las conclusiones sobre las recomendaciones en cuanto a la periodicidad de realización son[12]:

- No hay evidencia a favor o en contra del *screening* mamográfico en mujeres por debajo de 50 años.
- Las mujeres entre 50-69 años deberían tener un control mamográfico anual o bianual.
- Por encima de 70 años, deberían continuar bajo *screening* mientras que su salud permita el tratamiento del cáncer de mama.

En mujeres con factores de riesgo el *screening* debe ser más precoz y con periodicidad más regular.

La futura disponibilidad del *screening* genético podría definir nuevas recomendaciones para mujeres de alto riesgo[13].

Prevención

La identificación de factores de riesgo no proporciona la clave sobre la comprensión de la etiología de la enfermedad y aunque deben ser inves-

tigados para establecer en ellas un seguimiento más cercano, en muchas mujeres con cáncer de mama no aparecen asociados.

El mayor factor de riesgo para el cáncer de mama es la edad. El riesgo es tres veces mayor en mujeres entre 50-60 años que entre 30-40 años.

Existen evidencias respecto a la influencia de las hormonas ováricas endógenas y de las exógenas en relación con el desarrollo del cáncer de mama[14, 15].

La mujer con historia personal de cáncer de mama tiene un riesgo incrementado para padecer otra tumoración primaria de la mama.

La radioterapia sobre la región torácica, por ejemplo en pacientes afectas de *enfermedad de Hodgkin* implica un riesgo incrementado de hasta un 35% de desarrollar una neoplasia mamaria.

El concepto de que el carcinoma de mama puede prevenirse viene apoyado por el hecho de las variaciones en la incidencia internacional y la modificación de la misma tras migraciones de la población, con la adopción de diferentes estilos de vida en distintos ambientes. Esto ha sido reflejado en población japonesa emigrante a Estados Unidos, donde las diferencias de incidencia se igualan en la segunda generación.

Algunos estilos de vida pueden alterar el ambiente hormonal de la mujer pudiendo afectar al riesgo de carcinoma de mama; por ejemplo, la dieta rica en grasas y el aumento de peso en la mujer posmenopáusica, por la mayor conversión periférica de andrógenos a estrógenos. También parece que la ingesta de alcohol implica un mayor riesgo, aunque los estudios no son concluyentes.

La ingesta de vitaminas puede jugar un papel en el desarrollo de esta patología. Ha sido comunicada una asociación inversa entre el consumo de beta-carotenos y cáncer de mama especialmente en la mujer premenopáusica de alto riesgo. Alta ingesta de folatos, betacarotenos y vitaminas A y C pueden revertir el riesgo asociado con la ingesta de alcohol[6].

La aparición de mutaciones deletéreas de los genes BRCA1, BRCA2 implican un aumento de riesgo en el desarrollo del carcinoma mamario, ovárico y posiblemente de colon, oscilando en estas poblaciones entre un 56 y un 87%[16]. Sobre esta predisposición genética, el medio ambiente influye, existiendo comunicaciones de gemelas portadoras de mutación deletérea BRCA1, que sometidas a diferentes situaciones ambientales presentan diferente incidencia de aparición.

Es conocida la existencia de síndromes genéticos familiares que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama aunque esto sólo es responsable de un 5% del total de esta patología. En cualquier caso puede ser útil identificar esta población de alto riesgo de cara a una mayor vigilancia y desarrollar estrategias de prevención.

Así pues, el *screening* mamográfico en las mujeres mayores de 50 años ha mostrado su eficacia.

• Cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es quizá el prototipo de enfermedad que se beneficia de la aplicación de técnicas de *screening*.

La incidencia de la mortalidad por cáncer de cérvix invasivo ha descendido de manera espectacular en las últimas décadas[10]. La evidencia actual sugiere firmemente que la disminución de la mortalidad es consecuencia de un *screening* citológico regular, realizado desde el inicio de la actividad sexual o desde el momento en que la mujer alcanza los 18 años de edad. El límite superior en el que esta vigilancia deja de ser efectiva no está establecido.

Las recomendaciones en cuanto a la periodicidad son bastante uniformes[17]:

- La mayoría de las instituciones recomiendan que después de tres pruebas anuales negativas puede disminuirse la frecuencia de realización, estableciéndolo en dos o tres años para la mayoría de las mujeres, y siendo más frecuente para mujeres con factores de riesgo.
- La edad para interrumpir estudio, no está tan definida, algunos protocolos indican suspender el *screening* a los 65 años si la mujer tiene estudios en los 10 años previos y a los 75 si no los tiene. Por otra parte, ha sido descrito un escaso beneficio obtenido de la práctica de *screening* citológico vaginal en mujeres a las que se les realizó una histerectomía por patología benigna, ya que la aparición de displasia vaginal tiene una baja prevalencia en ellas.
- Las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) tienen 2-3 veces más riesgo de desarrollar un cáncer cervical invasivo, presentando anomalías citológicas 12-15 veces más frecuentemente que las mujeres seronegativas. Igualmente pacientes sometidas a trasplante de órganos con terapia inmunodepresora presentan mayor riesgo.

La evidencia implica en la génesis del carcinoma de cérvix la transmisión por vía sexual de un agente carcinogénico, el virus del papiloma humano (HPV). Se encuentra epidemiológicamente implicado como el principal agente infeccioso relacionado con esta patología. Conductas sexuales de riesgo, incluyendo la existencia de múltiples parejas sexuales, edad precoz de inicio de relaciones sexuales, historia de infección por HPV, antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual, van a definir grupos de población de riesgo susceptibles de una mayor vigilancia. Por otro lado la adopción de métodos de barrera como el preservativo, constituye una medida de prevención por el menor riesgo de exposición al HPV.

La relación entre el virus del papiloma humano (HPV) y el carcinoma de cérvix implica nuevas estrategias de investigación. No ha sido demostrado que el *screening* y tipaje de HPV utilizado como estrategia de prevención tenga una buena relación coste-beneficio en el estudio de la población de riesgo ni de las neoplasias cervicales intraepiteliales, sin embargo existen en marcha diversos estudios para evaluar la utilidad de estas técnicas, utilizándolas como elementos de segunda línea en mujeres con anomalías citológicas menores. La práctica de citología líquida parece aumentar la sensibilidad diagnóstica, sin pérdida de especificidad, respecto a la citología convencional.

Así pues, la realización sistemática de campañas de *screening* cervical se traduce en una clara disminución de la incidencia y mortalidad por carcinoma invasor del cérvix.

• Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio, es una enfermedad que no reúne los criterios necesarios para que exista un beneficio significativo con el *screening* a la población general. Sin embargo, existen grupos de riesgo que pudieran beneficiarse de la práctica de técnicas diagnósticas de patología endometrial.

La prevalencia no es muy alta y además suele producir manifestaciones clínicas pronto, es decir, puede ser detectada en estadios precoces. Sin embargo, los estudios sobre factores de riesgo indican que en las poblaciones diana (aquellas con factores de riesgo) las intervenciones preventivas se muestran necesarias.

Aunque la ecografía transvaginal puede ser usada para evaluar tanto la patología sintomática como la oculta del endometrio, no ha mostrado efectividad como técnica de *screening* en reducir la mortalidad. Las pacientes postmenopáusicas que presentan sangrados anómalos requieren una investigación endometrial, ya que este signo puede relacionarse con patología neoplásica endometrial en el 10% de los casos. Esta investigación se basa en la ecografía transvaginal, la histeroscopia y la obtención de muestras, remarcando que éstas no son técnicas de *screening* a aplicar en mujer asintomática (Tabla 2).

- Presencia de dos o más factores de riesgo.
- Sintomáticas. Metrorragia.
- Hiperestrogenismo mantenido.
- Lesiones endometriales preneoplásicas.
- Anomalía citohistopatológica endometrial.
- Anomalía ecográfica endometrial.
- En tratamiento con Tamoxifeno.

Tabla 2. Mujeres candidatas a examen endometrial.

Prevención

La adición de gestágenos a la terapia de sustitución estrogénica llevó no solo a frenar el incremento de incidencia de carcinoma de endometrio, sino que mostró un efecto preventivo de esta patología (RR= 0.8).

El uso de anticonceptivos orales se asocia a una disminución del riesgo cercano al 40%. Este descenso fue observado durante al menos 15 años después de cesar el uso de los anticonceptivos.

El beneficio del tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con relación a la prevención de recurrencias, supera sustancialmente a los riesgos, incluyendo el de cáncer de endometrio. En estas pacientes, el nivel de seguimiento endometrial no está unánimemente establecido.

Por tanto, no se recomiendan medidas de *screening* para el carcinoma de endometrio en la población asintomática sin riesgo.

• Cáncer de ovario

El cáncer de ovario cumple los criterios de enfermedad candidata a detección ya que es una causa mayor de morbilidad y mortalidad. La prevalencia no es alta en población general pero sí en mujeres mayores de 50 años y en aquellas con antecedentes familiares de la enfermedad. La aparición de síntomas es tardía y está claramente demostrado el beneficio en cuanto a supervivencia del diagnóstico precoz. El índice de supervivencia comunicado a cinco años en estadio I es cercano a 90% mientras que en estadio IV es sólo del 10%. Sin embargo, el *screening* no ha probado su efectividad en esta patología.

Los métodos de detección son examen pélvico, determinaciones séricas de CA-125 y ultrasonografía vaginal.

Hasta ahora ninguna de estas técnicas ha demostrado ser práctica o efectiva ni tampoco ha sido investigado un número suficiente de mujeres como para demostrar si la detección mejora la supervivencia o no[18].

Se recomiendan exámenes pélvicos periódicos, pero no se aconseja de manera específica la detección sérica de CA-125 o estudios con ultrasonidos en mujeres asintomáticas.

Prevención

La utilización de anticonceptivos se ha asociado con una reducción del 40-50% en el riesgo de cáncer de ovario. Este efecto se incrementa con la duración de uso y persiste 10-15 años después de interrumpirla. Estos estudios están realizados con anticonceptivos de altas dosis, no habiéndose determinado si el efecto protector es igual para anticonceptivos de bajas dosis, en mujeres con y sin historia familiar de cáncer de ovario. La ligadura tubárica se ha asociado a un 33% de descenso de riesgo. También lo ha sido la histerectomía simple y la dieta baja en grasas.

La ooforectomía profiláctica, se ha realizado en algunas mujeres con síndrome carcinomatoso ovárico familiar, cáncer familiar mama/ovario y síndrome Lynch II. Sin embargo, las complicaciones potenciales de la cirugía, los riesgos asociados a la menopausia precoz y la incompleta prevención, pueden superar el teórico descenso en el riesgo de cáncer de ovario.

Las mutaciones deletéreas en el BRCA1 pueden focalizar la prevención pero aún no hay evidencias sobre la efectividad de esta actuación.

Así, es muy dudoso y debatido el valor de investigar el genotipo fuera del contexto del alto riesgo.

La exposición a determinados agentes ha sido investigada como factor de riesgo; así, los fármacos para la fertilidad se han relacionado con un incremento del riesgo de tres veces. La exposición peritoneal al talco, tras su aplicación en periné, actuaría como un co-carcinógeno señalándose un incremento del riesgo (RR 1.3).

Así, aunque la morbi-mortalidad producida por el cáncer de ovario se beneficiaría claramente con un diagnóstico precoz, no existe un *screening* útil para esta patología.

• Cáncer colorrectal

En la actualidad, la incidencia de esta neoplasia es similar en ambos sexos y la mayoría de los casos se diagnostican después de los 40 años de edad.

La evidencia reciente sugiere que existe una evolución desde epitelio normal hasta neoplasia con pasos intermedios como epitelio proliferativo y pólipo adenomatoso, por lo que la enfermedad se beneficiaría de un diagnóstico de lesión pre-neoplásica. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos se realizan en estadios avanzados. Para la enfermedad localizada, la supervivencia a 5 años es de 90% para el cáncer de colon y 80% para el de recto frente a tan solo el 7% cuando existen metástasis a distancia. De aquí el interés en la detección de población de riesgo a la que aplicar las técnicas de *screening*[19].

La detección se basa en el tacto rectal, la identificación de sangre oculta en heces y la sigmoidoscopia. Sin embargo, los datos en cuanto a la eficacia de estos métodos como pruebas de detección son limitados.

La sigmoidoscopia regular en población mayor de 50 años disminuye la mortalidad por cáncer colorrectal. Esta prueba permite identificar la presencia de pólipos y su extirpación, antes de que ocurra la transformación maligna. Todos los trabajos muestran una mejora en el estadio de la enfermedad diagnosticada en la población sometida a *screening* que en los grupos control. Pero la sigmoidoscopia no es bien tolerada por el paciente por lo que su cumplimiento es bajo por el temor a las molestias, lo que dificulta el seguimiento periódico[20].

La mejor identificación de la población de riesgo permitirá la creación de estrategias de detección dirigidas a grupos con alto riesgo de cáncer colorrectal[21].

Aunque no hay evidencia suficiente para determinar cuándo es el momento indicado para iniciar el *screening* y el intervalo óptimo, se recomienda un examen digital anual después de los 39 años, una prueba anual de sangre oculta en heces a partir de los 50 años y sigmoidoscopia cada tres a cinco años a partir de esa misma edad. Sin embargo, otros grupos recomiendan pruebas para la detección del cáncer colorrectal en pacientes asintomáticas sólo si tienen riesgo.

Prevención

Los grupos de población con un mayor riesgo son aquellos con historia familiar de cáncer colorrectal o poliposis adenomatosa familiar, síndrome hereditario de cáncer colorrectal sin poliposis (*sindrome de Lynch I*), el síndrome de cáncer familiar (*sindrome de Lynch II*), historia personal de pólipo adenomatoso o enfermedad inflamatoria intestinal como colitis ulcerosa o *enfermedad de Crohn*. Además, el antecedente personal de cáncer mamario, ovárico o endometrial supone un incremento del riesgo así como la exposición previa del intestino a radiación[20].

Una alternativa para reducir la mortalidad del cáncer colorrectal es el uso de fármacos a largo plazo para evitar el desarrollo de las neoplasias, (quimioprevención). Su objetivo es prevenir el desarrollo de pólipos adenomatosos y su progresión subsecuente a cáncer colorrectal. Existen evidencias observacionales de que la aspirina y otros AINEs, así como el suplemento de folatos y calcio, y el tratamiento con estrógenos[22] en la menopausia tienen un beneficio quimioprotector[23].

La quimioprevención no debe reemplazar a las pruebas periódicas de sangre oculta en heces y endoscopia, ni a la modificación de los factores de riesgo conocidos para el cáncer colorrectal, como son la reducción en la ingesta de carne roja, ejercicio apropiado, cese de fumar, y control del peso.

• Cáncer de piel

No existen evidencias en cuanto a la disminución en la mortalidad por examinar rutinariamente la piel.

Hay tres tipos principales de neoplasias dérmicas: de células basales, células escamosas y melanoma. Los dos primeros tienen un excelente pronóstico, no así el melanoma.

Está probada la relación entre la aparición de cáncer de piel con la exposición solar, rayos-X o luz ultravioleta por periodos prolongados. Muy a menudo, existe una fase de crecimiento horizontal durante el cual el tumor se expande centrífugamente pero sin invadir la dermis. Esta fase es el mejor momento para la detección ya que es curable casi en el 100%. Después realiza un crecimiento vertical donde aparece su potencial metastásico.

La inspección visual es la base de la detección del cáncer cutáneo. Es barata, exenta de peligro, no conlleva penetración corporal y es muy bien aceptada por la paciente. Sin embargo, el principal inconveniente radica en que es difícil establecer los valores predictivos habiéndose publicado para el melanoma desde el 38 al 80%.

Prevención

La población con aumento del riesgo es aquella con antecedentes familiares de cáncer cutáneo, con historia personal de *nevus* atípicos

(displásicos), con gran cantidad de *nevus*, que tienen la piel clara y propensión a las quemaduras solares. La aparición de un lunar cambiante constituye un signo de alarma.

La clave en la reducción de la morbilidad y mortalidad por cáncer de piel es la detección temprana asociado a los cuidados protectores sobre la piel, fomentando la exposición segura a la luz solar.

• Cáncer de pulmón

Los cambios en el hábito tabáquico entre las mujeres ha provocado que la mortalidad por cáncer pulmonar aumente de forma más acentuada que cualquier otra tasa de mortalidad por cáncer.

Se ha sugerido que las mujeres son más susceptibles a la carcinogénesis por humo de tabaco que los varones[24]. Se ha sugerido un posible efecto sinérgico entre tabaquismo y estrógenos, ya sea por su participación en el metabolismo de los carcinógenos en el humo del tabaco o por su participación en el sistema de citocromo P-450. Se ha demostrado que el sistema del citocromo P-450 y las diferencias en su capacidad metabólica dependen de manera directa de los andrógenos, lo que sugiere que los estrógenos pueden tener de algún modo un impacto negativo sobre este sistema[25].

Por otro lado, cada vez existen más pruebas que sugieren una susceptibilidad genética al carcinoma pulmonar. Se relaciona con la determinación genética de las vías metabólicas de los carcinógenos y el metabolismo de los mismos[26].

El cáncer temprano no produce síntomas y la evidencia sugiere que los programas de detección tendrán poco efecto sobre la mortalidad por esta patología.

La evidencia actual no indica la práctica de *screening* del cáncer de pulmón y aunque hay datos que apuntan la recomendación de realizar detección selectiva mediante radiografía anual a las mujeres con riesgo como serían las mayores de 50 años fumadoras de más de un paquete al día, no se ha adoptado esta indicación.

La mejor forma de reducir la mortalidad por cáncer de pulmón es la prevención primaria es decir, evitar el factor de riesgo principal conocido que es el tabaco. El porcentaje de cánceres de pulmón estimados producidos por el tabaco en mujeres es de 78%. Las mujeres fumadoras tienen 12 veces más posibilidades de morir por cáncer de pulmón que las no fumadoras.

Los antecedentes familiares se han sugerido como predisposición genética en la que actuaría estímulos ambientales como el tabaco u otros carcinógenos.

Se están realizando grandes esfuerzos en mejorar el *screening* de cáncer de pulmón con nuevas tecnologías como tomografía computarizada de baja radiación y técnicas moleculares que aunque prometedoras aun no se han validado en estudios controlados[27].

Un programa de detección debe ser: fácil de aplicar, seguro, aceptable para la paciente además de sensible y específico.

Mama
Demostrada la utilidad del *screening* mediante mamografía en mujeres mayores de 50 años.

Cérvix
Demostrada la utilidad del *screening* mediante la citología cervicovaginal, prototipo del método de detección efectivo.

Endometrio
No demostrada utilidad de *screening* en mujer asintomática.
Métodos de detección: cito-histología endometrial, ecografía vaginal.

Ovario
No demostrada utilidad del *screening*.
Métodos de detección: examen pélvico, determinación de CA-125 y ecografía vaginal.

Cáncer colorrectal
No demostrada la utilidad del *screening* en mujer asintomática.
Métodos de detección: tacto rectal, identificación de sangre oculta en heces y rectosigmoidoscopia

Cáncer de piel
No establecido el *screening*.
Método de detección: inspección.
Prevención: procurar una exposición solar segura.

Cáncer pulmonar
No demostrada la utilidad del *screening*.
Métodos de detección: radiología, citología de esputo.
Prevención: fomentar la prevención primaria (abandono del tabaco)

Enfermedades de transmisión sexual
No se recomienda el *screening* en mujeres que no pertenezcan a grupos de riesgo.

4. Tratar la sintomatología menopáusica

El uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) a largo plazo debe alentarse, porque los beneficios de este tratamiento van más allá de los síntomas vasomotores. Las mujeres que reciben THS en comparación con las no usuarias, tienen menor incidencia de hipertensión, cardiopatía coronaria y osteoporosis.

Las usuarias de THS parecen ser diferentes de las no usuarias en las características de estilo de vida: condiciones económicas, educación, actividad física, toma de alcohol y tabaco.

El cumplimiento *(compliance)* de la THS representa un problema crucial en la terapia menopáusica. Para obtener los mayores beneficios, se

recomienda un tratamiento de larga duración, pero la adopción de largo plazo de la terapia está fuertemente influida por el estilo de vida. El actual grado de *compliance* en Europa se considera insatisfactorio. Muy pocas mujeres aceptan la recomendación de adoptar THS y menos de la mitad de ellas continúan la terapia después de un año.

Existen diversas razones para la discontinuidad de la THS, pero sólo ocasionalmente están relacionadas con las características del tratamiento. Un número significativo de mujeres abandona la THS porque no están convencidas de la seguridad y efectos positivos de las hormonas[28]. El mejor camino para estimular el uso de THS es la doble recomendación, con imágenes de un estilo de vida sano en general.

La mejor estrategia preventiva de la menopausia debe incluir una intervención relacionada con los hábitos de estilo de vida y estimular comportamientos que reduzcan los riesgos (mayormente oncológicos, cardiovasculares y osteoporóticos) al igual que mejorar el bienestar subjetivo. Si la THS está contraindicada o no aceptada, deben considerarse fármacos alternativos después de considerar los síntomas individuales de los pacientes, estilo de vida y riesgos.[29]

Frases clave:

- **Un estado nutricional favorable a lo largo de la vida puede aumentar la esperanza de vida.**
- **Es necesario revacunar a las mujeres mayores de 50 años.**
- **En los controles periódicos de salud, deberían incluirse siempre evaluaciones sensoriales (vista y oído).**
- **Todas las mujeres de más de 50 años son candidatas a un examen físico mamario y mamografía, test de Papanicolau, examen físico de la piel, prueba de la sangre oculta en heces y examen de la cavidad bucal.**
- **La perimenopausia es una etapa idónea para la inclusión de la mujer en un programa de salud.**

Bibliografía

1. *American College of Obstetricians and Gynecologist*. Guidelines for Women's Health Care. Washington: *American College of Obstetricians and Gynecologist*, 1996.
2. La Croix AZ, Newton KM, et al. Healthy aging. A women´s issue. *West J Med* 1997; 167 (4) : 220-232.
3. Stone A, Perarlstein T. Evaluation and treatment of changes in mood, sleep, and sexual functioning associated with menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:391-403.
4. Zhantg S, Hunter DJ, Forman MR. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91,6:547-556.

5. *Centers for Disease Control*. Cigarette smoking among reproductive-aged women: Behavioral risk factor surveillance system 1989. *MMWR* 1991; 40:719-723.
6. Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77 (1): 76-87.
7. Kerschan K, et al. Functional impact of unvarying exercise program in women after menopause. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77 (4) :326-332.
8. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy in older women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med* 1995; 122:9-16.
9. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc*1996; 127:372-377.
10. Greenlee RT, Murria T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
11. Kerlikowske K, Grady D Barclay J. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *J Am Med Ass* 1996; 276,1:33-38.
12. Thier S, Loeb V. Meeting on breast cancer screening: Issues and recomendations. *National Institutes of Health/National Cancer Institut Consensus Development. J Natl Cancer Inst* 1992;69:1519-1521.
13. Bondy M, Lustbader E, Halabi S. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:620-624.
14. Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J. Use of oral contraceptives and risk of breast in young women. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50,2:175-184.
15. *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*. Breast cancer and hormone replacement theraphy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
16. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336,20:1401-1408.
17. *American College Obstetricians and Gynecologists*. Recommendations on frequency of Pap testing screening. ACOG Committee Opinion 132, Washington, DC:ACOG 1995.
18. Collins WP, Bourne TH, Campbell S. Screening strategies for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10:33-39.
19. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterolology* 1997; 112,2:594-642.
20. Burt RW, Bishop DR, Cannon-Albright L, et al. Hereditary aspects of colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 70 (suppl 5):1296-1299.
21. *American College of Obstetricians and Gynecologist*. Primary and Preventive Care: A primer for Obstetricians and Gynecologists. *Washington*, DC:ACOG, 1994.
22. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorrectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106:574-582.
23. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer *N Engl J Med* 2000 June; 342,26:1960-1968.
24. Zang E, Wynder E. Differences in lung cancer risk between men and women. Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:183.

25. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, et al. Different susceptibility to smoking induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54:5801.
26. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principals and Practice of Oncology, ed 5.* Philadelphia, Lippincott-Raven 1996, pp 858-911.
27. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF. Early Lung Cancer Action Proyect: overall desing and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354,9173:99-105.
28. Thacker HL. Menopause. *Prim Care* 1997; 24;1:205-221.
29. Zichella L, Perone G. Estilo de vida y compliance con THS. *Eur Menopause J* 1996; 3: 250-254.

El climaterio desde su inicio

Perimenopausia

Patrocinado por:

Schering

U-1993-E
(4.12.00)