

## Algunas recomendaciones terapéuticas en el manejo médico de la menopausia

Arturo Zárate

Profesor Titular de Endocrinología, Facultad de Medicina, UNAM.

(Recibido, marzo 22, 1993; aceptado, junio 11, 1993)

Se estima que, para principios del próximo siglo, el 20% de las mujeres en México se encontrará en la menopausia, por lo que es necesario establecer una conducta médica que evite y atienda los problemas de salud que acompañan a esta etapa. La principal característica de la menopausia es el hecho que existe una deficiente producción de estrógenos y que ésta, a su vez, determina una serie de modificaciones funcionales y metabólicas. Por ello el beneficio de una terapéutica sustitutiva con estrógenos se impone para la prevención de muchas alteraciones.

Las mujeres tienen ahora una esperanza de vida más larga y casi la tercera parte de su existencia transcurre en la etapa de la menopausia o "tercera edad", como también se le denomina. Por lo tanto, existe un gran interés por conocer los cambios físicos, fisiológicos (hormonales, metabólicos), anímicos y emocionales que acompañan a dicha etapa<sup>1</sup>. Al mismo tiempo, existe una necesidad por definir las medidas que contribuyen al manejo correcto de la menopausia y así poder prevenir los efectos derivados de la falta de estrógenos. En esencia, la menopausia resulta de que los ovarios dejan de funcionar total o parcialmente y entonces cesa la producción de estrógenos. La falta de esta hormona condiciona la aparición de trastornos que son de una magnitud variable para cada persona. La suspensión de la menstruación y los "bochornos" son los síntomas sobresalientes de la menopausia; sin embargo ahora se sabe que existen otros acompañantes orgánicos, bioquímicos y afectivos que tienen un mayor impacto sobre la calidad de vida de la menopáusica<sup>2</sup>.

En la menopausia se presenta: disminución de la lubricación vaginal, pérdida de la elasticidad y de la hidratación de la piel así como deterioro de las uñas y el cabello. También aparecen trastornos emocionales y afectivos como son melancolía, infraestima,

depresión, tristeza, soledad, irritabilidad, indiferencia personal, así como falta de motivación y de iniciativa. Las relaciones sexuales se deterioran al afectarse la libido y la capacidad de orgasmo. Las funciones neurovegetativas reguladas por el sistema nervioso autónomo se afectan de manera importante. Los cambios metabólicos propician una mayor prevalencia de diabetes mellitus, de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infartos del miocardio y de osteoporosis. La falta de estrógenos incrementa la concentración del colesterol circulante y, sobre todo, aumenta la cantidad de lipoproteínas de baja densidad, las cuales se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis. El hipostrogenismo hace que se pierda calcio a nivel del tejido óseo, lo que desencadena una descalcificación progresiva del esqueleto, provocando ostealgias y fracturas espontáneas, en particular de la muñeca y de la cadera<sup>3,4</sup>.

Todo lo anterior se toma como base para justificar el tratamiento preventivo-sustitutivo con estrógenos para impedir o atenuar las complicaciones y molestias que acompañan al climaterio y a la menopausia. El beneficio de dar un tratamiento preventivo con estrógenos supera incuestionablemente los riesgos que se le han atribuido. En la mujer menopáusica aumenta la frecuencia de enfermedad cardiovascular y de infartos del miocardio, pero existe una mayor preocupación popular por el temor de desarrollar cáncer mamario, ya que, en general, la mujer ni siquiera considera una realidad la posibilidad de enfermar del corazón<sup>5</sup>. Hasta ahora no existen estudios epidemiológicos que asocien la administración de estrógenos con el desarrollo de cáncer mamario y/o del útero<sup>6</sup>.

**Estrogenoterapia y vía de administración.** De acuerdo con cada persona, se selecciona la

presentación farmacológica más conveniente de estrógeno ya que existen muchas formulaciones y vías de administración. La duración del tratamiento estrogénico es, en principio, por varios años y no se puede establecer de antemano cuánto tiempo<sup>7</sup>.

La administración oral de estrógenos ("conjugados", succinato de estriol, estradiol) es la que mejor se conoce y está más documentada en cuanto al efecto sobre la prevención de los fenómenos vasomotores, la lubricación vaginal y como medida profiláctica de la osteoporosis y de la hipercolesterolemia. Se supone que el principal inconveniente es que los estrógenos por vía oral pasan por el hígado y pueden desencadenar anormalidades en los factores de coagulación y en los sustratos de la renina. Sin embargo, el significado clínico de estos cambios bioquímicos es aún equívoco. Con la administración parenteral se evita el recorrido hepático y los estrógenos llegan directamente a la sangre, pero se tiene el inconveniente de provocar una elevada concentración sanguínea de estrógenos, lo que se acompaña de un mayor número de efectos indeseables, como son trastornos menstruales severos y molestias mamarias y pesadez. El estradiol transdermal -("parches")- es una terapia efectiva, pero produce irritación cutánea en 25% de las pacientes y esto puede limitar su uso. Los "parches" cutáneos de estrógenos pudieran superar en comodidad a la medicación oral, pero el costo actual del tratamiento es elevado y aún no se conoce la tasa de abandono de esta modalidad terapéutica. La vía vaginal no proporciona una dosis de estrógenos suficiente y por ello sólo se usa como un complemento transitorio. Durante algún tiempo se intentó utilizar implantes -"pellets"- pero el costo también resultó alto.

En el caso de la administración oral, el estrógeno se puede dar solo o combinado con un progestágeno en el caso de que la mujer aún conserve su útero. Se cree que la combinación estrógeno-progestágeno evita el desarrollo de un cáncer endometrial por una acción protectora por parte del progestágeno. En general, el tratamiento se administra por ciclos de 21 días y se suspende alrededor de siete días. Esto último tiene el inconveniente, para algunas mujeres, de la reaparición de menstruaciones; por ello, se ha propuesto que el tratamiento sea continuo y así evitar el sangrado uterino. La dosis diaria promedio de estrógenos "conjugados" varía entre 0.625 y 1.25 mg; para el succinato de estriol es entre 2 y 4 mg. El progestágeno sólo se utiliza 10 días de cada ciclo. Los "parches" que contienen 25 ó 50 mg de estradiol se aplican una o dos veces por semana por tiempo indefinido. La adición

del progestágeno no tiene efecto preventivo sobre cáncer mamario y, por otra parte, se ha discutido si el progestágeno suprime la acción benéfica del estrógeno sobre la proporción de lipoproteínas<sup>2,8</sup>. El tratamiento con estrógenos se tiene que complementar con calcio, vitaminas, ejercicio físico y una alimentación baja en grasas polisaturadas. Se debe tener en cuenta que el tabaquismo y una vida sedentaria incrementan la descalcificación de los huesos y producen un incremento en los niveles sanguíneos del colesterol.

**Efectos colaterales.** El sangrado uterino por privación hormonal ocurre en 80-90% de las mujeres que toman la combinación cíclica estrógeno-progestacional; en cambio, cuando se utiliza la combinación en forma continua, se presenta irregularidad menstrual los tres primeros meses, pero luego se instala amenorrea y ésto es preferible para muchas mujeres. Al principio del tratamiento aparece con frecuencia mastalgia y una sensación de pesadez generalizada y, en ocasiones, cefalea. En la dosis señalada, el tratamiento no produce aumento de peso corporal ni edema. En el caso de antecedente de tromboflebitis o hipertensión arterial se debe hacer una valoración clínica cuidadosa para decidir si se sustituye el tratamiento<sup>9</sup>.

**Enfermedad cardiovascular.** Los estrógenos tienen una acción protectora contra los trastornos cardiovasculares. Diversos estudios han demostrado una menor frecuencia de accidentes vasculares cerebrales y de infarto del miocardio en las mujeres menopáusicas que reciban regularmente terapia de sustitución. Se cree que el efecto benéfico de los estrógenos se ejerce a través de su acción sobre el metabolismo de los lípidos. Aunque los sustratos de renina aumentan con la administración oral de estrógenos, no parece que exista una asociación entre tal aumento y la presencia de hipertensión arterial. La mayor parte de los estudios señalan que no aparecen cambios en la presión arterial en mujeres que se encuentran bajo estrogenoterapia de sustitución<sup>5</sup>.

**Cáncer de mama.** El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres y, además, el de mayor letalidad después del pulmonar. Aunque existen ahora más casos de cáncer, la tasa de mortalidad es prácticamente la misma que hace 20 años. Es indudable que entre más casos aparezcan se presentará mayor publicidad y, por lo tanto, mayor alarma y pánico entre las mujeres alrededor de los 40 años. La ocurrencia de nuevos casos por año en mujeres menores de 30 años apenas alcanzará 22 casos

por 100 000 mujeres; entre 31 y 40 años sólo una de 5,000 mujeres desarrollarán cáncer. Así por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica de los 182 000 casos que se presentarán en el próximo año, menos del 1% aparecerán en mujeres por abajo de 30 años y el 6.5% en las menores de 40 años. Se cree que la mayor frecuencia de cáncer se explica por una mejor detección y por el uso rutinario de la mamografía<sup>10</sup>. En cuanto a esta última, en la actualidad todavía se presenta diferencias de opinión en cuanto a su utilidad; pero prevalece el criterio de que la practica rutinaria de la mamografía antes de los 40 años de edad tiene poco beneficio. En personas jóvenes, la imagen radiológica presenta dificultades para su interpretación diagnóstica. Además, el cáncer en mujeres jóvenes es de un desarrollo tan rápido que impide un tratamiento eficiente y satisfactorio. Por lo anterior, se recomienda que la mamografía se realice a partir de los 40 años y se repita de acuerdo con cada caso en particular. En cuanto a la fisiopatogenia del cáncer mamario aún se ignora cual de los múltiples factores que se invocan pudiera ser el predominante: ¿genético?, ¿dieta y alimentación?, ¿medio ambiente?, ¿radiaciones electromagnéticas?, ¿pesticidas?, etcétera. Por lo tanto, se ha puesto mayor énfasis en los factores de riesgo, ya que estos tienen un mayor impacto desde el punto de vista epidemiológico. Personas de alto riesgo son las que reúnen los siguientes factores: menarca temprana, menopausia tardía, primer embarazo después de los 30 años, obesidad, habitación urbana, familiares con cáncer mamario. Por otra parte, se ha demostrado que ni los anticonceptivos hormonales ni las prótesis cosméticas en mamas incrementan la prevalencia de cáncer mamario<sup>11</sup>.

**Osteoporosis.** Es un fenómeno que ocurre de manera natural conforme la edad avanza y es más frecuente en las mujeres por la deficiencia de estrógenos que caracteriza a la menopausia. La fisiopatogenia de la osteoporosis no está completamente clara, pero se cree que resulta de un aumento en la resorción ósea y que la administración de estrógenos la atenúan. La osteoporosis *per se* es asintomática pero tiene el riesgo de conducir a deformaciones de la columna vertebral y, en caso extremo, a fracturas. En general, se piensa que no es útil realizar rutinariamente la medición de la masa ósea (densitometría) para evaluar la osteoporosis, ya que el estudio es costoso y de ninguna manera predictivo. Tampoco se debe repetir el estudio radiológico en forma periódica como una base para dosificar la medicación<sup>2,3,9</sup>

El tratamiento de la osteoporosis es, en esencia, preventivo a base de una ingesta adecuada de calcio, al menos 1000 g diarios, ejercicio, abstinencia de alcohol y tabaco, así como el uso oportuno de estrógenos. Se conocen otros agentes que también impiden el proceso de resorción ósea como son los bifosfonatos (etidronato) la calcitonina y el calcitriol (metabolito activo de vitamina D); sin embargo, su indicación terapéutica tiene limitaciones y se encuentra en la fase experimental. También se ha propuesto el uso de calcitonina de salmón para corregir la osteoporosis, pero el tratamiento resulta costoso y de beneficio dudoso; además no tiene efecto preventivo.

**Estudios específicos.** En la etapa de la menopausia se puede presentar una patología que es típica de la edad y, por lo tanto, el médico debe advertirla y hacer una detección temprana que permita instituir medidas preventivas o correctivas. Ante todo sangrado irregular y/o abundante por vía vaginal se debe realizar una biopsia del endometrio para descartar cáncer endometrial. Si la exploración ginecológica señala un crecimiento ovárico se debe efectuar una sonografía pélvica y otras pruebas indicadas para la detección de cáncer ovárico. La exploración mamaria es prioritaria y se complementa con la mamografía de acuerdo con el criterio expuesto anteriormente.

Es recomendable que la valoración clínica de la paciente se complemente con una citología vaginal (si aún tiene útero), una glucemia, la determinación de colesterol y lipoproteínas en sangre. En los casos de sospecha de menopausia precoz, o la duda si ya se inició una menopausia fisiológica, puede resultar útil medir la concentración sanguínea de FSH, LH y estradiol para así establecer el diagnóstico. Al inicio de la menopausia, la densitometría ósea no ofrece ninguna ventaja para determinar la conducta terapéutica, a menos que la paciente no acepte la estrogenoterapia y entonces la demostración de osteopenia puede constituir un argumento para insistir sobre la utilidad del tratamiento. En algunos casos particulares es útil la medición de calcio en sangre y de la hidroxiprolina en orina.

**Prevalencia del tratamiento.** En general, la tasa de abandono del tratamiento con estrógenos es alta, siendo mayor en las mujeres que aún conservan el útero y esto tal vez sea debido a la concurrencia de sangrado menstrual. La actitud que el médico generalmente tiene acerca de la terapia sustitutiva también influye sobre el mantenimiento del tratamiento. La mayoría de los médicos generales y/o familiares no prescriben estrógenos por el temor al

cáncer de mama y al endometrial<sup>10</sup>.

**Conclusión.** Toda mujer en la menopausia debe ser informada de una manera clara y precisa del beneficio de la estrogenoterapia, así como de los inconvenientes y de los riesgos potenciales y, de esta manera, conseguir la aceptación y la cooperación. La terapia hormonal de remplazo tiene, prácticamente, pocas contraindicaciones y sí muchos beneficios. Es

necesaria una mayor educación para el médico y las mujeres sobre la función de los estrógenos y así mejorar la continuidad en el tratamiento, ya que sólo cuando éste se prolonga durante un tiempo largo se puede esperar que haga efecto. Se tiene que establecer el compromiso de una vigilancia médica periódica para favorecer una vida de mejor calidad y gracia en la menopausia.

#### Referencias

1. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.
2. Harlap S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: An epidemiological overview. *Amer J Obstet Gynec* 1992;166:1986-92.
3. Martin KA, Freeman MW. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *New Eng J Med* 1993;328:1115-7.
4. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *New Eng J Med* 1993;328:460-4.
5. Nabulse AA y col. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New Eng J Med* 1993;328:1069-75.
6. Sellers TA y col. Effect of family history, body fat distribution and reproductive factors on the risks of postmenopausal breast cancer. *New Eng J Med* 1992;326:1323-9.
7. Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: Indications, contraindications and agent selection. *Amer J Obstet Gynec* 1989;161:1832-41.
8. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, Van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous o estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338:274-7.
- 9.- Session DR, Kelly AC, Jewelewicz R. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. *Fertil Steril* 1993;59:277-84.
10. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988;48:516-23.