

## 85. CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA

Dr. Álvaro Monterrosa Castro

### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN – CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA Y ETNIAS COLOMBIANAS (CAVIMEC) <sup>(1)</sup>

El aumento de la expectativa de vida viene acompañado por un déficit hormonal de larga duración, alteración del sistema orgánico, compromiso de la homeostasis, manifestaciones clínico-metabólicas, deterioro de la salud, disminución de la calidad de vida. ASRM.

#### DÉCADA DE LOS NOVENTA

##### La Terapia Hormonal consideraba

“Fémina por Siempre”. “Nunca es Tarde”. “Bueno es de por Vida”. “Uso Prolongado es Mejor”. “Siempre Preventiva”. “A Todas las Mujeres”. “Prevenir el Envejecimiento”. “Siempre Hay Beneficios”. “Protección General”. “Eterna Juventud”

#### NUEVO MILENIO

“Calidad de Vida. Individualización”. “Menor dosis/ Menor Tiempo”

#### CALIDAD DE VIDA

##### Definiciones

Es la evaluación del impacto de las condiciones de la salud y su tratamiento en la vida diaria.

#### HAY VARIAS ESCALAS

Percepción de la Mujer.

Auto-administrado.

Preguntas Concretas. Pocas.

Impacto sobre Vida Diaria.

Relevancia.

Puntuación Total.

Varios Dominios (Dimensiones).

#### CALIDAD DE VIDA

##### Medición

- Black- Kuppermant.
- Escala Climatérica Green.
- Women’s Health Questionnaire.
- MENQOL. Menopause-especific Qol Questionnaire.
- MRS. Menopause Rating Scale.
- Escala Cervantes.
- UQOL. Uthian Menopause Quality of Life Scale.
- Qualifenne.
- Menopausal Symtoms List (MSL).
- Menopausal Quality of Life Scale (MQOL).

### CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA Y ETNIAS COLOMBIANAS (CAVIMEC)

“Mujeres Tri- Étnicas”, “Etnia Afro - descendiente”, “Etnia Mestiza – Hispánica”, “Etnia Indígena”, “Estudio Transversal”, “Noviembre 2006 – Enero 2012”, “Mujeres Saludables”, “40 – 59 años de Edad”, “visita Puerta a Puerta”, 1343 Mujeres Identificadas, 86 (6.4%), No participaron.

1257 Formularios Aplicados. 42 (3.3%) Incompletos. 1215 Incluidas.

### FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE SÍNTOMAS DE MENOPAUSIA ENTRE MUJERES CLIMATÉRICAS COLOMBIANAS AFRO DESCENDIENTES

Estudio Transversal

578 Mujeres Saludables 40 – 59 años de Edad.

201 Colombianas Afro Descendientes. Provenientes de San Cayetano. Bolívar. Colombia. Costa Caribe de Colombia.

Visita Puerta a Puerta Comunidad. Estrato Socio-económico Bajo.

Se Aplicó Menopause Rating Scale.

Tabla 6. Puntuación promedio de las dimensiones y de la global de la MRS, distribuidas según el estado menopáusico

Dimensión	Premenopausia	Perimenopausia	Postmenopausia
Somática-vegetativa	35 ± 2.7	5.4 ± 3.0	6.8 ± 3.5
Psicológica	3.8 ± 3.2	5.0 ± 3.4	6.0 ± 3.1
Urogenital	0.5 ± 1.3	0.7 ± 1.0	1.5 ± 2.7
Puntuación global	7.8 ± 5.7	11.1 ± 5.7	14.3 ± 7.8

Tabla 3. Presencia y puntuación de cada ítem del MRS

Ítem Síntoma	Presencia (%)	Puntuación
1 Sofocos, sudoración, oleadas de calor	53.2	1.2 ± 1.2
2 Molestias cardíacas	38.8	0.7 ± 1.0
3 Trastornos del sueño	54.7	1.1 ± 1.2
4 Estados de ánimo depresivo	68.2	1.2 ± 1.0
5 Irritabilidad	63.7	1.2 ± 1.0
6 Ansiedad	64.2	1.1 ± 1.0
7 Cansancio físico y mental	64.7	1.3 ± 1.0
8 Problemas sexuales	15.9	0.2 ± 0.6
9 Problemas de vejiga	14.9	0.3 ± 0.7
10 Sequedad vaginal	18.4	0.3 ± 0.7
11 Molestias musculares o articulares	77.1	1.9 ± 1.2

Se entrevistó a 578 mujeres 271 mujeres afrocolombianas y 377 no afrocolombianas, la edad media de toda la muestra fue de 47.9 + -5.9 (mediana 47), no hubo diferencias entre los grupos estudiados en términos de edad, paridad, y uso de terapia hormonal.

Este estudio demostró que las colombianas afrodescendientes tenían mayor severidad de los síntomas climatéricos (somáticos y fisiológicos) que las mujeres que no eran afrodescendientes.

Se encontró predominancia de los síntomas somáticos, especialmente problemas musculares, ligamentarios y articulares donde se observó alta incidencia.

También se encontró diferencias en la presencia de síntomas psicológicos que fueron más frecuentes en las afrocolombianas, agresividad, ansiedad, estado de ánimo

depresivo, cansancio psicológico y mental.

En el estudio: Quality impairment among postmenopausal women varies according to race. Realizado por el autor y, Juan E. Blumel, Peter Chedraui, Belkis Gomez, y Cenilda Valdez, publicado en el Gynecological endocrinology publicado en Agosto 2009. Se estudian 579 mujeres, 153 hispanas, 295 indígenas, y 131 afrodescendientes, se encontró en esta serie colombiana de mujeres postmenopáusicas, los síntomas urogenitales en las mujeres indígenas y los psicológicos en las mujeres afrodescendientes fueron más severos cuando se compararon con las mujeres hispanicas.

**Tabla 1.** Características socio-demográficas de mujeres colombianas postmenopáusicas de tres etnias distintas.

Característica	Hispánicas	Indígenas	Afrocaribes
Mujeres participantes	153	295	131
Edad promedio*	55,3 (3,3)	54,9 (3,4)	53,4 (3,3)
Años promedio de escolaridad *	6,4 (3,5)	2,2 (1,8)	4,6 (4,4)
Estado civil: casadas	51 (33,0%)	17 (5,8%)	50 (38,2%)
Estado civil: unión libre	35 (22,9%)	273 (92,5%)	51 (38,9%)
Pandad promedio *	4,2 (2,1)	4,2 (2,0)	3,9 (2,0)
Edad promedio de la menopausia *	48,3 (2,5)	49,5 (3,0)	48,7 (2,4)
Años postmenopausia *	7,2 (3,7)	5,3 (3,1)	4,7 (3,1)
Uso actual de terapia hormonal	5 (3,3%)	7 (2,3%)	6 (4,9%)
Actualmente fumadoras	26 (17,0%)	15 (5,1%)	13 (9,9%)

\* Expresado como promedio y (DE)

**Tabla 2.** Puntaje del MRS en mujeres colombianas postmenopáusicas de tres etnias distintas.

Calidad de vida	Hispánicas	Indígenas	Afrocaribes
<b>Dominio somático</b>			
Sofocos, sudoración	1,3 (1,1)	1,9 (0,3)	1,7 (1,3)
Molestias cardíacas	0,6 (1,0)	0,5 (0,7)	1,0 (1,0)
Trastornos del sueño	1,5 (1,0)	0,5 (0,7)	1,4 (1,1)
Molest muscul/articulares	1,1 (1,1)	2,3 (0,7)	2,2 (1,0)
<b>Total</b>	<b>4,6 (2,9)</b>	<b>5,3 (1,7)</b>	<b>6,5 (3,3)</b>
<b>Dominio psicológico</b>			
Estados de animo depresivo	1,0 (1,0)	0,3 (0,7)	1,5 (0,9)
Irritabilidad	0,4 (0,8)	0,9 (0,5)	1,3 (0,9)
Ansiedad	0,3 (0,8)	0,5 (0,7)	1,3 (0,9)
Cansancio físico y mental	0,8 (1,0)	1,2 (0,7)	1,6 (1,0)
<b>Total</b>	<b>2,7 (2,6)</b>	<b>3,1 (1,6)</b>	<b>5,9 (2,9)</b>
<b>Dominio urogenital</b>			
Problemas sexuales	0,2 (0,6)	1,7 (0,6)	0,3 (0,7)
Problemas de vejiga	0,5 (1,0)	2,7 (0,6)	0,4 (1,0)
Sequedad vaginal	0,3 (0,8)	1,7 (0,7)	0,4 (0,9)
<b>Total</b>	<b>1,1 (1,9)</b>	<b>6,2 (1,3)</b>	<b>1,3 (2,3)</b>
<b>Puntaje total</b>	<b>8,6 (5,7)</b>	<b>14,7 (2,4)</b>	<b>13,7 (7,0)</b>

**Tabla 3.** Porcentaje de postmenopáusicas con trastorno severos de la calidad de vida (MRS) en mujeres colombianas de tres etnias distintas.

Trastornos de calidad de vida por síntomas	Hispánicas	Indígenas	Afrocaribes
Somáticos	17,0%	11,5%	44,3%*
Psicológicos	10,4%	5,1%	48,1%*
Urogenitales	12,4%	92,2%*	15,3%
<b>Total</b>	<b>11,1%*</b>	<b>38,7%*</b>	<b>38,9%*</b>

\* p<0,0001 con los otros dos grupos étnicos

**Table IV.** Risk of impaired QoL (MRS) among postmenopausal indigenous and Black women compared to Hispanic women: logistic regression analysis\*.

MRS total and subscale	Indigenous		Black	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%
Somatic (> 8)	0.43	0.13-1.44	3.88	1.83-8.22
Psychological (> 6)	0.52	0.18-1.51	6.58	3.27-13.27
Urogenital (> 3)	102.75	38.33-275.47	1.87	0.82-4.23
Total (> 16)	3.11	1.30-7.44	5.29	2.52-11.10

\*Note: Hispanic OR: 1.0; Risk adjusted for age, years after menopause onset, HT use, years of schooling, parity and smoking habit.

Se demostró que las Indígenas Zenúes Colombianas en Postmenopausia Tienen Mayor Severidad de Síntomas Urogenitales que Mujeres de otras Etnias del Caribe.

**VALORACIÓN DE CALIDAD DE VIDA**

Poblaciones Indígenas (MRS). Zenues (Colombianas). Quechuas (Peruanas) de 45 – 59 años. Mujeres Postmenopáusicas

Los estudios demuestran que El Compromiso de la Calidad de Vida de Nuestras Mujeres en Postmenopausia tiene un comportamiento diferente, según la etnia (Raza) a la cual pertenecen.

**PARA PONER EN PRÁCTICA:**

- Existen Varias Escalas.
- Identificar la Calidad de Vida.
- Establecer Sistemas Comprometidos.
- Establecer Medidas Preventivas.
- Establecer Medidas Terapéuticas.
- Proponer Espacios de Educación.
- Participar en Políticas de Atención.
- Fomentar atención Individualizada

TENER PRESENTE QUE LA ETNIA (RAZA) PUEDE AFECTAR DE FORMA DIFERENTE LA CALIDAD DE VIDA DE LAS MUJERES EN MENOPAUSIA.

**REFERENCIAS**

1. Fertil Steril 2004; 82(1): S70-S80.

**86. OSTEOPENIA: ¿LA SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO ES NECESARIA?**

Dr. Andrés Calle M.

El 85% del hueso está constituido por fosfato de calcio y el calcio representa aproximadamente el 2% del peso corporal, del cual el 99% se encuentra como tejido óseo. Pero además, el calcio tiene funciones moleculares, las mismas que se producen en todas las células del organismo y

a las mismas llegan a través de la circulación plasmática. El tejido óseo se va consolidando con el paso del tiempo, hasta llegar a obtener su masa ósea pico (MOP), la misma que hasta los 18 años de edad, representa el 80% de la MOP. Posteriormente hasta los 30 años, se añade un 15% más de MOP. De esta forma se concluye que el calcio es indispensable en la edad de crecimiento, adolescencia y adulto, especialmente hasta los 30 a 35 años de edad, pues a mayor MOP, existirá menor posibilidad de sufrir descalcificación: osteopenia y aún más osteoporosis.

El 60% de la MOP depende de factores genéticos, ambientales y nutricionales y el 80% de la misma se alcanza a los 18 años de edad. El consumo de calcio es principal factor determinante de la MOP. Se reportan múltiples trabajos que revelan que la gran mayoría de la población mundial, especialmente en poblaciones de bajos ingresos, la ingesta de calcio no cumple con los requisitos mínimos establecidos para grupo de edad, situación que es más alarmante en los niños y adolescentes, que justamente es la época en la cual se gana la mayoría de la MOP. Pero estas necesidades de calcio se deben mantener en los ingresos adecuados para cada etapa de la vida, pues si el calcio no se ingresa por la dieta, este debe egresar del hueso, debido a que el calcio es indispensable en las funciones celulares establecidos en los metabolismos normales del organismo.

Analizamos la dieta pobre en calcio y los mecanismos fisiológicos, así como los factores negativos que permiten una inadecuada ingesta de calcio a nivel digestivo, tanto como hábitos alimentarios, así como factores que disminuyen su absorción. Finalmente destacamos la necesidad imperiosa de ingesta de calcio en los requerimientos establecidos, en toda población que se encuentra en tratamiento para problemas de osteopenia y osteoporosis.

## REFERENCIAS

1. Br J Nutr 2002; 87 (suppl 2): S169-77
2. *Pediatr Clin North Am* 1995;42(4):811-24
3. *Am J Ther* 1997; 4(7-8):259-73
4. *Osteoporos Int* 2000; 11: 985 - 1009
5. Denton DA: *The hunger for salt*. Berlin: Springer-Verlag; 1982.
6. Schulkin J: *Sodium hunger*. Cambridge (United Kingdom):Cambridge University Press; 1991.
7. Bushinsky DA, Monk RD. *Lancet* 1998;352:306-11.
8. Heaney RP: Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993;13:287-316.
9. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR: Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Miner Res* 1989;4:469-75.
10. Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias EEUU. *Medical Letter* 2000; 42 (1075):29-31
11. Chapuy MC, Meunier PJ. *New England Journal of Medicine*, 1992; 1637-1642

## 87. FITOESTRÓGENOS: EVIDENCIA ACTUAL

*Dr. Napoleón Paredes Pérez*

En los últimos años se ha generado una corriente de búsqueda de “lo natural” para “estar bien”, así se han popularizado los alimentos “light” y los tratamientos a base de “compuestos naturales”, cobrando gran realce la medicina alternativa. Siendo abundante la comunicación sobre las ventajas de los fitoestrógenos sobre los estrógenos, queriéndonos dar la sensación de haber encontrado en ellos seguridad y beneficio; situación que es pertinente analizar en función de la evidencia. Tema que desde el 2001 editorializamos en la Revista Peruana del Climaterio.

### ¿QUÉ SON LOS FITOESTRÓGENOS?

Son sustancias de origen vegetal, que se pueden obtener de algunos alimentos como la soya y que tienen como característica funcional ser similares al 17 beta estradiol por lo que produce efectos estrogénicos débiles y de corta duración. Pueden ser de varios tipos, como isoflavonas, ligninas, coumestinas y lactonas de ácido resorcílico. La soya es un producto que tiene altas concentraciones de isoflavonas.

Factores individuales permiten un mayor metabolismo y producción de EQUOL, asociándose a otros beneficios (mantener DMO y menor riesgo a procesos de daño celular), según Lampa (*J Clin Nutr* 2009).

La eficacia de los fitoestrógenos depende de la absorción intestinal de cada individuo, por lo que se necesita un adecuado funcionamiento intestinal. La VIDA MEDIA es relativamente larga: 9 horas para daidzeina y 7 horas para genisteina.

1 gr. proteína de soya = 1-2 mg Fitoestrógeno, recomendándose 60 mg/d de fitoestrogenos (Albertazzi, O.; et al; *Obst Gynec* 1998; 91: 6)

Los GRANOS de Lino, aportan mayor cantidad de fitoestrogenos:

- 1 gramo de GRANO DE LINO equivale 0.5-0.7 mg de FITOESTROGENO
- Su mayor uso en la dieta se obtiene cuando se utiliza en la preparación de pasteles
- No ha sido muy estudiada

Existen diferentes tipos, presentaciones y concentraciones de fitoestrógenos lo que dificulta su comparación y análisis.

Estudios en la premenopausia como los de Maskainec, G.; Williams, A.; et al publicados en el *Cáncer Epide-*

miology 2002 feb (11) 2: 195 – 201; muestran que en 34 premenopáusicas la administración de 100 mg if / día vs placebo seguidas por 1 año no tuvo variación significativa y no se modificó la secreción hormonal, concluyendo que las isoflavonas no afectan los ciclos ovulatorios en mujeres premenopáusicas por 1 año.

Estudios en la perimenopausia (10 ensayos clínicos, aleatorizados con placebo a dosis 34 – 143 mg por 6-24 semanas) mostraron solo alivio de síntomas vasomotores.

Existiendo muchas críticas a los diversos estudios, debido a que solo fueron incluidos estudios que señalan variación del número de sofocos pero no se consideró la severidad de los mismos, hallando un efecto placebo (-1 a -59%).

Dado su efecto estrogénico débil se le puede asociar con disminución de síntomas vasomotores leves y de LDL colesterol, no habiéndose demostrado protección ósea a corto plazo ni beneficio urogenital. Asimismo, hasta hoy no se ha regulado la mayoría de productos botánicos por lo que no se han estandarizado y no se puede garantizar su eficacia, ni potencia biológica, ni su dosis letal o interacciones letales que podrían ocurrir, motivos por los que la FDA no los ha aprobado.

En FIGO 2006, presentamos nuestro estudio sobre la tendencia en la prescripción post WHI Study, evidenciando que los Ginecólogos peruanos prefieren a los Fitoestrógenos en vez de la Terapia Hormonal Convencional. Sin embargo, existía la tendencia a disminuir su prescripción luego de 48 meses, teniendo la prescripción vaginal de fitoestrógenos, generalmente como “lubricante”.

## CONCLUSIONES

Dado el corto tiempo de uso y evaluación de los fitoestrógenos es difícil interpretar los datos clínicos que hasta hoy se nos presentan por lo que sería conveniente para su uso en la post-menopausia tener en cuenta lo siguiente:

- Las Isoflavonas y la soya pueden ser de ayuda en el tratamiento de los síntomas vasomotores, administrándolos por no más de 2 años. Teniendo en cuenta que estos compuestos pueden interactuar con los estrógenos, por lo que no pueden ser considerados libres de riesgo en mujeres con cánceres estrógenos dependientes.
- La Cimicifuga racemosa (Black Cohosh) puede ser de ayuda en el tratamiento de síntomas vasomotores pero por corto tiempo, menos de 6 meses.
- La soya y las isoflavonas ingeridos por períodos prolongados pueden mejorar el perfil lipídico y proteger de la osteoporosis. La soya obtenida de los alimentos puede diferir en su actividad biológica de la soya e isoflavonas de suplementos.
- Al no conocer sobre sus interacciones con otros fár-

macos, se debe tener una observación permanente a cualquier signo o síntoma que se presente.

- En mujeres con contraindicación o riesgo para Estrogenoterapia los fitoestrógenos no necesariamente estarán indicados.

Siendo muy importante buscar mayor información, esta nos quitará temores y nos dará seguridad.

## REFERENCIAS

1. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Text American Heart Association, 2000.
2. Mosca, L.; Grundy, S.; Judelson, D.; et al; Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement; Circulation; 1999; 99: 2480-2484.
3. Creasman, W.; Is there an association between hormone replacement therapy and breast cancer?; J Womens Health; 1998; 7: 1231-1246.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Complementary and alternative medicine. ACOG Committee Opinion 227. Washington, DC: ACOG, 1999.
5. Eisenberg, D.; Davis, R.; Ettner, S.; Appel, S; Wilkey, S, Van Rompay, M.; et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey; JAMA; 1998; 280:1569-1575.
6. Astin, J.; Why patients use alternative medicine: results of a national study; JAMA; 1998; 279: 1548-1553.
7. Eisenberg, D.; Advising patients who seek alternative medical therapies; Ann Intern Med; 1997; 127: 61-69.
8. Paredes, N. Editorial, Rev Peruana del Climaterio; 2001.
9. Kursner, M.; Xu, X.; Dietary phytoestrogens; Annu Rev Nutr; 1997; 17: 353-381.
10. Wilcox, G.; Wahlqvist, M.; Burger, H.; Medley, G.; Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women; BMJ; 1990; 301: 905-906.
11. Tham, D.; Gardner, C.; Haskell, W.; Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence; J Clin Endocrinol Metab; 1998; 83: 2223-2235.
12. Ljske, E; Wustenberg, P; Therapy of climacteric complaints with cimifuga racemosa: herbal medicine with clinically proven evidence; Menopause; 1998; 5: 250
13. O'hara, M.; Kiefer, D, Farrell, K.; Kemper, K; A review of 12 commonly used medicinal herbs; Arch Fam Med; 1998; 7: 523-536.
14. Mirkin, G.; Estrogen in yams; JAMA; 1991; 265: 912.
15. Paredes, N.; Hacia una nueva primavera...de la mujer después de los 40. Cimagraf, 2da ed.; Lima-Perú, 2008.
16. Albertazzi, P.; Pansini, F.; Bonaccorsi, G.; Zanotti, L.; Forini, E.; De Aloysio, D.; The effect of dietary soy supplementation on hot flushes; Obstet gynecol; 1998; 91: 6-11.
17. Murkies, A.; Lombard, C.; Strauss, B.; Wilcox, G; Burger, H.; Morton, M.; Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat; Maturitas; 1995; 21: 189-195.
18. Knekt, P.; Jarvinen, R.; Reunanen, A.; Maatela, J.; Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study; BMJ; 1996; 312: 478-481.
19. Anderson, J.; Johnstone, B.; Cook-Newell, M.; Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids; N Engl J Med; 1995; 333: 276-282.
20. Nestel, P.; Pomeroy, S.; Kay, S.; Komesaroff, et al.; Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women; J Clin Endocrinol Metab; 1999; 84: 895-898.
21. Gambacciani, M.; Ciaponi, M.; Cappagli, B.; Piaggese, L.; Genazzani, A.; Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women; Maturitas; 1997; 28: 75-81.

22. Alexandersen, P.; Toussaint, A.; Christensen, C.; Devogelaer, J.; Roux, C.; et al.; Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial; JAMA; 2001; 285: 1482-1488.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of botanicals for management of Menopausal symptoms. ACOG Practice Bulletin 28. Washington, DC: ACOG, 2001.
24. Bodine, P.; Harris, H.; Cheskis, B.; et al; Estrogenic activities of phytoestrogens; Abstract Book 4th International Symposium Women's Health and Menopause; Washington, D.C.; 2001; 10.

## 88. MANEJO FARMACOLÓGICO NO HORMONAL DEL CLIMATERIO

*Dr. Juan Matzumura Kasano*

### IMPACTO DE LA MENOPAUSIA EN LA SALUD

El climaterio produce un cambio en la fisiología de la mujer que puede ser desfavorable en aspectos de su salud y calidad de vida.

### CONSECUENCIAS DE LA MENOPAUSIA

- Amenorrea, infertilidad.
- Síntomas vasomotores.
- Atrofia urogenital.
- Efectos sobre la sexualidad.
- Cambios cognitivos.
- Síntomas de tipo depresivo.
- Trastornos del sueño.
- Riesgo de demencia.
- Osteoporosis.
- Riesgo Cardiovascular.
- Coagulación.
- Composición corporal.
- Efectos sobre la piel.

### MEDIDAS FARMACOLÓGICAS NO HORMONALES EN EL CLIMATERIO

Existen alternativas farmacológicas no hormonales que aisladamente o en combinación, permiten mejorar la sintomatología climatérica, sobre todo los vasomotores.

#### CLONIDINA Y METILDOPA <sup>(1,2)</sup>

- Son agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicas en el tronco cerebral, ocasionando la reducción del tono simpático en el sistema nervioso central, restableciendo así el equilibrio noradrenérgico.
- Su eficacia es del 20% con la alfametildopa y el 40% con la Clonidina.
- La Clonidina es el más utilizado; mujeres hipertensas, cuya dosis de 0.2 mg cada 12 horas, suprime el tono eferente de la actividad del sistema simpático.
- Presentan efectos secundarios como disminución de libido, sedación, inquietud, pesadillas, depresión y además hipotensión y bradicardia.
- Algunos estudios reportan; dosis con Clonidina a 0.1

mg/día se evidencia disminución de la frecuencia de bochornos.

#### VERALIPRIDA

- Tiene una acción antidopaminérgica y se utiliza en dosis de 100-200 mg/día, brinda eficacia entre 60%-90% y produce no solo disminución del número e intensidad de los bochornos, sino también una mejoría de los trastornos neurosíquicos asociados a la menopausia (irritabilidad, nerviosismo, ansiedad, insomnio, otros).
- Contraindicación: galactorrea, hiperprolactinemia, mastopatía fibroquística.

#### PROPRANOLOL

Bloqueador  $\beta$  central y periférico.

- Su eficacia es baja en el control de la crisis vasomotoras.

#### BENZODIAZEPINAS

Su empleo está asociado a los efectos ansiolíticos que mejoran los trastornos de ansiedad y afectivos del climaterio, ya que carecen de acción sobre las crisis vasomotoras.

#### VENLAFAXINA – PAROXETINA – FLUOXETINA <sup>(3,4)</sup>

- Son medicamentos no hormonales usados para el manejo de los bochornos y tienen efectos antidepresivos.
- En estudio realizado, se utilizó 37.5 mg de Venlafaxina, reduciendo la frecuencia de los bochornos en un 37%, en cambio a dosis de 75mg, redujeron los bochornos en un 61%.  
Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. La Paroxetina a dosis 10-20mg, reduce las tasas de severidad y frecuencia de bochornos (43%), disminuye la fatiga emocional y mental, mejora el vigor y la sintomatología de la depresión. La Paroxetina reduce la depresión y la ansiedad.
- La Fluoxetina a dosis de 20mg, 2 v/día, disminuya la frecuencia por día de los bochornos (24%).
- Venlafaxina: a dosis de 37.5mg 2v/día (posee mejor evidencia para reducir los bochornos).



Genecol Obstet Mex. 2009; 77(10):475-81

Artículo original

Tratamiento no-hormonal de los síntomas vasomotores durante la menopausia: papel de la desvenlafaxina  
Mirella Lluve, Santiago Polanco\*

Nivel de evidencia: II

#### GABAPENTINA

- Se relaciona estructuralmente al Neurotransmisor el ácido y aminobutírico (GABA), sin embargo, su mecanismo de acción es desconocido.
- Se sospecha que la gabapentina reduce la excitabilidad

neuronal actuando adelante del voltaje de los canales de calcio localizados en el hipotálamo.

- A dosis 300 mg 3v/día; disminuye la frecuencia de bochornos en un 45% y la severidad en un 54%.

### **BIFOSFONATOS**

- Tienen acción sobre el osteoclasto.
- Disminuyen la función resortiva del osteoclasto y programando hacia la apoptosis del osteoclasto y osteoblasto.
- Su absorción disminuye con los alimentos (dosis en ayunas).
- Bifosfonatos: Etidronato, alendronato, risedronato, zolendronato e ibandronato.
- El más conocido: Alendronato, a dosis de 10mg/día, 35 mg/semanal o 70mg/semanal por vía oral asociado a calcio.
- El risedronato se usa a 5 mg/día y 35 mg/semanal.
- El ibandronato por vía oral a 100-150 mg/mensual.
- Aumentan la densidad ósea en columna y cadera.
- Disminuye fracturas vertebrales y no vertebrales.
- Su efecto dura por años. Asociado a estrógenos, aumenta la masa ósea.
- Se consideran agentes exitosos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopausica, pérdida ósea inducida por uso de corticoides.
- Tratamiento en enfermedad ósea inducida por Ca.
- La administración de Zolendronato intermitente a intervalos de 1 año, produce cambio

### **RANELATO DE ESTRONCIO**

- Estudios han demostrado la reducción en el riesgo de fractura con una dosis diaria de 2 grs tomada por la noche con muy buena tolerancia.
- El ranelato de estroncio tiene doble mecanismo de acción antirresortivo y osteoformador y no tiene ninguna relación con los aminobifosfonatos.

### **ANTICITOQUINAS**

- El reciente descubrimiento de osteoprotegerin abrió nuevas perspectivas para el tratamiento de enfermedades del hueso caracterizadas por excesiva reabsorción sistémico o localizada.
- OPG es una proteína natural sintetizada por el osteoblasto pero expresada también por una amplia variedad de células de los tejidos.
- Inhibe fuertemente el osteoblasto en su formación y actividad por bloqueo de su efecto de RANKL, una proteína normalmente ligada a la membrana de diversas células del esqueleto y del tejido linfático.
- La habilidad de la OPG para bloquear la actividad RANKL es de crucial importancia en la homeostasis del tejido óseo.
- En un estudio preliminar de 52 mujeres post menopáusicas, una infusión única de 3mg/kg de OPG redujo los

niveles del marcador de reabsorción del N-telepéptido –creatinina en un 80% en 5 días.

- Este marcador permaneció disminuido en forma significativa por aproximadamente un mes. Las infusiones fueron bien toleradas, no mostraron cambios inmunológicos apreciables.

### **ESTATINAS**

- La atorvastatina (dosis 10 a 80 mg) puede indicarse en el tratamiento de dislipidemias.
- Se recomiendan uso de estatinas como terapia de primera línea para las mujeres con hiperlipidemia.
- Las estatinas pueden tener un efecto positivo en el hueso (antirresortivos y anabólicos).
- Inhiben la reductasa de Hydroxymetilglutaril Coenzima-A (HMG-CoA).
- Los bifosfonatos tienen efectos como drogas antiresortivas en la ruta de HMG-CoA.
- Pueden tener un efecto anabólico para el hueso aumentando la producción de la proteína morfogenética ósea-2 (BMP-2).
- La pravastatina hidrosoluble probablemente tiene efecto en el hueso, también la cerivastatina parece ser eficaz en el hueso que la lovastatina.

### **CALCITONINA**

- Su efecto en el hueso es opuesto a PTH, ya que disminuye la actividad osteoclastica y la reabsorción ósea.
- Ha demostrado efectividad en la osteoporosis asociada a hipopostrogenismo.
- Dosis variadas: 50 +o 100 UI/día por 5 días a la semana. 50 ó 100 UI/día por 3 v a la semana, 50UI/día, en días alternos por 2 semanas al mes, 100 UI/día, por 10 días consecutivos.
- En posmenopausia tardía, el mayor efecto se ha alcanzado con 200 UI/día vía intranasal.
- La administración nasal se recomienda en horario nocturno.
- La calcitonina de salmón aumenta la masa ósea vertebral y los hueso largos y disminuye la incidencia de las nuevas fracturas vertebrales.
- La calcitonina tiene un efecto positivo sobre la masa ósea vertebral de mujeres posmenopáusicas tempranas usando conjuntamente con estrógenos.
- Posee un potente efecto analgésico del dolor óseo ocasionado por osteoporosis, especialmente en las microfracturas vertebrales.

### **FLUORUROS**

- Fármaco que promueve la formación ósea.
- Los mejores resultados se obtienen con fluoruro de liberación lenta; 25 mg, dos veces al día.
- Aumenta la masa ósea vertebral en 4% anual, y la de cadera en 2%, disminuyendo la aparición de nuevas fracturas vertebrales.

- Su principal indicación es la osteoporosis de columna.
- Debe de estar asociado a dosis de calcio y vitamina D a dosis fisiológicas.

#### SERMs (RALOXIFENO) <sup>(5)</sup>

- Autorizado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas.
- Sin acción sobre la sintomatología vasomotora ni sobre el tejido urogenital.
- Existen estudios en desarrollo sobre su efecto sobre el sistema cardiovascular (Estudio RUTH) y en quimioprevención de cáncer de mama (Estudio STAR).
- En el estudio MORE en mujeres osteoporóticas, demostró reducción del riesgo cardiovascular en mujeres con factores de riesgo cardiovascular y prevención de cáncer de mama.

#### FITOESTRÓGENOS

- No son considerados medicamentos, por lo que no se les exige estudios de eficacia y seguridad.
- La mayoría de los estudios clínicos publicados no demuestra acción significativa sobre los síntomas vasomotores y sobre el hueso.
- Tampoco se encuentra suficientemente avalada su seguridad clínica.

#### REFERENCIAS

1. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. National Guideline Clearinghouse. Jan 2004.
2. Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms. Med Lett Drugs Ther. 2004;46:98-9.
3. BMC Womens Health 2008;8:22.
4. Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. BMC Womens Health 2008;8:22.
5. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002; 287(7): 847-57.

## 89. TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL: PROBLEMAS METABÓLICOS

*Dr. Ariel Iván Ruiz Parra*

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo para eventos cardiovasculares que incluyen obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia, estado proinflamatorio, estado protrombótico e hipertensión arterial. La prevalencia del SM aumenta a medida que aumenta la edad y el índice de masa corporal (IMC) tanto en hombres como en mujeres; siendo mayor la prevalencia en mexico-americanos <sup>(1)</sup>. La prevalencia varía de acuerdo con los criterios de diagnóstico; con los criterios ATP III la prevalencia general ajustada en Estados Unidos es del 24% en hombres y del 23% en mujeres,

alcanzando hasta un 60% en la postmenopausia (controlando para edad, IMC, ingresos y ejercicio) <sup>(2,3)</sup>. El riesgo relativo de morbilidad aumenta en el SM: eventos coronarios: 1.5-3; ACV: 2 y enfermedad cardiovascular asociada a diabetes: 4.9. En mujeres es aún mayor el RR de eventos coronarios y de ACV cuando se tiene SM <sup>(4)</sup>. De igual forma el RR de mortalidad es mayor en mujeres con SM.

En la postmenopausia aumenta la prevalencia del SM. Los factores involucrados en éste aumento de la prevalencia incluyen:

1. El efecto de la edad: a mayor edad mayor prevalencia del SM: entre los 40 y 49 años la prevalencia de SM es de aproximadamente un 10%, mientras que entre los 60 y los 69 años es de aproximadamente un 45% <sup>(5)</sup>. El aumento de peso con la edad ocurre principalmente en el abdomen <sup>(6,7)</sup> y se sabe que la adipocidad abdominal (visceral) se asocia con una disminución de la adiponectina (adipocitokina protectora) y un aumento de adipocinas y adipocitocinas proinflamatorias entre las cuales se encuentran resistina, TNF- $\alpha$ , IL-6, Leptina, omentina, angiotensina II, chemerin y vaspin. Este desbalance de citocinas conduce a inflamación crónica, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial y aumento de la resistencia a la insulina, que contribuyen al aumento de la morbimortalidad cardiovascular.
2. El estatus mismo de menopausia: El OR para síndrome metabólico es de 2.59 cuando han pasado menos de 5 años de la menopausia y aumenta a 4.03 cuando han pasado 10 a 14 años de la menopausia (considerando como OR = 1, la premenopausia) <sup>(5)</sup>. Aun cuando se ajusta para raza, estado marital, IMC basal y cambio del IMC, se observa un aumento del Odds de desarrollar SM a medida que pasan más años a partir de la fecha de la última menstruación <sup>(8)</sup>. En la postmenopausia ocurren diferencias en la actividad de lipoproteína lipasa tisular y además hay una disminución de la actividad física que conlleva a disminución de la masa corporal magra y aumento de la adipocidad central.
3. La privación estrogénica. La prevalencia del SM es mayor en mujeres que tienen salpingooforectomía bilateral antes de los 50 años de edad que en mujeres de la misma edad con ovarios íntactos, independientemente del criterio que se use para el diagnóstico (IDF vs. ATP III) <sup>(9)</sup>. En un modelo experimental en conejas nosotros hemos observado una tendencia a mayor peso, colesterol total y triglicéridos y menor HDL cuando se hace ooforectomía bilateral y una dieta rica en grasa en comparación con controles <sup>(10)</sup>. La privación estrogénica altera el metabolismo de los lípidos, contribuye a la obesidad central, reduce la sensibilidad a la insulina, disminuye la SHBG y se asocia con aumento del PAI-1 y del activador tisular del plasminógeno, así como alteraciones a nivel endotelial.



4. La androgenicidad. Los niveles de testosterona biodisponible y la SHBG son predictores independientes del SM después de ajustar para la edad y factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Un aumento de la testosterona biodisponible o una reducción de la SHBG aumentan el riesgo de SM en la postmenopausia <sup>(8)</sup>.
5. Se debe recordar que no hay una disminución abrupta de los andrógenos como ocurre con los estrógenos en la postmenopausia. Lo que ocurre es una disminución progresiva y lenta de nivel de andrógenos desde los 35 años de edad <sup>(11)</sup>. En consecuencia en la postmenopausia hay un aumento de la razón andrógenos/estrógenos. En la postmenopausia se observa una relación directa entre el nivel de testosterona y los niveles de proteína C reactiva y endotelina-1<sup>(12)</sup>. El aumento de la testosterona contribuye a aumento del tejido adiposo visceral el cual, además de citoquinas libera ácidos grasos libres que contribuyen a la resistencia a la insulina, aumento de triglicéridos, disminución de las HDL y disminución de la SHBG <sup>(13,14)</sup>.
6. Polimorfismo del receptor beta <sup>(3)</sup> adrenérgico. El polimorfismo Trp64Arg en el gen del receptor beta <sup>(3)</sup> adrenérgico se asocia con obesidad, resistencia a la insulina y DM-2 temprana. Sin embargo en un estudio que involucró a 284 mujeres postmenopáusicas seleccionadas aleatoriamente se observó solo un 13% de SM en mujeres con el polimorfismo <sup>(15)</sup>.
7. Inflamación y envejecimiento. El envejecimiento humano puede explicarse por una combinación de envejecimiento e inflamación caracterizada por ser de bajo grado, controlada, asintomática, crónica, sistémica y que aunque es benéfica tempranamente en la vida, es deletérea a edad avanzada <sup>(16)</sup>. Por otro lado, hay evidencia del papel central de la inflamación en la patogénesis de la diabetes mellitus, la obesidad y el SM resultantes de la sobrealimentación y la inactividad en las sociedades postindustriales <sup>(16,17)</sup>. El estado de obesidad se caracteriza por una inflamación sistémica de bajo grado, principalmente como resultado de aumento de los adipocitos y de la actividad de los macrófagos residentes y reclutados en la grasa <sup>(18)</sup>. La propia resistencia a la insulina puede verse como una estrategia de supervivencia ante el ayuno y la infección <sup>(19)</sup>. La resistencia a la insulina en el hígado, el músculo y el tejido adiposo permiten que se mantenga el flujo energético al cerebro y el sistema de defensa contribuyendo a la reparación tisular y a la destrucción de patógenos <sup>(19)</sup>.

En conclusión factores genéticos, medioambientales, de la edad, del estilo de vida y hormonales contribuyen a un aumento de peso visceral y a resistencia a la insulina que aumentan el riesgo de SM en la postmenopausia y guardan una estrecha relación con el proceso proinflamatorio.

## REFERENCIAS

1. Park, Y.-W. et al. Arch Intern Med 2003;163:427-436.
2. Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. NatClin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3(10):696-704.
3. Carr ML. The emergency of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6): 2404-2411.
4. McNeil AM, et al. Diabetes Care 2005; 28: 385-390.
5. Cho GH, Lee JH, Park HT, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. Menopause 2008; 15(3): 524-529.
6. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. Am J Clin Nutr 1992; 55:950-954. 23.
7. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. Metabolism 1991, 40:1323-1326.
8. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome. The Study of Women's Across the Nation. Arch Intern Med 2008; 168(14):1568-1575.
9. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). Gynecol Oncol. 2008;109(3):377-83.
10. Onatra W, Mendoza R, Lenis C, Forero C, Rodríguez A, Peña E, Laverde G, Gallego C, Esquinas PC, Zúñiga M, Ruiz A, Rios MT. Efecto de la dieta rica en grasa (1%) sobre el perfil lipídico en conejas ovariectomizadas. I parte. Rev Col Menopausia 2009;15(3):219-235.
11. Davison SL, Bell R, Donath S, Monatalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3847-53.
12. Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. Metabolism. 2008; 57(7):961-5.
13. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. Metabolism. 2008; 57(6):838-44.
14. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. Clin Res Cardiol 2006; 95(3):136-47.
15. Dunajska K, Lwow F, Milewicz A, Jedrzejuk D, Laczanski L, et al. Beta(3)-adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2008; 24(3):133-8.
16. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory?. BioScience Trends 2008;2(6):218-230.
17. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. Am J Clin Nutr 2006; 83:447S-455S.
18. Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, Barra G, Gravina AG, Romano M, De Palma R. Fat: a matter of disturbance for the immune system. World J Gastroenterol 2010;16(38):4762-4772.
19. Ricart W, Fernández-Real JM. La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana. Endocrinol Nutr 2010; 57(8):381-390.