

MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

ESTADO DEL ARTE A LA LUZ DE LA MEJOR EVIDENCIA DISPONIBLE

David Vásquez Awad *

- MD, Esp CCD FACOG. Miembro de Número, Academia Nacional de Medicina y Secretario de la misma.

DEFINICIONES

Definamos los términos más comunes usados en el tema que nos ocupa (1,2):

1. Menopausia

Última menstruación en la vida de la mujer, resultante de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Se reconoce después de 12 meses consecutivos de amenorrea.

2. Climaterio

Fase del envejecimiento de la mujer que señala la transición del estado reproductivo al estado no reproductivo.

3. Síndrome climatérico

Conjunto de síntomas y signos que anteceden y siguen a la menopausia, como consecuencia de la declinación o cese de la función ovárica.

4. Perimenopausia

Periodo inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas, clínicas que indican el inicio de la menopausia) y como mínimo el primer año siguiente a la menopausia.

5. Transición menopáusica

Periodo de tiempo previo al último periodo menstrual que va desde cuando empiezan los cambios endocrinos que se reflejan en las variaciones del ciclo menstrual y se extiende hasta la última menstruación.

6. Menopausia temprana

Menopausia que sucede entre los 40 y 45 años de edad. Afecta aproximadamente al 5% de las mujeres.

7. Menopausia precoz

Menopausia que sucede antes de los 40 años de edad. Afecta aproximadamente al 1% de las mujeres.

8. Insuficiencia ovárica prematura

Pérdida de la función ovárica permanente o transitoria que ocurre antes de los 40 años y lleva a amenorrea.

9. Menopausia inducida

Cese permanente de la menstruación luego de la ooforectomía bilateral (menopausia quirúrgica) o de la ablación iatrogénica de la función ovárica (por medicamentos –generalmente quimioterapia- o radiación pélvica).

10. Postmenopausia

Periodo que sigue a la menopausia; en esta fase aparecen los síntomas y complicaciones ocasionados por la falta de estrógenos, que se irán instaurando en forma lenta y progresiva con el transcurso de los años.

11. Post menopausia temprana

Etapas que abarca los cuatro años siguientes a la menopausia; ocurre una disminución acentuada de la función ovárica hormonal. Existe pérdida ósea acelerada, con persistencia de los síntomas menopaúsicos.

12. Post menopausia tardía

Se inicia al concluir los cuatro años después de la menopausia. Llega hasta el final de la vida. Hay un incremento de 10 a 20 veces los valores de FSH y de 3 veces LH, que adquieren al máximo nivel después de tres años de la menopausia, para luego presentar una disminución gradual.

La Terapia Hormonal Menopáusica (THM) puede ser:

- Terapia estrogénica (TE- mujeres histerectomizadas)
- TEP (mujeres con útero)

Para situarse cronológicamente en relación con el momento de la menopausia (última menstruación), se recomienda usar el STRAW, cuya última versión se ilustra en el cuadro 1:

CUADRO 1

	Menarche				FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥ 7 - day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥ 60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine										
FSH			Low	Variable	↑ Variable	↑ >25 IU/L**	↑ Variable	Stabilizes		
AMH			Low	Low	Low	Low	Low	Very Low		
Inhibin B								Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

FIG. 2. The Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 staging system for reproductive aging in women.

Harlow S, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause 19;4(2012):1-9

EPIDEMIOLOGIA

La población del planeta envejece. En la actualidad hay países que alcanzan promedios de expectativa de vida hasta de 87 años como es el caso de Japón. Sabido es que la mujer tiene una mayor expectativa de vida quizá, entre otras cosas, a la compensación biológica que da el hecho de que hay un mayor número de nacimientos de personas de sexo masculino.

La edad de la menopausia es diferente en las diversas zonas geográficas. En un estudio de cohortes europeas incluyendo varios países, la mediana global de la edad de la menopausia fue de 54,3 años, y en España 51,89 años. En Estados Unidos la mediana también es sobre los 50 años. En Latinoamérica, en cambio, un estudio de corte transversal involucrando a 15 países de la Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC) describe una mediana de edad de menopausia más temprana, 48,6 años, y un rango entre 43,8 y 53,0 años. Los determinantes detectados para la edad más temprana de la menopausia en Latinoamérica fueron: tener situación socioeconómica baja, menor nivel

educacional, provenir de los países más pobres y vivir en altura de más de 2000 metros sobre el nivel del mar. En oposición a esto, en aquellos países europeos en que la menopausia ocurre a edades más tardías, el determinante asociado es el buen status de salud y nutricional a lo largo de la vida con una alimentación rica en proteínas. En Asia, al igual que en Latinoamérica, un nivel socioeconómico más bajo se relaciona con una edad significativamente más temprana de la menopausia. En Estados Unidos y otros países el ser fumadora actual es también determinante de una edad de menopausia anticipada, relación no observada en Latinoamérica. (1-4). El último estudio epidemiológico en menopausia hecho en Colombia se realizó en Medellín en 2015 y mostró que la edad promedio de menopausia es de 50,8 años (5).

Síntomas de la menopausia

La ocurrencia de síntomas climatéricos es universal. En Europa, una encuesta transversal a 4200 mujeres postmenopáusicas en 7 países, incluyendo España, reveló que casi todas experimentaban síntomas climatéricos, pero el impacto de los síntomas fue significativamente más bajo en españolas y francesas (1-3). En Estados Unidos, el estudio SWAN que incluye mujeres de diversas etnias muestra diferencias en la expresión de síntomas según la etnia de origen: las mujeres de origen asiático tienen menor prevalencia de síntomas vasomotores (SVM) que las afro-americanas y que las hispánicas: 29 - 34%, 46,5%, y 49%, respectivamente (6). Asimismo, en mujeres latinoamericanas, REDLINC describe una alta prevalencia de SVM, 54,5%, y se relaciona con una calidad de vida más deteriorada (7). En Asia, en cambio, los síntomas relacionados a la menopausia no son aquéllos directamente dependientes de estrógenos, siendo predominantes los dolores musculares y articulares (1-3).

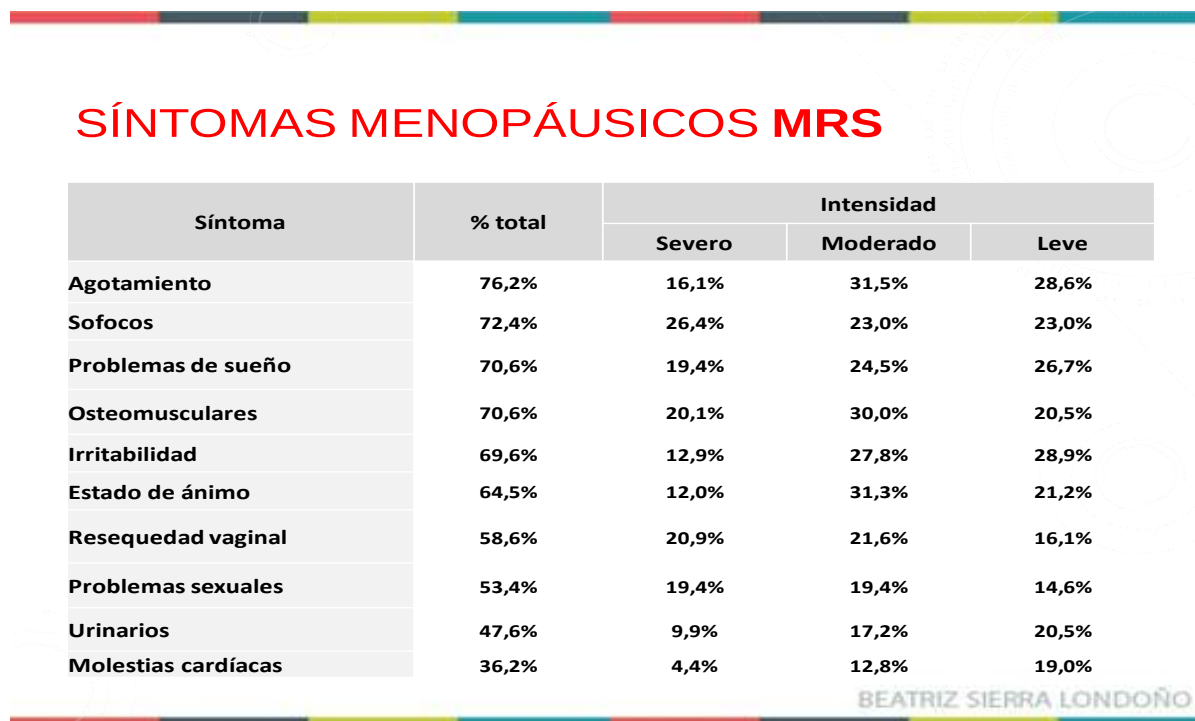
Por otro lado, la sintomatología por atrofia vulvovaginal (AVV) también es universal (1,2); sin embargo, sería mayormente importante en mujeres hispánicas y en afroamericanas y menor en mujeres asiáticas (1,2). La prevalencia de disfunción sexual en esta etapa es alta en mujeres sexualmente activas: 56,8 % en la mediana edad en Latinoamérica, y 55% en la postmenopausia en Estados Unidos, con una fuerte asociación a sequedad vaginal o AVV en ambas regiones: OR 3,86 (IC 95% 3,37-4,43) y 3,84 (IC 95% 2,99-4,94), respectivamente (1-3). Además, en Latinoamérica se describe un rango amplio en la prevalencia de disfunción sexual: desde 21 a 98,5% según la población estudiada, probablemente debido a factores socio-culturales (7).

Tanto la sequedad vaginal -que constituye el principal determinante de disfunción sexual en las mujeres sexualmente activas en la mediana edad- como la sintomatología vasomotora, han demostrado empobrecer la calidad de vida (1-3) y son de fácil resolución con ayuda médica. En la expresión de síntomas influye la

percepción individual, las expectativas y la actitud de la persona y de su entorno ante el envejecimiento y la menopausia, y esto conlleva diferencias en las exigencias de tratamiento de las mujeres y en el enfoque de apoyo de los tratantes. Las mujeres deben solicitar la atención que requieren para sus problemas relacionados al climaterio y los profesionales de la salud deben proponer soluciones.

En cuanto a datos de Colombia, el estudio de Medellín ya mencionado (5) mostró los principales síntomas relacionados con la menopausia, los cuales se anotan en el cuadro 2. Llama la atención que el principal síntoma es el agotamiento, seguido de los sofocos y los problemas de sueño.

CUADRO 2



SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS MRS

Síntoma	% total	Intensidad		
		Severo	Moderado	Leve
Agotamiento	76,2%	16,1%	31,5%	28,6%
Sofocos	72,4%	26,4%	23,0%	23,0%
Problemas de sueño	70,6%	19,4%	24,5%	26,7%
Osteomusculares	70,6%	20,1%	30,0%	20,5%
Irritabilidad	69,6%	12,9%	27,8%	28,9%
Estado de ánimo	64,5%	12,0%	31,3%	21,2%
Resequedad vaginal	58,6%	20,9%	21,6%	16,1%
Problemas sexuales	53,4%	19,4%	19,4%	14,6%
Urinarios	47,6%	9,9%	17,2%	20,5%
Molestias cardíacas	36,2%	4,4%	12,8%	19,0%

BEATRIZ SIERRA LONDOÑO

Está en aumento la proporción de mujeres en la mediana edad, y éstas desean mantenerse corporal y mentalmente saludables, funcionales y proactivas en los diversos aspectos de la vida: familiar, laboral, afectivo, sexual, intelectual, recreativo, etc. La menopausia es una oportunidad de intervención para que la

expectativa del aumento de la esperanza de vida sea en buena salud y con una buena calidad de vida.

IMPACTO

La menopausia es un estado fisiológico que trae una serie de cambios en la mujer en los aspectos físico y psíquico los cuales contribuyen a un serio deterioro de su calidad de vida y la predisponen a enfermedades crónicas y degenerativas, muchas de ellas asociadas al envejecimiento. Los principales son:

1. Sistema cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en la mujer en el mundo y en Colombia (1-4).

La enfermedad cardíaca coronaria es poco frecuente en mujeres premenopáusicas, particularmente en ausencia de otros factores de riesgo. Se reconoce el estado posmenopáusico como un factor de riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria.

Los estrógenos ofrecen protección a la mujer desde el punto de vista cardiovascular. En la postmenopausia, la disminución del efecto estrogénico en la mujer conlleva a Insulino-Resistencia, Obesidad Central y Dislipidemia (1,2). Las principales medidas de prevención primaria son dejar de fumar, perder peso, reducir la presión arterial, hacer ejercicio aeróbico regularmente y controlar hiperlipidemia y diabetes. Las estrategias de prevención primaria que son eficaces en los hombres, como el uso de aspirina y de estatinas, en las mujeres no proporcionan protección para la enfermedad coronaria, la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por todas las causas (8-10).

Vale la pena mencionar al tromboembolismo venoso (TEV) en razón de su importancia en caso de que se administre THM. El riesgo de TEV aumenta considerablemente con la edad. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de TEV incluyen la obesidad, el antecedente personal de trombosis (superficial o profunda) y la trombofilia genética (1,2).

2. Masa ósea

De cada 5 pacientes con osteoporosis, 4 son mujeres. La mujer pierde entre los 45 y 60 años el 50% de la masa ósea que va a perder en toda su vida. Esto implica que es en el período de transición cuando más énfasis se debe hacer en la

preservación de la masa ósea y en enfocarse en los factores de riesgo que la puedan situar en mayor probabilidad de aumentar esa inexorable pérdida con el consecuente aumento del riesgo de fractura, básicamente en muñeca, columna y cadera (1,2,10).

Durante la menopausia, la resorción ósea se incrementa en un 90% pero la formación ósea solo lo hace en un 45%. Estos cambios se asocian a salida de calcio del hueso hacia el torrente sanguíneo, con un aumento compensador de la excreción urinaria de calcio y supresión transitoria de la producción de paratohormona (PTH) para evitar hipercalcemia. Posteriormente, existe más bien un incremento de la producción de PTH de origen multifactorial: deficiencia de vitamina D, balance negativo de calcio asociado al hipoestrogenismo crónico y aumento de la absorción intestinal y renal de calcio (1,2).

La deficiencia estrogénica aumenta el activador receptor del factor Kappa β ligando (RANKL), lo cual promueve el reclutamiento y activación osteoclástica y reduce su apoptosis. El RANKL es expresado por los osteoblastos de la médula ósea y se une al RANK, receptor ubicado en los osteoclastos y sus precursores. Esta unión RANK/RANKL es inhibida por la osteoprotegerina (OPG), la cual es producida por los osteoblastos, bajo la estimulación estrogénica (1,2,11-13).

La mayor pérdida de masa ósea en la mujer postmenopáusica se ubica en las vértebras, pelvis y radio distal. En menor cuantía se desmineraliza el hueso cortical de los huesos largos. Luego de 8-10 años de postmenopausia, se enlentece la pérdida equiparándose a la relacionada con el avance de la edad (1,2,11).

Los cambios mencionados se asocian con un incremento en el riesgo de fractura de Colles, el cual aumenta rápidamente en mujeres después de la menopausia y se mantiene constante por 10-15 años posteriormente. La pérdida mayor es evidente en el hueso trabecular de las vértebras, pelvis y antebrazo. Las fracturas vertebrales aumentan lentamente después de los 50 años y su número crece exponencialmente a lo largo de la vida. Con los años, el espacio medular se incrementa, debido en gran parte a la resorción del endostio y la reducción de aposición del periostio, resultando en adelgazamiento de la cortical, incrementando el riesgo de fracturas de cadera. El 40% de las mujeres caucásicas presentarán una fractura vertebral, de cadera o de muñeca en los años subsiguientes a su menopausia (1,2,11).

Vale la pena resaltar que después de la menopausia aumenta la incidencia de malabsorción, intolerancia al gluten, anorexia nervosa, hipercalciuria idiopática, ingesta excesiva de alcohol o tabaco, excesiva ingesta de cafeína y de sodio, inactividad física y el uso concomitante de numerosas terapias (corticoesteroides,

inhibidores de bomba de protines, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, dosis excesivas de hormona tiroidea, anticonvulsivantes, anticoagulantes, etc.), todo lo cual juega un papel importante en el deterioro de la masa ósea y del aumento del riesgo de fractura de la mujer postmenopáusica (1,2,11).

3. Sistema genitourinario

La salud urogenital es un factor determinante para la calidad de vida de la mujer y para su función sexual. El estado de hipoestrogenismo que ocurre con la menopausia lleva a un deterioro de salud a este respecto, afectando a la mujer y también a su vida en pareja. A pesar de ello, existe una desconexión en las mujeres en cuanto a asociar estas molestias con la deficiencia estrogénica de la menopausia y con la cronicidad que implica (1,2). Existe, además, una desatención de los médicos y de otros profesionales de la salud en cuanto a los cambios y molestias que ocurren en el aspecto urogenital femenino; en general, éstos no asumen un rol proactivo para la detección y resolución de estos problemas (1,2).

Los cambios más importantes a nivel urogenital en la postmenopausia son (1,2,14,15):

- acortamiento y estrechamiento del tubo vaginal,
- disminución del flujo sanguíneo y palidez de la mucosa,
- disminución del grosor del músculo liso y aumento del colágeno en el estroma (↑ la relación tejido conectivo/músculo liso -CF/SM-),
- disminución de la lubricación, resultante en sequedad vaginal y vulnerabilidad al trauma,
- pérdida de los pliegues vaginales con la consecuente pérdida del glicógeno y cambio en el microbioma -recambio a bacterias patógenas-,
- mayor exposición del meato uretral en el introito vaginal, y proliferación del labio posterior de la uretra (carúncula uretral).
- adelgazamiento e involución de los labios menores y mayores, y una disminución progresiva del pelo púbico.

Una revisión hecha en Colombia habla de una incidencia de 58% de vagina seca y de 53% de "problemas sexuales" en una población de mujeres postmenopáusicas de Medellín (5).

4. Sistema nervioso y Síntomas vasomotores

Las hormonas esteroideas -que se producen principalmente en las glándulas adrenales, gónadas y placenta- están relacionadas con muchos procesos fisiológicos, desde el comportamiento sexual hasta la respuesta al stress. Debido a su carácter lipofílico, los esteroides producidos en la periferia pueden pasar libremente las membranas celulares, inclusive la barrera hemato-encefálica, y juegan un importante papel en el desarrollo, maduración y diferenciación del sistema nervioso central y periférico (1,2).

Se sabe del papel benéfico de las hormonas esteroideas sobre la protección del cerebro. Los estrógenos actúan de varias formas para proteger el cerebro en patologías de origen agudo o crónico; estos mecanismos pueden ser mediados por receptores clásicos, receptores no comunes o por mecanismos alternos. por medio de la disminución de la reactividad de la microglia disminuyendo la secreción de citoquinas proinflamatorias (1,2,15). Los estrógenos también regulan los niveles de glucosa, el metabolismo oxidativo, la función mitocondrial y promueven la producción de ATP.

Existe un efecto compensatorio adaptativo importante sobre la función neuronal durante el climaterio debido a la depleción de hormonas ováricas; lo que llama la atención es que estos cambios sean moderados y no severos y que sean tan variables de una mujer a otra. Una de las razones probables para que estos cambios tengan esa variedad de presentación es que la activación de los receptores puede estar dada por otros factores, por ejemplo la dopamina, que puede activar los receptores de progesterona y el IGF-I que puede activar el receptor de estrógenos alfa (1,2,15).

El climaterio se asocia con un incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular. Los estrógenos y la progesterona tienen un efecto regulador importante sobre la vasculatura cerebral y por ende sobre la microglia, astrocitos, células endoteliales etc.; durante la menopausia, la disminución de los mismos contribuye al aumento de las alteraciones vasculares cerebrales y enfermedades neurodegenerativas (1,2,15).

Uno de los síntomas más complejos de abordar en el estudio y manejo de la mujer en climaterio son las alteraciones afectivas. Los factores que influyen sobre el aspecto emocional de las personas son múltiples y sería un error encasillar a la disminución de las hormonas como la única causa de los cambios a nivel emocional en esta etapa de la vida (1,2).

Los estrógenos tienen influencia sobre el temperamento ejerciendo efecto, entre otros, sobre el sistema serotoninérgico; producen una regulación positiva de los receptores de serotonina 5-HT₁, una regulación negativa de los receptores 5-HT-

2 y, sobre la actividad de la monoamino oxidasa y se comportan como agonistas de serotonina; de igual forma, también tienen efecto sobre otros sistemas como el noradrenérgico y el dopaminérgico (16). Estos efectos de los estrógenos explican algunos de los síntomas asociados al climaterio como son trastornos afectivos, depresión y ansiedad, los cuales son más marcados en el periodo premenopáusico y posterior a una menopausia quirúrgica. La menopausia es, entonces, un factor de riesgo para presentar trastornos psíquicos menores; sin embargo, no se puede decir que es la única causa ni que en el climaterio aumenta de forma significativa el número de episodios depresivos mayores, excepto en mujeres con predisposición o con historia previa de los mismos (1,2,16).

Uno de los síntomas característicos de la menopausia son las oleadas de calor. Se presentan casi en un 75% de las pacientes y se describen usualmente como sensaciones episódicas de calor, sudoración intensa y enrojecimiento; estas afectan principalmente la cara y el tórax, la duración es variable entre 3 a 10 minutos y la frecuencia cambia en relación con diferentes momentos del día y es variable entre diferentes pacientes (1,2). Un estudio hecho en Colombia en población de la ciudad de Medellín reportó una incidencia de 72% de sofocos en población postmenopáusica (5). La mayoría presenta los síntomas vasomotores en etapas iniciales del climaterio y estos duran en promedio entre 1 y 2 años; un 15% de las mujeres va a presentar oleadas de calor por un tiempo mucho más largo (1,2). Dentro de las probables causas se han planteado:

- a. Disminución del nivel de estrógenos
- b. Elevación FSH
- c. Elevación de los niveles de norepinefrina
- d. *Up regulation* del número de receptores de serotonina.

Dentro de los factores de riesgo para presentar síntomas vasomotores están (1,2):

1. Raza: Son más comunes en el grupo de mujeres afroamericanas y menos frecuentes en mujeres asiáticas.
2. Obesidad.
3. Cigarrillo.
4. Ansiedad, depresión, stress.
5. Nivel socioeconómico bajo.

Es claro el mensaje en cuanto a que la presencia de síntomas vasomotores puede alterar de gran manera la calidad de vida de la mujer, y el equipo de salud está en

la obligación de atender y tratar esos síntomas, así como de no minimizarlos ni trivializarlos.

Estudios recientes sobre procesos neurodegenerativos cuyo factor denominador común es una reacción inflamatoria crónica con activación de la microglia, inflamación y destrucción neuronal han llamado la atención sobre el papel protector de los estrógenos; los estudios más relevantes se han hecho en Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la evidencia es aún insuficiente y contradictoria para asegurar que la depleción de hormonas ováricas pueda jugar un papel preponderante en la génesis de estas enfermedades o que la TRH pueda tener papel en su tratamiento (1,2).

5. Sexualidad

La sexualidad hace referencia a (1):

1. La respuesta sexual, las estructuras biológicas del sexo, su base fisiológica, hormonal y neurológica.
2. Las estructuras culturales de la sexualidad - el género - la formación y desarrollo del deseo sexual, la excitación, el placer y las fantasías.
3. Las experiencias personales y las manifestaciones sexuales

Las hormonas y los neurotransmisores determinan en gran medida el deseo sexual. Las hormonas sexuales influyen en la excitación y aunque no son las únicas responsables de la activación del deseo, sí controlan el grado de excitabilidad (1,2). Son varias las hormonas que intervienen en la respuesta sexual femenina, aunque las que tienen un papel más importante son dos clases de esteroides gonadales, los estrógenos y los andrógenos, a los que se les denomina hormonas sexuales (1,3).

La menopausia tiene gran relevancia fisiológica y psicológica. Para algunas mujeres significa el final de la juventud y la feminidad, y para otras supone una liberación de embarazos y descubrimiento de una nueva energía vital. No obstante, para la mayoría de las mujeres no es un periodo de crisis y en realidad experimentan pocas dificultades aunque, el mayor interés científico por este tema ayuda a superar mitos y disipar malos entendidos y estereotipos negativos, que se siguen produciendo en este campo, así como a ayudar a aquellas pacientes que consultan por síntomas sexuales (1). La experiencia que cada mujer tiene de la menopausia es diferente, resultado de la química de su propio cuerpo, su personalidad, y sus antecedentes socioeconómicos.

No obstante, la menopausia y todo el proceso de transición representan un factor de riesgo significativo para la aparición o la acentuación de problemas relacionados con la sexualidad. Durante este periodo de transición y en la postmenopausia se presentan limitaciones en el funcionamiento sexual, donde se destacan síntomas que las pacientes describen como disminución del deseo, sequedad vaginal, dificultad para alcanzar el orgasmo y/ o molestias y dolor en el coito (1). Un estudio hecho en Colombia en población de la ciudad de Medellín reportó una incidencia de 53% de "problemas sexuales" en población postmenopáusica (5).

La menopausia como etapa vital no está relacionada directamente con disfunciones sexuales, pero la atrofia urogenital sí está asociada con la sequedad vulvovaginal, la dispareunia secundaria y las disfunciones sexuales, así también como la depresión, la ansiedad, y los tratamientos farmacológicos con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), muy usados en la actualidad y, además, aceptados para tratar los síntomas vasomotores de la menopausia (1). También es relevante anotar que la pérdida de la autoestima causada por el paso del tiempo sobre la piel y los tejidos conlleva una falta de seguridad en la mujer, máxime cuando los medios masivos de comunicación rinden culto exagerado a la belleza física y promueven, erróneamente, la idea de que la sexualidad está asociada íntima y casi ineludiblemente con la belleza y la juventud (1).

Otras patologías médicas como cáncer, diabetes, hipertensión, incontinencia urinaria, patología renal, trastornos emocionales, y sus correspondientes tratamientos médicos o quirúrgicos pueden contribuir a la aparición de alteraciones sexuales.

Se debe dar la oportunidad a la paciente para que se exprese sus preocupaciones en el aspecto sexual. El médico debe incluir preguntas concretas de la historia sexual, sobre todo en los ciclos vitales de la paciente.

6. Piel y faneras

La piel constituye el mayor órgano no reproductivo de la mujer en el cual presumiblemente los estrógenos tienen mayor efecto (1). La deficiencia estrogénica postmenopáusica tiene una clara influencia sobre la piel. Se ha descrito una curva del contenido de colágeno de la piel de la mujer que se asemeja a la curva evolutiva de la densidad mineral ósea lo cual sugiere que sugiere una aceleración en la pérdida durante el climaterio (1,17). Se ha demostrado que dicha aceleración no ocurre si una mujer usa TRH, y esto sugiere la posibilidad de mantener una mejor condición de la piel mediante la prolongación del tiempo de vida de exposición estrogénica (1,17). También hay evidencia de

aumento en el espesor de la epidermis después de sólo tres meses de uso de TRH en mujeres postmenopáusicas (1-4). Existe un menor grado de hidratación de la piel en las mujeres sin uso de terapia estrógena, y hay una mejoría significativa con su uso (1-4). Por otra parte, se ha informado que la privación de estrógenos acelera la reducción del contenido de glicosaminoglicanos, que también contribuyen a la deshidratación y parecen participar en la aparición y progresión de las arrugas (1,17).

7. Trastornos emocionales y del sueño

La comorbilidad psiquiátrica es mayor en mujeres siendo ellas más propensas a presentar un cuadro mixto de ansiedad y depresión y mayor abuso de alcohol y drogas asociado al cuadro depresivo (1,18). También las mujeres, en relación con los hombres, tienen mayor incidencia de trastornos tiroideos, fibromialgia y migraña. Igualmente, sufren más de depresión atípica con retardo psicomotor, incremento del apetito y ganancia de peso, así como muchos síntomas somáticos, rumiaciones, depresión ansiosa y sentimientos de inutilidad y culpa (1,3,4). Además de esto, los trastornos del afecto que tienden a cronificarse o que son incapacitantes tienen en la mujer un particular riesgo de recurrencia, especialmente en quienes presentan el primer episodio en la juventud (1,18).

Hay evidencia de aumento de síntomas psicológicos o afectivos en la perimenopausia, los cuales incluyen ansiedad, llanto, irritabilidad, afecto depresivo, labilidad afectiva, pobre concentración, deterioro de la memoria, sueño interrumpido, baja motivación y disminución de la energía (1,18). Los síntomas emocionales asociados al hipoestrogenismo contemplan un espectro muy amplio, entre los cuales se encuentran: tristeza, irritabilidad, agresividad, mal humor, sentimientos negativos, desespero, cansancio fácil, labilidad, disminución en la memoria, disminución en la energía, aburrimiento, insomnio, miedo, ansiedad y disminución en la concentración(6). En general, son transitorios y tienden a estar asociados con rasgos de personalidad y la experiencia del envejecimiento (1,18).

La sudoración nocturna produce alteraciones del sueño en aproximadamente un tercio de las mujeres en la perimenopausia (1,2,18). Otras causas comunes de insomnio incluyen depresión y trastornos de ansiedad, efectos adversos de medicaciones (broncodilatadores, medicamentos antihipertensivos, entre otros), el uso de alcohol, cafeína, nicotina y psicotrópicos; así como un gran número de condiciones médicas (1,18). Un estudio hecho en Colombia en población de la ciudad de Medellín reportó una incidencia de 70% de trastornos del sueño en población postmenopáusica (5).

La menopausia se ha relacionado con otros síntomas diversos que abarcan prácticamente todos los sistemas. Sin embargo, la evidencia es poco concluyente, la causalidad no se ha demostrado, y la diversidad es tan grande que no pueden relacionarse claramente con la menopausia como tal.

MANEJO

1. Introducción

A quién debemos tratar? Esa es una pregunta de pacientes, de médicos y de sociedades científicas encargadas de velar por la salud de la mujer madura, Sobre decir que los tratamientos preventivos, es decir, aquellos que promueven estilos de vida saludables, están incluidos en todas las mujeres y no sólo en las sintomáticas y está fuera de toda discusión que en la promoción de estos estilos de vida saludables cualquier énfasis que se haga es poco y en cada consulta, desde la que realiza la enferma en atención primaria hasta la que realiza el especialista en menopausia en las clínicas especializadas deben trabajarse con especial ahínco y darles la importancia que merecen.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, a continuación se analizarán brevemente las distintas opciones con sus pros y sus contras. En este momento es bueno dejar en claro que ninguna mujer que consulte por síntomas propios de la menopausia debe salir de consulta con las manos vacías. Con la multitud de herramientas terapéuticas con que se cuenta hoy, habrá siempre alguna que se ajuste a la mujer que consulta, por supuesto teniendo siempre en mente el riesgo y el beneficio de cada terapia y haciendo partícipe a la mujer de la decisión que finalmente se tome.

Resulta lógico pensar que, ante la depleción de los niveles de estrógenos causados por la falla ovárica propia de la menopausia, la terapia lógica sería suministrar estrógenos. Y así es. La terapia hormonal menopáusica (THM) ha sido y continúa siendo no solamente la más lógica sino la más eficaz y costo-efectiva. Desde la década de los 40, cuando salieron al mercado los estrógenos como herramienta terapéutica para la menopausia se generó un beneficio inmenso para la salud femenina en la mujer madura. Pero, no cabe duda de que el uso de los estrógenos se generalizó de tal forma que convirtió a la THM en una herramienta que se empezó a manejar de una manera trivial, inadecuada y, por último, irresponsable. La formulación de la THM se convirtió casi que en una fotocopia, se perdió la esencia del acto médico, se abandonó la práctica de la adecuada historia clínica, el examen físico y ginecológico completo, la solicitud de exámenes

paraclínicos y el análisis individual de cada caso y se masificó de tal forma la THM ante la mirada complaciente de la industria farmacéutica, la displicencia del cuerpo médico, la ligereza de las sociedades científicas y la ignorancia de las mujeres mayores. Fue así como en los albores del nuevo milenio (julio del 2002), salió publicado el estudio Women's Health Initiative (WHI)(19) el cual a pesar de los múltiples cuestionamientos y análisis de que ha sido objeto (uno de los cuales en forma brillante se expone en esta obra) cumplió la tarea de comportarse como un "alto en el camino" y obligó a todos los actores de la formulación de la THM a recapacitar, reflexionar y reconsiderar cómo se estaba manejando la THM. Escapa a este texto ya que será analizado con detalle en posteriores capítulos hacer un análisis del WHI. En la actualidad y después de que el péndulo osciló hacia un nocivo y masivo abandono de la THM, estamos volviendo al punto medio que nunca ha debido ser abandonado y se está formulando la THM a la mujer que la necesita en razón de su cuadro clínico y que, por supuesto, no tiene contraindicación. Importante resulta dejar en claro que el uso de estrógenos en una mujer con útero y sin útero es totalmente diferente. Es aceptado que en la mujer histerectomizada, al usar sólo el estrógeno, el riesgo cardiovascular y de la mama es mucho menor que cuando se acompaña el estrógeno con una progestina como sucede en la mujer que conserva su útero. Esto implica, para decirlo de manera sencilla, que la mujer que requiere THM se clasifica entre la que tiene y no tiene útero.

Por otra parte, existen múltiples presentaciones de estrógenos, diferentes vías de administración y distintas dosis y lo mismo podría decirse de las progestinas. También es aceptado que el objetivo es usar la menor dosis posible para obtener el beneficio deseado.

Debe tratarse con THM a la mujer cuyos síntomas climatéricos afectan su calidad de vida y que, por supuesto, no tengan contraindicación al uso de la THM. En caso de que los síntomas sean básicamente del tracto genital por efectos del hipostrogenismo, la vía local será la indicada. En mujeres de alto riesgo cardiovascular (obesas, diabéticas, hipertensas y fumadoras entre otras) la vía transdérmica (parche) o la vía percutánea (gel) debería ser la elegida. Así mismo, en caso de que la mujer conserve su útero debería elegirse una progestina que sea norelgestromida o la progesterona natural micronizada ya que el riesgo en mama y cardiovascular es menor. Resulta importante anotar que, como sucede con frecuencia en Medicina, el síntoma más molesto no necesariamente es el que más impacto tiene en la salud general. Se debe hacer especial énfasis en el papel que el profesional tiene en no ser el médico de los genitales de las mujeres sino el médico de las mujeres. Esto implica pensar en el riesgo cardiovascular, de pérdida de masa ósea, de enfermedades malignas, de deterioro sexual y emocional, de compromiso de piel y faneras, sólo por mencionar algunos y establecer medidas

preventivas y terapéuticas ya que al profesional corresponde ser quien debe preservar la salud femenina entendida esta como un concepto holístico e integral.

2. Terapia de remplazo hormonal (THM)

PRINCIPIOS RECTORES DE LA THM (6)

- La THM sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores (SVM) y la atrofia urogenital.
- Otras molestias vinculadas a la menopausia, tales como dolores articulares y musculares, variaciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño y disfunción sexual (incluyendo la disminución de la libido) pueden mejorar con la THM.
- La calidad de vida y la función sexual también pueden mejorar con la THM.
- La administración de THM de manera individualizada (incluyendo preparaciones androgénicas cuando fuese apropiado) puede mejorar la sexualidad y la calidad de vida en general.
- La opción de usar THM debe ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre el estilo de vida y la dieta, el ejercicio, cese del tabaquismo, y consumo de cantidades seguras de alcohol para mantener la salud de la mujer durante la peri- y postmenopausia.
- La THM debe ser individualizada y confeccionada de acuerdo a los síntomas y a las necesidades de prevención, los antecedentes personales y familiares, el resultado de los estudios pertinentes, y las preferencias y las expectativas de la mujer.
- Los riesgos y beneficios de la THM difieren para las mujeres durante la transición menopáusica en comparación con aquellas de mayor edad.
- La THM incluye una amplia gama de productos hormonales y vías de administración, con diferentes riesgos y beneficios potenciales. Por lo tanto, el término '*efecto de clase*' es confuso e inapropiado. Sin embargo, la información es limitada en relación con las diferencias de riesgos y beneficios entre los diferentes productos.
- Las mujeres que presentan la menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad, y particularmente antes de los 40 años, tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, y pueden tener mayor riesgo de alteraciones afectivas y demencia. La THM puede reducir los síntomas y preservar la densidad mineral ósea, y se aconseja su uso al menos hasta la edad promedio de la menopausia.
- El asesoramiento debe incluir información sobre los beneficios y los riesgos de la THM en términos claros y comprensibles; por ejemplo, con números absolutos en vez de, o además de, los cambios porcentuales en comparación al basal

expresados como riesgos relativos (RR). Así, la mujer y el médico pueden tomar decisiones bien informadas sobre la THM. La información escrita sobre los riesgos y beneficios puede ser útil como ayuda en la toma de decisiones.

□ La THM no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso; por ejemplo, síntomas significativos o efectos físicos de la deficiencia estrogénica.

□ Las mujeres que reciben THM deben tener al menos una consulta anual que incluya la exploración clínica, actualización de los antecedentes médicos familiares, las pruebas pertinentes

de laboratorio e imagenológicos, discutir sobre el estilo de vida y sobre las estrategias para la prevención de las enfermedades crónicas. Actualmente no hay indicación para aumentar la frecuencia del cribado mamográfico o citológico cervical.

□ No existen motivos para poner limitaciones obligatorias sobre la duración de la THM. Los datos del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y otros estudios apoyan el uso seguro al menos durante 5 años en mujeres saludables que inician el tratamiento antes de los 60 años.

□ La continuación o no con el tratamiento debe decidirse a discreción de la paciente bien informada y el profesional de salud, dependiendo de los motivos específicos y de la estimación objetiva de los beneficios y riesgos individuales en curso.

□ La dosificación debería basarse en la menor dosis efectiva.

□ Las dosis bajas de THM, en comparación con las habituales, pueden reducir los síntomas y mantener la calidad de vida de muchas mujeres. Sin embargo, se necesitan datos a largo plazo referente a las dosis menores en relación con los riesgos de fracturas o de cáncer y de la repercusión cardiovascular.

La Terapia de Reemplazo Hormonal (THM) que incluye la Terapia de Estrógenos y Progestágenos (TEP), y la Terapia de Estrógenos (TE) es la base fundamental del tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) y otros trastornos relacionados con la menopausia y el climaterio. El estrógeno es el compuesto que ejerce el efecto clínico buscado.

Los estrógenos se clasifican así (1):

- Naturales

- 17beta estradiol y sus ésteres

- Estrona y sus ésteres

- Estriol y sus ésteres

- Equinos
- Artificiales o sintéticos

Esteroides (Ethinilestradiol, Mestranol, Quinestrol, Mexestrol)

No Esteroides (DES, Hexestrol, TACE, Dinestrol, Clomifeno)

a. Estrógenos

- Estradiol

Es una de las formas más comunes de administrar estrógenos por vía oral en la THM. Los niveles plasmáticos máximos de 17-beta estradiol se alcanzan a las 1-3 horas post administración de 2 mg de valerato de estradiol llegando a los niveles previos al tratamiento entre 6 a 24 horas post administración (1). Al administrarse vía oral, el estradiol tiene efectos sobre el hígado, estimulando varias proteínas séricas. Por vías parenterales se obvia el primer paso hepático y se obtienen altos niveles de estradiol (1). Es rápidamente absorbido por la mucosa vaginal y también tras la administración transdérmica, percutánea y en implantes (1). El estradiol por la piel se absorbe y es almacenado en el estrato córneo difundiendo continuamente hasta la circulación dependiendo del gradiente de concentración. Cuando se administra en forma de parche, los niveles se mantienen durante 3 a 5 días y el vehículo alcohólico facilita que penetre a través de la piel; el área de contacto es pequeña y la difusión constante. Los niveles de estradiol alcanzan 50-80 pg/ml (1).

- Estrógenos Equinos Conjugados (EEC)

Los EEC han sido tradicionalmente usados en Estados Unidos como THM desde hace varias décadas e inclusive fueron los utilizados en el estudio WHI (19). Esta mezcla de estrógenos conjugados procedente de la orina de las yeguas preñadas contiene diferentes sulfatos de estrona y estradiol, así mismo ciertos estrógenos sulfatados equinos específicos. Son muy efectivos en el tratamiento de los síntomas climatéricos por vía oral en forma de sales de sodio. Contienen sulfato de estrona 50%, sulfato de equilina 25%, sulfato de hidroequilina 15% y algunos otros sulfatos estrogénicos (1,2). Los componentes más importantes y que ejercen sus efectos son el sulfato de estrona y el sulfato de equilina (1,2).

- Estrógenos sintéticos

Incluyen el Etinil estradiol (EE), su derivado C3 metilado (mestranol), su éter ciclofenil (quinestrol) y su derivado (estilbeno) (1). El más utilizado es el EE el cual es el componente estrogénico de la mayoría de anticonceptivos orales combinados que existen en el mercado. En razón de su origen natural, en THM se usan básicamente los EEC y el estradiol.

b. Progestágenos

Como ya se mencionó, a raíz del WHI (19), y en razón de que el brazo de solo estrógenos exhibió menor riesgo en mama y sistema cardiovascular que el brazo de estrógenos-progestinas, se postuló –con valedera lógica– que el componente progestacional era el responsable de los resultados adversos. Importante anotar que, en todas las pacientes, los estrógenos usados en el WHI fueron los EEC, y el progestágeno fue la medroxiprogesterona.

La razón para usarlos en TRH es que los progestágenos evitan la hiperplasia endometrial que podrían inducir los estrógenos al no ser contrarrestados en el endometrio. Sin embargo, estos progestágenos actúan sobre todos los receptores de la progesterona (y sobre otros receptores), teniendo por lo tanto efectos sobre toda la economía corporal, según actúen como agonistas o antagonistas de esos otros receptores, lo cual genera consecuencias clínicas que son muy importantes al escoger una THM. Se sabe que la progesterona tiene acción sobre receptores de progesterona, de estrógenos, de andrógenos y de glucocorticoide (1). Los progestágenos incluyen tanto a la progesterona natural como sintética. En caso de hablar de progestágenos sintéticos, se prefiere el término progestinas.

Los progestágenos usados en THM que están disponibles en Colombia son:

Los progestágenos usados en TRH que están disponibles en Colombia son:

1. Progesterona natural micronizada
2. Derivados de la progesterona: didrogestrona, medroxiprogesterona, nomegestrol
3. Derivados de la testosterona: dienogest
4. Derivados de la espironolactona: drospirenona

Progesterona natural micronizada

- Progesterona natural micronizada

Tiene la particularidad de que es la única progesterona natural del mercado y, por ello, su uso es muy común en Infertilidad y en Obstetricia, principalmente en el manejo del parto pretérmino. En THM es usada combinada con estrógeno, éste último administrado ya sea por vía oral o por vía transdérmica (parches) o percutánea (gel). Contrario a otros progestágenos, en el estudio EPIC-E3N (20) no mostró efecto adverso sobre la mama. Así mismo, en THM combinada y en asociación con estradiol transdérmico, la progesterona natural micronizada, comparada con progestinas nor-pregnanos, no mostró aumento en la incidencia de enfermedad trombótica venosa (21).

- Didrogesterona

También denominada 6 –didroretroprogesterona pues es químicamente una imagen en espejo de la progesterona. Las propiedades farmacológicas de la didrogesterona están muy próximas a la progesterona y puede usarse con seguridad en Obstetricia. El estudio EPIC-E3N (20) no mostró efecto adverso sobre la mama. En Colombia existe en presentación de tabletas de 10 mg y es usada en Obstetricia con las mismas indicaciones de la progesterona natural micronizada. En THM está disponible como terapia continua (mujeres que no desean menstruar) en tabletas que contienen 1 mg de hemidrato de estradiol + 5 mg de didrogesterona y en terapia cíclica (mujeres que desean menstruar), así: 14 tabletas con 2mg de estradiol y 14 tabletas con 2 mg de estradiol + 10 mg de didrogesterona.

- Medroxiprogesterona

Ampliamente usada en TRH especialmente en Estados Unidos donde, combinada con estrógenos equinos conjugados, ha sido la progestina más usada. Fue el componente progestacional de las usuarias de THM en el WHI (1) y, por ello, su uso ha disminuido drásticamente desde 2002. En Colombia aún se usa de manera amplia porque es la única progestina que está en el Plan Obligatorio de Salud (POS).

- Nomegestrol

Exhibe una alta potencia progestacional con un efecto antiandrogénico parcial que es 20 veces más bajo que la ciproterona (1). Combinado con etinilestradiol y con

estradiol, se ha usado ampliamente como anticonceptivo y, en combinación con estradiol, como THM.

En combinación con estradiol, 3.75 mg de nomegestrol (dosis disponible en Colombia) mostraron efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos y las lipoproteínas incluyendo reducciones significativas en colesterol LDL y lipoproteína A sin mostrar cambios en otros factores metabólicos o de coagulación como antitrombina 3, fibrinógeno, plasminógeno, fragmento de protrombina 1+2, proteína C y proteína libre S y total (2,22-25).

El efecto de nomegestrol en la mama es, tal vez, su atractivo más importante en TRH, como quiera que ha mostrado que induce apoptosis de las células epiteliales normales en humanos *in vitro* y en mujeres quienes aplicaron en sus mamas acetato de nomegestrol en gel; esta respuesta apoptótica fue específica a células mamarias normales y no fue observada *in vitro* en células mamarias T47D (1,2,22-25)). La combinación hemihidrato de estradiol 1,75 mg + acetato de nomegestrol 3,75 mg está disponible en Colombia como TRH, y existe la opción -también disponible en Colombia- como terapia cíclica; en este último caso, las primeras 14 tabletas son de solo estrógeno (hemidrato de estradiol) y la dosis de nomegestrol en las últimas 14 tabletas es de 5 mg.

- Dienogest

Estructuralmente es un derivado de la testosterona relacionado con la noretindrona pero actúa como antiandrógeno, teniendo un 40% de la potencia antiandrogénica de la ciproterona (1,2,22-25). A dosis de 2 mg, se ha usado en combinación con etinilestradiol como píldora anticonceptiva y sin combinación como tratamiento médico de la endometriosis y además, combinada con estradiol, se usa en THM con una excelente tasa de amenorrea y de protección endometrial (1,2,22-24,26).

Dienogest posee una alta selectividad por el receptor de progesterona y carece de acción sobre otros receptores, esto implica que no tiene actividad estrogénica, androgénica, glucocorticoide ni mineralocorticoide (1,2,22-24,26-28). En THM, el perfil de seguridad general y cardiovascular del dienogest muestra importantes bondades como quiera que no interfiere con el estímulo en la producción de óxido nítrico inducido por los estrógenos en las células endoteliales, no tiene potencial aterogénico, no promueve la expresión de moléculas de adhesión, no genera efectos adversos sobre el sistema de coagulación ni tampoco sobre el metabolismo lipídico o de los carbohidratos (1,2,22-24,26-28). El dienogest en THM muestra un leve incremento en los triglicéridos (4%), una reducción del colesterol total (6-10%) y una reducción en el colesterol LDL (11-17%). El incremento en HDL es del 18% en contraste con otras progestinas que no muestran esta

característica, que es de gran importancia en la mujer mayor ya que es conocido el riesgo alto que conlleva en salud cardiovascular en este grupo de pacientes un HDL bajo (1,2,22-24,26-28).

Hay evidencia de que la THM con dienogest puede tener una influencia positiva sobre aspectos fundamentales del procesamiento de la información a nivel del sistema nervioso central y sobre la función cognitiva (1,2,29).

Las características anteriormente mencionadas del dienogest hacen de esta progestina una opción altamente atractiva en THM, más aun teniendo en cuenta que la enfermedad cardiovascular es, de lejos, la primera causa de mortalidad en la mujer mayor y la THM no solamente puede carecer de efectos adversos en este sentido sino proveer protección. En Colombia, la combinación de 2 mg de valerato de estradiol + 2 mg de Dienogest está disponible como THM.

- Drospirenona

Es esencialmente una progestina antimineralocorticoide. La afinidad de la drospirenona por el receptor mineralocorticoide es cerca de 5 veces la afinidad de la misma aldosterona. Además, tiene acción antiandrogénica que es alrededor del 30% de la ciproterona, la progestina con más potencia antiandrogénica (1,2,22-24).

La drospirenona ha sido usada ampliamente como anticonceptivo es combinación con el etinilestradiol y, en razón de su actividad antimineralocorticoide se ha asociado con discreta pérdida de peso corporal en esta indicación.

En THM se ha usado a dosis de 2 mg en combinación con 1 mg de estradiol con probada eficacia en el control de los síntomas vasomotores, protección endometrial y tasa de amenorrea superiores al 80% (2,22-24). Incluso, existe evidencia de que puede reducir los requerimientos de antihipertensivo en mujeres hipertensas (30). No sobra anotar que, en anticoncepción, la drospirenona ha evidenciado aumento de fenómenos tromboembólicos al relacionarla con progestinas de segunda generación como levonorgestrel.

3. Serms y concepto TSEC

Los SERMs (Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos) son unas moléculas que actúan como agonistas o como antagonistas del receptor del estrógeno dependiendo del tejido en que actúa. Esta acción se ejerce difundiendo sobre los receptores blanco de las células, ligándose al receptor estrogénico alfa o beta (ER alfa – ER beta, respectivamente)(1). Obviamente, el

SERM ideal sería el que ejerciera todos los efectos benéficos de los estrógenos en cuanto y antagonizara todos los efectos deletéreos de los estrógenos, y esta acción se ejerciera sobre los diferentes tejidos expuestos e interesados, v.g. mama, útero, sistema cardiovascular, vagina, hueso, cerebro, etc. Desafortunadamente, el SERM ideal no existe pero hay muchas utilidades clínicas en los existentes en el mercado.

A raíz de la publicación y, más aún, del impacto que sobre el cuerpo médico y el público en general, generaron estudios diversos, especialmente el WHI (19) sobre todo en términos de aumento del cáncer de mama y de eventos cardio-cerebro-vasculares secundarios a la ingesta de estrógenos o estrógenos-progestágenos, se ha incrementado el interés en los SERMs y en la búsqueda cada día mayor de medicamentos alternativos a la THM tradicional de estrógenos y progestágenos.

El raloxifeno ha sido el SERM más usado y se tocará esta molécula cuando se comente el tema de osteoporosis.

Concepto TSEC

Gran importancia tiene el concepto de añadir a un SERM un estrógeno, formando un “complejo estrogénico de tejido selectivo” (TSEC). El estudio SMART 1 (31) evaluó la combinación estrógenos equinos conjugados (EEC) e incluyó 3.397 mujeres postmenopáusicas (40 a 75 años de edad) con útero intacto. El bazedoxifeno a dosis de 20 mg combinado con EEC (0,625 o 0,40 mg) redujo de manera significativa la severidad de los fogajes y la atrofia vaginal vs placebo. Desde las 12 semanas y con todas las dosis de bazedoxifeno, se evidenció reducción significativa de los fogajes entre un 51 y un 87% vs 17% con placebo. La combinación del SERM y el EEC mejoró el perfil lipídico y los niveles de homocisteína, no afectó los niveles de glucosa y solo afectó en manera mínima algunos parámetros de coagulación. La mastodinia y la presencia de eventos adversos fueron similares a placebo. La conclusión del estudio es que el TSEC formado por bazedoxifeno (20 mg)/EEC (0.625 mg o 0.45 mg) es un tratamiento efectivo y seguro para los síntomas menopáusicos.

Otro estudio (32) demostró que el tratamiento con bazedoxifeno a dosis de 20 o 40 mg + 0.625 o 0.45 mg de EEC estuvo asociado con tasas acumulativas de amenorrea >83% durante los ciclos 1-13 y >93% durante los ciclos 10-13, y el sangrado o el manchado fue comparable con placebo. La conclusión fue que las mujeres postmenopáusicas tratadas con este TSEC experimentaron tasas acumulativas altas de amenorrea, que fueron similares a las reportadas con el placebo.

En 2009, Robert Lindsay, Chris Gallagher y otros investigadores (33) evidenciaron que el complejo TSEC de bazedoxifeno y EEC incrementó de manera significativa

la Densidad Mineral Ósea (DMO) en columna y cadera comparado con placebo y con raloxifeno, y en columna comparado con raloxifeno. La reducción en los marcadores de recambio óseo osteocalcina y N-telopéptidos fue mayor con el complejo TSEC que con placebo y con raloxifeno. La conclusión del estudio fue que las combinaciones de bazedoxifeno y EEC disminuyen la tasa de recambio óseo y la pérdida de masa ósea en la mujer postmenopáusica en riesgo incrementado de osteoporosis.

En 2011, se publicó en Menopause (34) una excelente revisión de estudios del complejo TSEC de bazedoxifeno y estrógenos conjugados de origen equino que recopiló seis estudios randomizados, doble-ciego, fase III, a junio de 2011 (31-35). Las conclusiones fueron:

- a. El complejo TSEC fue eficaz en el alivio de los síntomas menopáusicos -en cuanto a frecuencia y severidad- tales como oleadas de calor, sofocos, etc.
- b. El complejo TSEC redujo la pérdida de masa ósea en todas las edades a los 12 y 24 meses al compararlo con placebo tanto en columna lumbar (p menor de 0,001) como en cadera total (p menor de 0,01); este hallazgo fue evidente en mujeres con una menopausia no mayor a 5 años como con una menopausia mayor a 5 años. Redujo también los marcadores de recambio óseo osteocalcina y C-telopéptidos comparado con placebo (p 0,001) y comparado con raloxifeno (p 0,05). La tasa de respondedoras (porcentaje de pacientes que no mostraron reducción o mostraron aumento en DMO en columna lumbar) a la terapia con el complejo TSEC fue mayor que en el grupo placebo en todas las edades y a tanto a los 12 como a los 24 meses.
- c. Comparado con placebo, no se incrementó la frecuencia de hiperplasia o cáncer de endometrio
- d. Las tasas de amenorrea y la sensibilidad mamaria fue similar a la observada con placebo
- e. La dosis apropiada se evidenció como 20 mg de bazedoxifeno combinada con 0,46 a 0,625 mg de estrógenos conjugados para prevenir hiperplasia de endometrio.

La conclusión de éste meta-análisis es que existe un nivel 1 de evidencia que demuestra que el complejo TSEC que combina bazedoxifeno a dosis de 20 mg con EEC 0,45 mg o 0,625 mg es una nueva herramienta para el tratamiento de los síntomas y la pérdida de masa ósea que experimentan las mujeres postmenopáusicas.

Vale la pena anotar que en otros estudios del complejo TSEC, se ha observado hiperplasia de endometrio al combinar estradiol transdérmico o estrógenos

conjugados esterificados con raloxifeno como SERM (35-38), lo cual hace pensar que no todos los TSEC ejercen igual protección endometrial.

La combinación TSEC está aprobada en Estados Unidos y Europa. En Colombia está pendiente su aprobación.

3. Síntomas vasomotores

Los síntomas vasomotores (SVM) aparecen en el 75-80% de las mujeres durante la menopausia (1-3). Su frecuencia es mayor durante el primer año tras el cese de la menstruación (1-3). Los bochornos son el principal síntoma del síndrome vasomotor, pero también se presentan fogajes, sudores de predominio nocturno, rubor, y oleadas de calor (1-3). En Colombia, un estudio llevado a cabo en la ciudad de Medellín en 2015 reportó una incidencia de 72% de sofocos en población postmenopáusica (5).

Los SVM son los síntomas más comunes en la mujer en la menopausia, los que más afectan su calidad de vida y se constituyen en la primera indicación del uso de THM; se presentan como sensación de calor intenso, acompañado o no de sudoraciones, rubor y escalofríos. La sudoración generalmente es referida en la cara, el cuello y el tórax. Los bochornos generalmente duran de 1-5 minutos, aunque se ha reportado que algunos pueden prolongarse hasta una hora. En promedio, estos continúan presentándose durante 4 años, pero pueden persistir por más tiempo (1-3).

Aunque los SVM son atribuidos al hipoestrogenismo, esto solo no explicaría el fenómeno. Por ejemplo, las niñas no los sufren ni los hombres, de tal manera que hay mucho más que hipoestrogenismo involucrado en la génesis de los SVM, aunque lo que sí es claro es que la TRH los alivia casi en la totalidad de los casos.

En el capítulo de “Impacto de la menopausia” se trató el tema de SVM con más detalle, así que en esta sección el enfoque estará más dirigido a su tratamiento.

Tratamiento

A. THM

La THM se refiere a la medicación empleada para el tratamiento de los síntomas vasomotores derivados de la deficiencia estrogénica en el climaterio; estos tratamientos se consideran en la actualidad el estándar de oro en las mujeres que no presentan contraindicación para su uso (1,2,6,9).

La THM (solo estrógenos o combinando estrógenos con progestágenos) es el más efectivo tratamiento para los SVM así como para las alteraciones del sueño, la irritabilidad, la dificultad en la concentración y, subsecuentemente, la reducción en la calidad de vida que conllevan la menopausia y el climaterio. El tratamiento de los SVM moderados a severos permanece como la primera indicación de TRH (1,2,16,39). Casi todos los productos de THM sistémica (excepto los parches de ultrabajas dosis de estradiol, los cuales están aprobados para prevención de osteoporosis) tienen aprobación para esta indicación. Los progestágenos solos también reducen levemente los SVM pero de una forma mucho menos efectiva que los estrógenos (39). Es recomendable utilizar la dosis mínima eficaz, que deberá individualizarse en función de la respuesta y control de los síntomas de cada paciente.

B. Tibolona

Es una progestina derivada de la 19 nortestosterona que a dosis de 2.5 mg diarios es muy efectiva para el tratamiento de los SVM, la atrofia genitourinaria y la prevención de la osteoporosis (1,2,40,41). La tibolona es el primero de una nueva clase de compuestos, los STEAR, que por sus siglas en inglés describen las moléculas con actividad de Regular Selectivamente la Actividad Estrogénica en los Tejidos (*Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators* (42).

Después de su ingestión oral, la tibolona es convertida a tres metabolitos activos: un $\Delta 4$ isómero (especialmente en tejido endometrial), un metabolito 3α -hidroxi y un 3β -hidroxi metabolito, los cuales tienen diferentes afinidades de unión a los diversos receptores para esteroides sexuales, lo que les permite desplegar acciones estrogénicas, así como progestacionales y androgénicas tanto desde el punto de vista básico como clínico (40-42).

A dosis de 2,5 mg al día vía oral, hha sido utilizada en el tratamiento de los SVM y en la prevención y tratamiento de la osteoporosis por más de 15 años. Controla efectivamente los síntomas climatéricos incluyendo los neuroendocrinos, como los sofocos y la sudoración nocturna, así como los síntomas urogenitales incluyendo sequedad y atrofia vaginal pero sin estimular el endometrio (43).

Quizá la tibolona no sea tan eficaz como la THM en el alivio de los SVM (aunque algunos autores consideran que sí) pero en lo que sí ofrece ventaja es en la esfera sexual, como se aprecia al compararla con placebo y contra la TRH (40,41,43):

En relación con placebo:

- Incremento en el flujo sanguíneo y lubricación vaginal.
- Incremento en fantasías sexuales, deseo y excitación.

- No diferencias en frecuencia coital, actividad sexual sin penetración o inicio o rechazo de la actividad sexual.
- Incremento en la testosterona plasmática y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

En relación con terapia hormonal convencional:

- Incremento en deseo sexual, orgasmos, frecuencia coital, respuesta y excitación o satisfacción.
- Incremento en testosterona plasmática y disminución de SHBG.

A nivel del esqueleto, mantiene la masa ósea; a nivel tisular disminuye el remodelado óseo, principalmente actuando a nivel de la resorción ósea, y todo esto debido a sus acciones a nivel celular y molecular, modulando la funcionalidad del osteoblasto y del osteoclasto, directa e indirectamente afectando la paracrinia entre estas estirpes celulares (1,2,40). La tibolona también ha mostrado acciones indirectas sobre el hueso, modificando el balance tanto de calcio como de vitamina D3 al compararse con no intervención (1,2,40).

Vale la pena referirse al estudio LIFT (*Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone*) realizado para evaluar los efectos de la tibolona en mujeres posmenopáusicas y que fue interrumpido en febrero de 2006 a causa del incremento de riesgo de accidente vascular encefálico. El grupo que fue tratado con tibolona presentó menor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como menor incidencia de cáncer de mama y colo-rectales. Sin embargo, en el grupo tratado hubo un mayor riesgo de accidente vascular encefálico (HR 2.19; IC95% 1.14-4.23)(41).

Importante resulta anotar que la tibolona no aumenta la densidad mamaria. A este respecto, es necesario referirse al estudio LIBERATE, diseñado para evaluar la seguridad de la tibolona en mujeres con antecedente de cáncer mamario. Este estudio tuvo que ser detenido de manera prematura seis meses antes de su terminación por aumento de la incidencia de cáncer mamario en el grupo tratado con tibolona.

La tibolona, en resumen, es una opción atractiva en mujeres cuya manifestación de la menopausia, además de los SVM, incluya alteraciones en la esfera sexual, básicamente deseo sexual hipoactivo. Deben tenerse las mismas precauciones y tiene las mismas contraindicaciones que la THM.

La tibolona no está aprobada para su uso en Estados Unidos.

C. Antidepresivos

Se postula que los SVM se presentan por la caída en la producción de estrógenos que produce una disfunción termoreguladora a nivel hipotalámico (1,45,46). Se han descrito múltiples neurotransmisores involucrados en este proceso. Se cree que la norepinefrina es el principal neurotransmisor responsable de disminuir el umbral termorregulador en la zona preóptica hipotalámica y disparar los mecanismos involucrados en la pérdida de temperatura corporal (1,45,46). La serotonina, otro neurotransmisor clave dentro de este proceso, produce la activación de ciertos receptores involucrados en la pérdida de temperatura corporal propiciando la aparición del bochorno (1,45,46). La disminución en los estrógenos reduce las concentraciones tanto de norepinefrina como de serotonina (1,45,46). Se ha observado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina y la paroxetina entre otros, y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina como la venlafaxina y la desvenlafaxina, mantienen una relación óptima entre los neurotransmisores previamente comentados en la zona termorreguladora hipotalámica y por lo tanto disminuyen los síntomas vasomotores.

Muchos antidepresivos han sido evaluados para el manejo no hormonal de los SVM. Sin embargo, el único aprobado en Estados Unidos es la paroxetina a dosis de 7,5 mg vía oral al día. Esta presentación no está disponible en Colombia.

En otros países está aprobada la desvenlafaxina. La dosis ideal es de 100 mg al día, comenzando la primera semana con 50 mg/día y posteriormente 100 mg/día, para disminuir los efectos adversos (nausea, vómito, insomnio y sequedad de boca) y se ha visto su eficacia a partir de la tercera semana de empleo (47). Este antidepresivo está disponible en Colombia pero no está aprobado su uso en el manejo de SVM.

También se han usado para el manejo de los SVM la fluoxetina, el gabapentin, el escitalopram y la venlafaxina, entre otros, pero ninguno está aprobado para manejo de SVM salvo, como ya se mencionó, la paroxetina.

D. Terapias alternativas

En los últimos años y, entre otras causas, por la aparición del estudio WHI (19) que generó tantos temores entre los médicos y pacientes, se ha visto un auge importante de las terapias alternativas para el manejo de los SVM. Entre las más usadas están:

1. Homeopatía

Desarrollada por el alemán Samuel Hahnemann (1755-1843), se basa en el principio de que «lo semejante se cura con lo semejante» (1,48).

La teoría de esta medicina alternativa es que una sustancia puede causar síntomas cuando se utiliza a altas concentraciones, pero la misma sustancia puede tratar estos síntomas cuando se prepara en una solución diluida. Su mecanismo de acción no ha podido ser explicado (1,48).

Es muy limitada la información sobre el efecto de la homeopatía en los síntomas vasomotores. Un estudio observacional abierto analiza el efecto de la homeopatía en la calidad de vida de 438 mujeres menopáusicas con sofocos encontrando una reducción significativa en la frecuencia de sofocos en el día y en la noche con reducción de la incomodidad producido por ellos, comprobándose ya una mejora o desaparición de los síntomas a los 15 días de iniciado el tratamiento (1,48). Este es el estudio más contundente acerca de la homeopatía en el manejo de SVM, además de que está publicado en una revista reconocida.

En este concepto de homeopatía cabe también el de medicina bioreguladora que se diferencia de la homeopatía en que utiliza una mezcla de productos homeopáticos y no uno solo.

2. Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son sustancias no esteroideas presentes en gran variedad de especies vegetales y que tienen la capacidad de unirse al receptor estrogénico en animales y humanos mostrando una débil actividad estrogénica además de otros efectos biológicos (1,48). Existen múltiples tipos de fitoestrógenos, pero en relación con la práctica clínica, el interés se centra fundamentalmente en las isoflavonas. Las isoflavonas son los fitoestrógenos más investigados encontrándose principalmente en la soja y sus derivados siendo las más prevalentes genisteína y daidzeína, que también están presentes en el trébol rojo. Ambas son biológicamente inactivas y necesitan la acción de enzimas intestinales para su metabolización tras la cual, se producen sustancias estructuralmente parecidas a los estrógenos, con capacidad para unirse a los receptores estrogénicos. Muestran propiedades estrogénicas y antiestrogénicas dependiendo de su concentración, de los niveles hormonales existentes y del tipo de tejido. Además tienen una actividad antioxidativa (1,48). Las isoflavonas, especialmente la genisteína tienen mayor capacidad de unión a los receptores estrogénicos tipo β que a los tipo α , y teniendo en cuenta la diferente distribución tisular ambos receptores, muestran así un efecto tejido-selectivo (1,48). Además, tienen otras acciones independientes de la vía del receptor estrogénico. Parte del interés suscitado por estas sustancias, deriva de la observación llevada a cabo mediante estudios epidemiológicos según los cuales, en aquellas poblaciones que tradicionalmente tienen un alto consumo

de soja y derivados, los niveles de fitoestrógenos en plasma y orina son más altos relacionándose este hecho con una baja incidencia de cáncer hormonodependiente como mama y próstata.

Los estudios de la eficacia de los fitoestrógenos en el manejo de los SVM son inconsistentes. La explicación a esta falta de consistencia de los resultados podría venir dada por las diferentes fuentes de isoflavonas utilizadas en los estudios (proteína de soja, extractos alcohólicos), las diferentes dosis, momento de la administración y el distinto tiempo de valoración, que en algunos estudios es tan corto como 12 semanas (1,48).

En Colombia existen muchos productos comercialmente disponibles con formulaciones muy diferentes e, inclusive, gozan de publicidad en medios de comunicación.

Otras terapias alternativas para el manejo de los SVM incluyen la hipnosis, el yoga, la medicina china o hindú, las técnicas de relajación y meditación, y otras más. Es difícil establecer, a la luz de la mejor evidencia disponible, el verdadero valor de estas terapias (1,49). Su gran virtud es la carencia casi total de efectos adversos. Una buena conducta sería la de mantener estos tratamientos cuando la mujer manifiesta sentir alivio de los SVM al utilizarlos.

4. Atrofia genital postmenopáusica

Se define **salud vaginal** como el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no produce sintomatología local, y permite una vida sexual satisfactoria (1,2). La atrofia vaginal son los cambios vaginales producidos por el déficit de estrógenos que conllevan la aparición de sintomatología que pueden alterar la calidad de vida (1,2). Recientemente se ha adoptado el nombre de SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA (SGM) como el «Conjunto de síntomas y signos asociados con la disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales que se relacionan con cambios en los labios mayores y menores, introito, vestíbulo vulvar, clítoris, vagina, uretra y vejiga» (50). Para estar en concordancia con la literatura mundial, usaremos en este texto este último término, SGM.

La pérdida de la producción ovárica de estrógenos asociada con la transición menopáusica se refleja en la fisiología vaginal, produciendo una disfunción vulvovaginal que se concreta en alteración de la maduración epitelial, con disminución del índice de células superficiales y, por tanto, de la producción de glucógeno. Por lo anterior se genera una disminución de lactobacilos y aumento del pH vaginal, una alteración del flujo vascular y, así, una reducción de las

secreciones de la vagina (menos transudado). Todo ello conduce al cortejo sintomático propio del SGM causando los síntomas característicos de sequedad vaginal, prurito, dispareunia y, con frecuencia, síntomas urinarios (1,2,50).

Las mujeres con actividad sexual, sean relaciones sexuales o masturbación, tienen menos síntomas relacionados con el SGM. El mayor número de relaciones sexuales se asocia a una mejor elasticidad tisular, mayor lubricación por incremento de la vascularización debido al estímulo mecánico y, por tanto, una mejora en los síntomas como la dispareunia (1,2). Hay una relación inversa entre relaciones sexuales y atrofia (1,2).

El principal objetivo del tratamiento sintomático del SGM es el alivio de los síntomas. Los tratamientos, además de un posible tratamiento hormonal sistémico o local, incluyen modificaciones del estilo de vida y tratamientos no hormonales basados en la aplicación de hidratantes y lubricantes (1,2).

Tratamiento

Los tratamientos pueden ser sistémicos o locales. Los sistémicos aprobados son la THM y el ospemifeno. La THM fue ya revisada. Basta aquí anotar que, como bien lo enuncia el consenso de la *International Menopause Society* (IMS)(9) y de la *North American Menopause Society* (NAMS)(39), la THM sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores (SVM) y el SGM.

Ospemifeno

Es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) que actúa como un agonista estrogénico en la vagina y parece no tener un efecto estrogénico clínicamente significativo en el endometrio o mama. Es el primer medicamento sistémico no estrogénico aprobado en Estados Unidos y Europa para atrofia genital postmenopáusica. Se administra en dosis de 60 mg una vez al día vía oral. Ospemifeno ha mostrado reducir el dolor con las relaciones sexuales, aumentar la maduración de la mucosa vaginal y disminuir el pH y la sequedad vaginal en un mayor grado y de forma estadísticamente significativa vs placebo (51).

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron sofocos y calambres musculares. Aunque los efectos adversos trombóticos son un riesgo potencial de los SERMs, no hay informes de estas complicaciones con ospemifeno. Tiene efecto neutro o inhibidor sobre la carcinogénesis en la mama. Aunque ospemifeno tiene un impacto estrógeno-agonista sobre el endometrio, no se observaron casos de cáncer de endometrio en los ensayos clínicos. El seguimiento endometrial se debe hacer en pacientes con uso prolongado o si presentan cualquier sangrado vaginal. Las contraindicaciones incluyen neoplasia estrógeno-dependiente (mama y endometrio) y antecedente de

tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (1,251).

Tiene la limitante de su precio alto. No está disponible en Colombia.

Terapias locales

Incluyen los estrógenos locales, la terapia más común para el manejo del SGM. El estrógeno por vía vaginal se asocia con mayor alivio de los síntomas al mejorar la sequedad vaginal, prurito y dispareunia, así como los hallazgos citológicos (1,2).

Las recomendaciones de *IMS* y *NAMS* (9,39) mencionan evidencia que demuestra que el estrógeno vaginal es superior al placebo en términos de eficacia, sin haber diferencias entre los tipos de formulación. Al comparar la seguridad entre los diferentes preparados vaginales, parece haber mayor riesgo de estimulación endometrial con EEC en comparación con otros preparados estrogénicos (1,2).

En Colombia existen preparados de estrógenos conjugados en crema, y estriol en crema vaginal y óvulos vaginales de liberación retardada. Para los síntomas vaginales se prefieren los óvulos y para los síntomas vulvares la crema. Recordar que la THM sistémica ejerce un buen resultado en el SGM. En el POS en Colombia está la crema vaginal de estrógenos conjugados.

La THM local o sistémica no es efectiva en el tratamiento de la vejiga hiperactiva ni en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo (2).

Las otras terapias locales para el SGM son los hidratantes y lubricantes con resultados variados aunque son una opción creciente en el mercado.

Además del uso regular del hidratante, la utilización de un lubricante durante la relación sexual puede reducir la irritación causada por la fricción del tejido. Son productos solubles en agua, en base de aceite, glicerina o silicona (1,2).

Otras terapias como el laser están cada vez siendo más aceptadas en la medida que la evidencia crece. Pueden ser una alternativa interesante en un futuro inmediato.

Importante anotar que las pacientes deben ser examinadas y, ante una lesión, se indica una vulvoscopy. El cáncer de vulva es de mujeres mayores y diagnóstico tardío, porque la paciente no consulta o porque el médico la trata como SGM sin examinarla.

REFERENCIAS

1. Vásquez-Awad D, Palacios S. Menopausia: un enfoque clínico. Ed. Kimpres, Bogotá DC, Colombia 2016.
2. Vásquez-Awad D. Menopausia y climaterio: pautas de manejo. In press. 2017
3. Villaseca P. En "Menopausia, una visión clínica". Vásquez-Awad D, Palacios S. Págs. 117-130. Ed. Kimpres, Bogotá DC 2016
4. DANE-Colombia. Proyecciones anuales de población por sexo y edad 1985-2015.
5. Sierra B, Raigosa G, Echeverry M. Prevalencia de síntomas menopáusicos, dislipidemias y problemas sexuales en Medellín. Presentación oral Praga IMS meeting, sept. 2016.
6. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, Fitzgerald G, Miracle H, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol 2004;159:1189-99 and quality of life at postmenopause. Climacteric 2014;17:3-9
7. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. Menopause 2009;16:1139-48
8. Mosca L, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. Circulation 2011;123(11):1243.
9. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016;19:109-150
10. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. Climacteric 2014;17:540– 563.
11. Vásquez-Awad D, Guzmán R. Osteoporosis: enfoque clínico y tratamiento. Ed. Kimpres, Bogotá DC, 2012.
12. Cauley J et al. Bone resorption and fracture across the menopausal transition. Menopause 2012;19:1200-7
13. Armas L, Recker R. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:475-86
14. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. Climacteric 2012;15:36–44.

15. Utian WH, Maamari R. Attitudes and approaches to vaginal atrophy in postmenopausal women: a focus group qualitative study. *Climacteric* 2014; 17:29–36.
16. García-Segura M. Modificaciones en la función cerebral durante el climaterio. Trabajo de Maestría en Climaterio y Menopausia. Universidad Menéndez y Pelayo 2014.
17. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and Skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53 (4): 55-568; quiz 569-572.
18. Heather B. Howell, David Castle. Anxiety in women. *Mood and Anxiety Disorders in Women*. Cambridge University Press (2006).
19. Writing group for the Women's Health Initiative: Risk and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from Women's Health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333
20. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F, Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–454.
21. Canonico M, Scarabin PY. Oral versus transdermal estrogens and venous thromboembolism in postmenopausal women: what is new since 2003? *Menopause*. 2016 Jun; 23(6):587-8.
22. Regine S. New progestogens. A review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs aging* 2004; 21 (13): 865883.
23. Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. *BMC women's health* 2008; 8:22-6.
24. Binkowska M, Woron J. Progestogens in menopausal hormone therapy. *PRZ menopauzalny* 2015; 14:134-43.
25. Conard J, et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo controlled study with Nomegestrol acetate and estradiol. *Fertil steril* 1995 nov; 64 (5): 957-62.
26. Gräser T, et al. Comparison of the efficacy and endometrial safety of two estradiol valerate/Dienogest combinations and Kliogest for continuous combines hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Climacteric* 2000 June; 3 (2):109-18.
27. Gräser, et. Al. Continuous-combined treatment of the menopause with combinations of estradiol valerate and Dienogest – a dose ranging study. *Maturitas* 2000; 35: 253-61.

28. Massod D, et. Al. Impact of sex hormone metabolism in the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr drug metab* 2010; 11: 693-714.
29. Anderer P, et. Al. Effects of hormone replacement therapy on perceptual and cognitive event-related potentials in menopausal insomnia. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Apr. 28 (3): 419-45.
30. Preston R, et. Al. Additive effect of Drospirenone/17 beta estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. *AMJ hypertension* 2002; 15 (9): 816-22.
31. Lobo R et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009; 92:1025-1038.
32. Archer D et al. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92:1039-1044.
33. Lindsay R, Gallagher J, Kagan R. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92:1045–52.
34. Taylor H, Ohleth K. Using bazedoxifene plus conjugated estrogens for treating postmenopausal women: a comprehensive review. *Menopause* 2011;19:1-7
35. Pickar JH, Yeh I-T, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex (TSEC) containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009; 92:1018-1024
36. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivie rS, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue selective estrogen complex (TSEC) containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116-1124
37. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, Placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE) for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281-289
38. Stovall DW, Utian W, Gass M, et al. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510-517
39. POSITION STATEMENT. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. Vol. 19, No. 3, pp. 257-271

40. Hernández-Bueno J. En "Menopausia, una visión clínica". Vásquez-Awad D, Palacios S. Ed. Kimpres, Bogotá DC 2016. Págs. 559-566
41. Hernández Bueno José y Motta Martínez Eduardo. La tibolona y el concepto STEAR. Estado actual. En: Siseles Néstor O.: Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio. Editorial Ascune Hnos, Buenos Aires, Argentina. Págs. 526-533, 2005.
42. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumors. *Gynecol Endocrinol* 1997;11 (Suppl 1):63-8
43. Clarkson T, Anthony M, Wagner J. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86:5396-404.
44. Cummings S et al for the LIFT Trial Investigators. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008; 359:697-708
45. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol* 1985;22:293.
46. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* 2000;36:155-164.
47. Archer D, Dupont C, Ginger C, Pickar J, Olivier S. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obst and Gynecol* 2009;238:1-10.
48. Canceló M. En "Menopausia, una visión clínica". Vásquez-Awad D, Palacios S. Ed. Kimpres, Bogotá DC 2016. Págs. 697-718
49. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Applied relaxation and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;51(2):154-62.
50. Portman DJ, Glass ML. *Menopause* 2014;21:1063-8
51. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA; Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013 Jun; 20(6):623-30