

LA TRANSICION MENOPAUSICA FISIOPATOLOGIA, CLINICA Y TRATAMIENTO

JUAN E. BLUMEL¹, MARIA NATALIA CRUZ², NESTOR J. APARICIO²

¹Facultad Medicina Sur, Universidad de Chile, Hospital Barros Luco-Trudeau, Fundación PROSAM, Santiago de Chile;

²Unidad de Obstetricia, Hospital Gral. de Agudos Dr. T. Alvarez, Buenos Aires

Resumen La transición menopáusica es un período que ocurre aproximadamente cuatro años antes de la menopausia como consecuencia del agotamiento folicular. El primer cambio hormonal es el descenso de inhibina B, seguida de baja de estradiol e incremento de FSH; pudiendo observarse abruptas oscilaciones plasmáticas de estas hormonas. La sintomatología climatérica puede aparecer antes que los trastornos del ciclo y provocar deterioro de la calidad de vida. La pérdida ósea igualmente precede a la menopausia. Algunos autores, pero no todos, aceptan que durante la perimenopausia hay un aumento del riesgo cardiovascular. Podemos plantear la necesidad de iniciar la terapia hormonal cuando comienzan las primeras manifestaciones clínicas del déficit estrogénico, independientemente de los ciclos menstruales y de los niveles hormonales. En mujeres mayores de 45 años es posible indicar la clásica terapia secuencial, ajustándola al ciclo cuando éste existe; en pacientes menores se puede utilizar estrógenos transdérmicos por cortos períodos. Cuando se requiere anticoncepción o hay sangrados irregulares indicamos anticonceptivos con estrógenos en bajas dosis, preferentemente los de 28 días. Es necesario corregir aquellos hábitos de vida que puedan implicar mayor riesgo y tratar enfermedades concomitantes que aumenten el riesgo cardiovascular. La educación de la paciente es un pilar fundamental del tratamiento.

Palabras claves: menopausia, fisiopatología, perfil hormonal, sintomatología, tratamiento

Abstract *Menopausal transition. Pathophysiology, clinical and therapeutic aspects.* Menopausal transition is a period that begins four years before menopause as a result of follicular decline. The first hormonal change is a decrease in B inhibin levels, followed by a decrease in estradiol and an increase in FSH levels; abrupt plasmatic oscillations of these hormones can be observed. Climacteric symptomatology may appear before cycle disorders and provoke an impairment in quality of life. Bone loss equally precedes menopause. Some authors, but not all of them, accept that during perimenopause there is an increased risk of cardiovascular disease. We point out the need of beginning hormonal therapy when the first clinical signs of estrogenic deficiency arise, independent of menstrual cycle and hormonal levels. Women aged over 45 are suitable for the classical sequential therapy, adjusting it to the cycle while it still persists; younger patients may use transdermal estrogens for short periods of time. Whenever contraception is required or there is irregular bleeding we indicate low dose estrogenic contraceptives, if possible the 28 days of the cycle. It is necessary to correct potentially dangerous daily habits and treat concomitant diseases that may enhance cardiovascular risk. The patient's education is an indispensable goal for the success of the treatment.

Keywords: menopause, pathophysiology, hormonal profile, symptoms, treatment

Al período que precede el cese definitivo de los ciclos menstruales se lo denomina transición menopáusica. La falta de predictibilidad es la regla en relación con la duración de esta etapa; la ovulación se produce más precozmente y se acorta la fase folicular, lo que se traduce en acortamiento de la duración de los ciclos. Ciclos cortos y largos se alternan, pudiendo observarse ciclos

ovulatorios intercalados con períodos hormonalmente indistinguibles de la menopausia. Anatómicamente, se observa un descenso en el número de folículos ováricos primordiales, resultante del incremento de la atresia folicular que se produce en este período. Esta depleción se expresa en un descenso paulatino de los niveles de estradiol, lo cual se manifiesta en la aparición de síntomas. Un efecto a más largo plazo del hipoestrogenismo es el incremento del riesgo de enfermedades crónicas como las cardiovasculares y la osteoporosis¹.

La transición menopáusica es un período variable que ocurre aproximadamente cuatro años antes de la menopausia². La perimenopausia, en cambio es un período

Recibido: 29-III-2001

Aceptado: 18-VII-2001

Dirección postal: Dra. María Natalia Cruz, Avenida Córdoba 3011, 1187, Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11)4433-1466

e-mail: mncruz@hotmail.com

que comprende un año antes y otro después del cese definitivo de los ciclos menstruales. Se considera normal que la menopausia se presente a partir de los 40 años de edad, definiéndose como menopausia precoz el cese de los sangrados menstruales antes de esa edad. En un estudio que realizamos en Santiago de Chile encontramos que 14.5% de las mujeres presentaban menopausia precoz, ya sea natural o quirúrgica; y que a los 45 años, 36.2% de ellas son ya menopáusicas³. Esto implica que antes de la edad promedio de menopausia, 48.3 años, un porcentaje significativo de estas mujeres estaba en transición menopáusica.

Fisiopatología

Desde la vida fetal el ovario pierde sostenidamente, especialmente por atresia, su masa folicular; siendo el número de folículos residuales el principal determinante de la peri y postmenopausia. Con el incremento de la edad no sólo se produce una disminución del número de folículos, sino que también de la calidad de estos, como se evidencia por la alta incidencia de anomalías cromosómicas en el ovario de la mujer mayor⁴. No sólo el envejecimiento determina el ritmo de pérdida folicular, sino que también podría estar influyendo durante la perimenopausia una serie de otros factores como el daño acumulativo de toxinas, fluctuaciones hormonales y variaciones de las citoquinas que regulan el "reloj ovárico". En este sentido, una observación importante es el adelanto en casi dos años de la edad de aparición de la menopausia en las fumadoras⁵.

La depleción folicular se incrementa fuertemente en los últimos años de la vida fértil de la mujer. Richardson estudió mujeres mayores de 45 años y observó que el número de folículos en el ovario caía desde 1400 en las mujeres con ciclos regulares a 140 en las mujeres con trastornos del ciclo⁶. Esta baja de la masa folicular podría ser una causa determinante de que el área ovárica caiga un 30% en la perimenopausia y 56% en la postmenopausia⁷.

La disminución del número de folículos se refleja en cambios hormonales significativos. Lo característico es una tendencia a la baja de estradiol e inhibina y un incremento de FSH⁸. Burger ha descrito que el primer evento, cuando comienzan las irregularidades menstruales, es el descenso de los niveles plasmáticos de inhibina B, seguido posteriormente por el descenso de estradiol e inhibina A y un agudo incremento de FSH; sin embargo, la gran variabilidad de los niveles hormonales en las mujeres de 40 años, aún con ciclos regulares, hacen que las determinaciones de estradiol y FSH sean poco confiables para definir la situación ovárica⁹. Santoro en un grupo de mujeres en transición menopáusica realizó mediciones hormonales diarias, observando hipergo-

nadotropismo, disminución de la secreción de progesterona en la fase luteal y períodos de hiperestrogenismo¹⁰. Sengos, igualmente encontró hiperestrogenismo en este período, asociado a incremento de FSH y LH y descenso de testosterona y DHEA-S¹¹. Una observación interesante es la de Vihko, que no encontró receptores de FSH en los ovarios de mujeres perimenopáusicas que presentaban aún ciclos menstruales; existía ausencia de receptores, y por lo tanto de respuesta, antes de que se hubiera producido la depleción folicular¹².

Otro cambio hormonal que se observa inmediatamente antes de la menopausia es el ascenso de los niveles plasmáticos de melatonina, los cuales venían cayendo progresivamente desde la pubertad y continúan descendiendo en la postmenopausia; este alza transitoria en la perimenopausia, cuyo significado es oscuro, puede ser sólo un epifenómeno vinculado al hipostrogenismo, ya que con el reemplazo estrogénico desaparece¹³. Además, en el período perimenopáusico se observa un incremento de los niveles plasmáticos de epinefrina y de la actividad alfa-adrenérgica, cambio que algunos han vinculado con el incremento de hipertensión arterial que se ve en las mujeres de esta edad¹⁴.

Clásicamente se ha relacionado a la menopausia con el agotamiento ovárico. Sin embargo, en la última década, han surgido evidencias experimentales que sugieren que los eventos fisiológicos que conducen a la menopausia no acontecen en un solo órgano; diversos investigadores han apuntado a la importancia del envejecimiento del sistema nervioso central como un elemento importante en la presentación de la menopausia. Wise sugiere un deterioro, secundario al envejecimiento neuronal, en la precisión de las señales neuroquímicas que modulan las neuronas de GnRh, lo cual conduce a una alteración en el momento del alza preovulatoria de LH y cambios de la frecuencia de los pulsos de LH. Estos trastornos asociados a la disminución de esteroides y péptidos ováricos, secundarios a la depleción folicular, conducen a la gradual declinación de la función reproductiva¹⁵. En igual dirección apuntan los estudios que han mostrado una menor respuesta del eje somatotrópico en el déficit estrogénico, lo cual se ha vinculado con trastornos neuroendocrinos a nivel hipotalámico secundarios al envejecimiento¹⁶.

Manifestaciones clínicas de la transición menopáusica

Una de las primeras señales de la proximidad de la menopausia son los trastornos del ciclo menstrual. Estos habitualmente comienzan con el acortamiento de los ciclos a 23 ó 25 días y con disminución de volumen del sangrado; posteriormente los ciclos tienden a alargarse hasta desaparecer. Estas alteraciones en casi la mitad

TABLA 1.– Porcentaje de mujeres pre y post menopáusicas con bochornos o trastornos del ánimo a diferentes edades

Edad (años)	Nº casos	Bochornos			Trastornos del ánimo		
		Pre Menopausia	Peri Menopausia	Post Menopausia	Pre Menopausia	Peri Menopausia	Post Menopausia
40-44	350	14.9	26.5	54.5	37.7	43.8	45.3 (*)
45-49	318	16.4	81.8	47.8	38.5	40.7	27.8
50-54	218	21.9	26.6	51.3	29.6	33.3	35.6
Total	886	15.4	28.6	26.9	47.2	37.0	34.9 (**)

(*) p<0.0001

(**) p<0.03

de las mujeres duran menos de un año, pero pueden prolongarse por más de dos años en 3% de ellas⁵. Generalmente los sangrados no representan patologías endometriales; Bakos observó que 83% de las mujeres con sangrados premenopáusicos tenían legrados biópsicos con endometrio normal, 12% presentaban hiperplasia y 4% pólipos endometriales; este autor también destacó la utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico de estas patologías¹⁷.

Aunque los trastornos del flujo menstrual son la manifestación más notoria de la transición menopáusica, la sintomatología climatérica puede aparecer incluso antes. La tabla I muestra datos obtenidos de un estudio nuestro en donde se señala la prevalencia de bochornos y trastornos del ánimo, dos síntomas relevantes del climaterio, en mujeres de distintas edades y condición menstrual³. Los bochornos, por ejemplo, ya están presentes en 14.9% de las mujeres de 40 a 44 años de edad con ciclos absolutamente normales; este porcentaje se duplica cuando comienzan las irregularidades menstruales y es de 81.8% en las menopáusicas de ese mismo grupo etario. Nuestros resultados son semejantes a los publicados por Guthrie quién encontró que 13% de las mujeres con ciclos regulares presentaban bochornos¹⁸. Los trastornos del ánimo también aumentan en la

perimenopausia; Baker observó que se incrementan también cuando comienzan las irregularidades menstruales y que se asocian a trastornos del sueño en este período¹⁹.

Esta observación sugiere la necesidad de observar críticamente este período de vida de la mujer y tratarlo cuando sea pertinente; no se debe esperar el cese de las menstruaciones o el descenso de los niveles plasmáticos de estradiol para plantear el reemplazo hormonal. La mujer pierde calidad de vida antes de esos eventos. La tabla II muestra la calidad de vida en distintos períodos menopáusicos evaluada con el test de Hilditch²⁰. Este test, específico para la menopausia, evalúa cuatro áreas o dominios; mientras más alto es el puntaje mayor es la pérdida de calidad de vida. Los cuatro dominios se deterioran cuando comienzan las irregularidades menstruales en la perimenopausia, no observándose cambios significativos cuando posteriormente cesan los flujos menstruales; el daño es previo. Esta tabla también muestra trastornos en la sexualidad que son previos a la menopausia, síntomas que se exploran poco, pero que deterioran en forma significativa la calidad de vida de la mujer y podría ser la causa por la que, a los sesenta años, el 60% de las mujeres no tengan actividad sexual²¹.

TABLA 2.– Efectos de la menopausia en la calidad de vida

Período menopáusico	Calidad de vida			
	Vasomotor	Psicosocial	Físico	Sexual
Premenopausia	1.53±0.89	2.45±1.34	2.27±1.03	1.97±1.52
Perimenopausia	3.31±1.86	3.44±1.60	3.43±1.37	3.45±2.18
Menos de 5 años de postmenopausia	3.28±1.83	3.33±1.45	3.42±1.20	3.48±2.13
Cinco o más años de postmenopausia	3.23±1.90	3.69±1.56	3.85±1.1	3.81±2.50
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Riesgo cardiovascular en la transición menopáusica

Un elemento singular y central en el riesgo cardiovascular de la mujer es la función ovárica. En el período premenopáusico el riesgo de mortalidad coronaria de las mujeres es la mitad del que tienen los hombres, pero una vez llegada la menopausia las cifras de mortalidad femeninas se acercan progresivamente a las masculinas²².

Las publicaciones sobre el efecto de la menopausia en los factores de riesgo coronario son contradictorias. Tradicionalmente se ha considerado que la menopausia implica un incremento de riesgo cardiovascular. Peters ha encontrado que las mujeres postmenopáusicas, ya a los tres años, tienen un incremento del 10% de los niveles plasmáticos de colesterol total y del 14% de LDL-colesterol, sin que existan cambios de los niveles de HDL-colesterol, triglicéridos, glicemia, presión arterial e índice de masa corporal²³. El estudio de Framingham ha mostrado que las mujeres postmenopáusicas, después ser ajustadas por peso y edad, tienen niveles plasmáticos mayores de LDL-colesterol y apoB que las premenopáusicas, lo que orienta a una acción hormonal en el metabolismo de la LDL²⁴. Un estudio de Texas que siguió a un grupo de mujeres durante la transición menopáusica encontró pequeños cambios en los lípidos, presión diastólica e índice de masa corporal, sin embargo el único efecto significativo del cese de la función ovárica fue el descenso de los niveles de HDL-colesterol²⁵.

Nosotros en 1994 describimos que los factores de riesgo más prevalentes en mujeres de 40 a 64 años de edad eran: sedentarismo (88%), dislipidemias (48%), tabaquismo (36%) obesidad (30%), hipertensión arterial (13.5%) y diabetes (2.5%); encontramos que la menopausia no deterioraba los factores de riesgo cardiovascular²⁶. Nuestros resultados coinciden con otras investigaciones recientes. Shelley, en mujeres australianas, tampoco encontró deterioro en los factores de riesgo durante la menopausia, concluyendo que no habría base para sustentar la hipótesis que las hormonas ováricas estén asociadas a mayor riesgo cardiovascular²⁷. Casiglia en un seguimiento realizado en Italia durante 16 años no encontró que la menopausia, tanto natural como quirúrgica, implicara un deterioro de los factores de riesgo cardiovascular²⁸.

Un tema que nos ha interesado particularmente es el de la obesidad. Un estudio de seguimiento durante cinco años, (*Menopause, in press*), de 271 mujeres premenopáusicas de 40 a 53 años de edad, que no ingerían terapia de reemplazo hormonal, encontró que el peso y el índice de masa corporal aumentan progresiva y significativamente con la edad, observándose durante el seguimiento un alza promedio de 4.0 Kg; la ganancia

de peso fue similar entre las que presentaron menopausia y las que no la tuvieron. Estos resultados son muy similares a los obtenidos por Wing²⁹, quién en un estudio de perimenopáusicas seguidas durante tres años, encuentra que estas mujeres suben en promedio 2.25 Kg de peso, no habiendo diferencia en la ganancia entre las que presentan o no menopausia. Igualmente, Tchernof en una completa revisión sobre el efecto de la menopausia en la obesidad, resalta que más que aumento de peso, la menopausia provoca una redistribución de la grasa corporal, incrementando los depósitos a nivel abdominal³⁰.

Los diversos resultados en cuanto a la influencia de la menopausia en el riesgo cardiovascular pueden deberse a que los distintos estudios analizan poblaciones genéticas y socioculturalmente diferentes, situación que se expresa en las variadas prevalencias que tienen las enfermedades cardiovasculares en los diferentes países. En los últimos años ha cambiado la tecnología de los laboratorios clínicos por lo que no puede descartarse que en seguimientos a largo plazo las variaciones descritas en relación con la menopausia pudieran deberse a modificaciones de los procedimientos diagnósticos.

El hecho de que se discuta el efecto de la menopausia sobre los factores de riesgo no implica que ésta no tenga un rol aterogénico mediado por factores distintos a los clásicos factores de riesgo. Nosotros recientemente, publicamos un trabajo de investigación que evaluaba el eventual rol antiaterogénico de los estrógenos transdérmicos, usando como modelo conejas castradas alimentadas con una dieta rica en colesterol³¹. Cuando implementamos este modelo animal observamos que la dieta inducía placas ateroscleróticas que comprometían el 17% de la superficie aórtica; si castrábamos a las conejas las lesiones abarcaban el 46% de la aorta. Esta observación sugiere un rol protector de los estrógenos endógenos y la explicación podría ser que la castración redujo la capacidad antioxidante del plasma a la mitad y la reposición estrogénica casi la recuperó completamente. En mujeres, la menopausia quirúrgica igualmente aumenta el riesgo aterosclerótico en las arterias coronarias; Rosenberg describió que la ooforectomía en mujeres menores de 35 años incrementa el riesgo 7.2 veces³². La menopausia natural, también aumenta el riesgo; Palmer encontró que la menopausia espontánea incrementaba el riesgo coronario 2.1 veces³³. Estas observaciones coinciden con el hecho epidemiológico que el infarto en la mujer premenopáusica es poco prevalente.

Pérdida ósea en la perimenopausia

La privación estrogénica después de la menopausia, natural o quirúrgica, conduce a un aumento de la

reabsorción ósea, la cual es consecuencia del incremento de factores de crecimiento, tales como M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*) y citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF, que conducen al incremento de células precursoras de osteoclastos y mayor reabsorción ósea³⁴. Un nuevo paradigma en la etiopatogenia de la osteoporosis es la osteoprotegerina: la osteoclastogénesis se inicia con la unión de un ligando en la superficie del osteoblasto, RANKL, con un receptor de la célula precursora de osteoclasto, RANK, iniciando esta interacción la cascada de eventos que conducen a la maduración del osteoclasto; una proteína, la osteoprotegerina, se une al RANKL, bloqueando la unión con RANK e inhibiendo la osteoclastogénesis³⁵. La paratohormona, vitamina D, IL-11 son antireabsorptivos porque actúan aumentando la síntesis de osteoprotegerina; el remplazo estrogénico también incrementa su producción entre 3 a 4 veces en células osteoblásticas³⁶, lo que produce una menor activación de osteoclastos. Otro efecto de los estrógenos es el aumento de la apoptosis de los osteoclastos, lo que también disminuye la reabsorción³⁷. Los estrógenos también tienen otras funciones que indirectamente afectan al metabolismo del calcio y por su intermedio al hueso: disminuyen la sensibilidad ósea a la paratohormona y aumentan la secreción de calcitonina; además, incrementan la reabsorción renal de calcio y aumentan el número de receptores y los niveles plasmáticos de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ³⁴.

Las acciones antirreabsorptivas de los estrógenos explican la pérdida de masa ósea que se observa cuando comienza a declinar la función esteroidea ovárica. Esta pérdida ósea es consecuencia del incremento del recambio y se refleja en los marcadores de síntesis, la osteocalcina, y los de reabsorción, las piridinolininas, que aumentan ya cuatro años antes de la menopausia³⁸. Estos cambios metabólicos se reflejan en la masa ósea; un estudio que controló la densidad ósea durante siete años a mujeres perimenopáusicas mostró que dos años antes del cese de los sangrados menstruales la densidad ósea comienza a disminuir en columna lumbar a un ritmo de 1.6% anual; al llegar la menopausia la masa ósea cae en 2.4% anual durante los siguientes tres años y posteriormente, en 1.2% al año³⁹. Otro estudio⁴⁰ también muestra que la pérdida ósea es premenopáusica; Sowers encontró que las mujeres perimenopáusicas tenían 5% y 3% menor densidad ósea en cuello de fémur y en columna respectivamente, que las mujeres premenopáusicas. Esta pérdida ósea premenopáusica explica que el porcentaje de mujeres con osteopenia se incrementa fuertemente después de la transición menopáusica; Smeets-Goevars describió en mujeres holandesas que la osteopenia lumbar compromete a 14.5% de las mujeres premenopáusicas entre 46 y 54 años y a 42.8% de las postmenopáusicas de ese mismo rango etario⁴¹.

Miscelánea

Distintas observaciones clínicas apuntan a estudiar efectos clínicos menos conocidos de la transición menopáusica. Se ha comunicado que la frecuencia de ataques convulsivos epilépticos tiende a aumentar en la perimenopausia, para luego declinar. Esta observación podría ser explicada por los períodos de hiperestrogenismo que se observan en la perimenopausia; esta asociación de los estrógenos con el mayor riesgo de convulsiones se ve reforzada por el incremento de las convulsiones que se observa en algunas mujeres epilépticas con terapia de reemplazo hormonal⁴². La migraña, especialmente aquella que se presenta en el período premenstrual, también tiende a exacerbarse durante la perimenopausia y luego declinar hasta incluso desaparecer en la postmenopausia; la terapia de reemplazo de tipo secuencial puede incrementar la migraña⁴³.

Se ha descrito un aumento de crisis de asma bronquial con la transición menopáusica, las cuales tienden a ceder con la terapia substitutiva hormonal⁴⁴. Menos conocidos aún son los efectos del cese de la función ovárica sobre la sintomatología digestiva, manifestaciones clínicas frecuentes en la mujer de edad media. Triadafilopoulos ha publicado que el porcentaje de mujeres con síntomas de colon irritable aumenta desde 14% en la premenopausia a 38% en la postmenopausia⁴⁵.

Otro signo clínico que las mujeres refieren frecuentemente es el envejecimiento cutáneo. Un estudio refiere que el grosor de la piel comienza a caer al inicio de la perimenopausia; y, si en la mujer con ciclos regulares la piel tiene un grosor de 2.28 mm, en la perimenopausia disminuye a 2.18 y en los primeros años de la postmenopausia cae a 2.02 mm. Es interesante destacar que no se observó en este estudio, una relación entre la edad cronológica de estas mujeres y el grosor de su piel⁴⁶. Estos resultados se complementan con los trabajos de Castelo-Branco que muestran que la terapia de reemplazo hormonal aumenta el contenido de colágeno y el grosor de la piel⁴⁷.

Anticoncepción en la perimenopausia

La mujer después de los 40 años de edad entra a un período en que su fertilidad disminuye paulatinamente, pero mantiene una probabilidad de embarazo latente. Gray informa que este riesgo es de 10% anual para la mujer de 40 a 44 años⁴⁸. La persistente posibilidad de embarazo y los riesgos de morbimortalidad obligan a plantear la necesidad de regular la concepción.

Los anticonceptivos orales en esta etapa de la vida se indican menos por el temor, tanto de los médicos como de las usuarias, de aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, los anticonceptivos

con bajo contenido de estrógenos han demostrado ser seguros y efectivos en mujeres mayores de 40 años, evitando no sólo los embarazos no deseados y su secuencia de riesgos materno-fetales, sino también los sangrados perimenopáusicas, la dismenorrea, la pérdida de masa ósea y el riesgo de cáncer endometrial y ovárico⁴⁹.

Salzer describió hace veinte años que las usuarias de anticonceptivos orales mayores de 40 años presentaban frecuentemente trastornos psicológicos y de sexualidad, atribuyendo estos síntomas a un efecto secundario de los anticonceptivos⁵⁰. Nosotros hemos observado pacientes usuarias de anticonceptivos orales combinados que presentan síntomas climatéricos; en un estudio doble ciego, randomizado (enviado a publicación a *Menopause*), observamos que agregar estrógenos en los días sin hormonas mejoraba esos síntomas, especialmente los bochornos y los trastornos del ánimo. En la Tabla 3 se presentan los resultados.

¿Cómo interpretar estos resultados? Studd ha planteado que las oscilaciones bruscas de estrógenos serían responsables de la aparición de una serie de manifestaciones psiquiátricas en la mujer, independientemente de la edad. Estas oscilaciones se producen en el postparto, en el período premenstrual y en el climaterio; y se manifiestan clínicamente como depresión postparto, síndrome premenstrual y sintomatología climatérica en mujeres predispuestas. Habría un *continuum* en el cual una mujer comienza con depresión post parto, continúa con síndrome premenstrual y termina con climaterio sintomático⁵¹. Sin embargo, no es la ausencia de estrógenos lo que gatilla la sintomatología climatérica, son las oscilaciones de los niveles plasmáticos de estrógenos que producen hipoestrogenismos transitorios a nivel del sistema nervioso central. Como sabemos que el número de receptores estrogénicos disminuye con las menores concentraciones

de estrógenos⁵², podríamos plantear la hipótesis que hipoestrogenismos transitorios provocarían pérdida de receptores, lo que se traduciría en trastornos de la neuroquímica cerebral, comprometiendo el metabolismo de serotonina y catecolaminas. De la lenta y progresiva respuesta clínica que observamos en las mujeres climatéricas que inician terapia de reemplazo hormonal, también podríamos deducir que reinducir dichos receptores requiere semanas y niveles relativamente estables de estrógenos. Las mujeres con anticonceptivos de tres semanas, que presentan síntomas climatéricos, habrían perdido receptores estrogénicos y para reinducirlos necesitamos evitar períodos de hipoestrogenismo relativo como el que sucede en la semana sin píldora. Al reducir los días sin estrógenos en las mujeres que usan anticonceptivos, como lo hicimos en nuestro estudio, habríamos reinducido receptores estrogénicos y mejorado la neuroquímica cerebral. Ahora, ¿Cómo explicar la observación que las mujeres después de 5 años de menopausia, y por lo tanto hipoestrogénicas por un período prolongado, tengan menos síntomas climatéricos que las perimenopáusicas^{3,53}. Una explicación factible sería que las neuronas, en condiciones de hipoestrogenismo permanente, abren vías metabólicas alternativas, no dependiente de estrógenos, que corrigen los trastornos neuroquímicos que originan el déficit agudo de estrógenos, disminuyendo así la sintomatología climatérica. La diferencia entre el déficit agudo y el déficit paulatino de estrógenos, se aprecia en la mayor severidad de la sintomatología climatérica que se observa en la menopausia quirúrgica⁵⁴; en cambio, en la menopausia natural, la sintomatología es más atenuada y no todas las mujeres presentan síntomas; éstas probablemente tuvieron el tiempo y las vías metabólicas alternativas necesarias como para contrarrestar los efectos neuroquímicos del hipoestrogenismo.

TABLA 3.— *Cambios de la sintomatología climatérica al agregar estrógenos en el período libre de píldoras a usuarias de anticonceptivos orales.*

Area de sintomatología (Greene)		Basal	Final	p
<i>Ansiedad</i>	Placebo	9.0 ± 4.8	6.1 ± 3.5	ns
	Estrógenos	9.5 ± 4.1	6.0 ± 2.4	
<i>Depresión</i>	Placebo	8.8 ± 4.0	6.7 ± 3.9	0.002
	Estrógenos	10.3 ± 3.5	3.8 ± 2.9	
Síntomas somáticos	Placebo	10.9 ± 5.3	7.4 ± 5.4	0.03
	Estrógenos	9.7 ± 4.9	4.0 ± 2.5	
Síntomas vasomotores	Placebo	3.3 ± 1.7	3.0 ± 1.7	0.04
	Estrógenos	1.7 ± 1.8	0.7 ± 0.9	
<i>Sexualidad</i>	Placebo	1.8 ± 1.2	1.2 ± 1.2	0.03
	Estrógenos	2.0 ± 0.9	0.5 ± 0.9	

Terapia de reemplazo hormonal en la transición menopáusica

Para indicar la terapia se requiere evaluar clínicamente a la paciente. La evaluación más sencilla y a la vez más necesaria es la de la sintomatología, pero la amplitud y variedad de las manifestaciones clínicas hace conveniente el uso de instrumentos estructurados y validados. El clásico test de Blatt-Kupperman carece de base científica y sólo mantiene un valor histórico⁵⁵. Actualmente el test de Greene es probablemente el test más aceptado y debiera ser en los próximos años el referente para la investigación clínica⁵⁶. La aplicación de este test permite al clínico apreciar objetivamente la sintomatología y discutir con la paciente la posibilidad de iniciar la terapia.

La sustitución hormonal del climaterio se indica cuando las ventajas superan a los eventuales riesgos, y lo característico es indicarla cuando se produce el cese de las menstruaciones o cuando los niveles de FSH y estradiol se alteran. En vista que las manifestaciones del déficit estrogénico son premenopáusicas, especialmente la pérdida de calidad de vida y de masa ósea, debemos plantear la necesidad de adelantar el inicio de la terapia al momento de la aparición del deterioro de la salud de la mujer, independientemente de los ciclos menstruales y de los niveles hormonales. Esta necesidad de iniciar precozmente la terapia se ve reflejada en un estudio de nuestro grupo que muestra que en mujeres de 40 a 59 años de edad, de nivel socioeconómico medio-bajo, el porcentaje de mujeres que iniciaron la terapia en la premenopausia fue de 4.4%, en la perimenopausia 19.3% y en la postmenopausia natural 38.7%; en promedio, 27.3% de estas mujeres estaban con terapia de reemplazo⁵⁷.

Una forma sencilla de iniciar la terapia en la perimenopausia en mujeres mayores de 45 años es usar la clásica terapia secuencial de estrógenos y progesterona indicándola el primer día del ciclo menstrual. La forma combinada continúa no es aconsejable en esta etapa porque produce sangrados importantes e impredecibles⁵⁸. En mujeres más jóvenes, cercanas a los cuarenta años, que presenten bochornos y/o trastornos del ánimo, el uso de estrógenos transdérmicos durante seis meses puede ser adecuado, ya que atenúa las oscilaciones propias de la transición menopáusica; incluso en aquellas con ciclos irregulares el uso de estrógenos transdérmicos puede regularizarlos una vez suspendidos⁵⁹. Si estas mujeres vuelven a presentar sintomatología una vez suspendida la terapia, es el momento de iniciar la terapia hormonal en forma definitiva. Otra alternativa para la mujer con trastornos menstruales es el uso de anticonceptivos en ciclos de 28 días como analizamos en los párrafos anteriores. Con ellos logramos

una mejoría de la sintomatología climatérica y evitamos los sangrados menstruales irregulares.

Un segundo aspecto a considerar es la necesidad de corregir aquellos hábitos de vida que puedan implicar mayor riesgo de enfermedades. Hay que corregir hábitos de vida como la poca ingesta de leche, el tabaco, la obesidad, el sedentarismo, etc. También se debe evaluar y tratar los trastornos lipídicos, diabetes, hipertensión arterial, etc.; no es infrecuente que tengamos que usar antidepressivos. Resumiendo, debemos manejar en forma integral la salud de la mujer.

Un último aspecto, es la necesidad de educar a la paciente. En menopausia existen muchos mitos y desinformación; debemos aclararlos y discutir con ella los efectos del climaterio sobre su salud. Analizar las posibilidades terapéuticas, los costos y los estudios clínicos que realizaremos y con qué objeto los solicitamos. Una educación adecuada disminuirá substancialmente el abandono de la terapia, una situación que se da frecuentemente en los tratamientos prolongados como el del climaterio.

El cese de la función ovárica se manifiesta paulatinamente con una serie de síntomas que deterioran la calidad de vida y con trastornos metabólicos que implican un mayor riesgo de enfermedades crónicas. Estas manifestaciones necesitan ser evaluadas y tratadas para evitar pérdidas en la salud de la mujer, motivo por el cual esta etapa de la vida constituye una oportunidad que tiene el médico para realizar una medicina preventiva eficaz. La educación de la paciente es un desafío que implica brindar conocimientos sobre los efectos del climaterio, la necesidad de mejorar estilos de vida y las posibilidades terapéuticas con sus beneficios y riesgos. La paciente debe incorporarse activamente y ser partícipe de la oportunidad de mejorar su calidad de vida presente y futura.

Agradecimiento: Parte de este trabajo corresponde a una beca para investigación otorgado por el Laboratorio Dupomar SACIF, a quien se agradece.

Bibliografía

1. Burger HG. The menopausal transition. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10: 347-59.
2. Burger HG. The menopause: when it is all over or is it? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 293-5.
3. Blümel JE, Roncagliolo ME, Gramegna G, et al. Prevalencia de síntomas psíquicos y vasomotores en diferentes periodos del Climaterio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62: 412-8.
4. Dorland M; van Kooij RJ; te Velde ER. General ageing and ovarian ageing. *Maturitas* 1998; 30: 113-8.
5. Blümel JE, Cubillos M, Brandt A, et al. Algunas características clínicas de la menopausia. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 1988; 53: 278-82.
6. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion

- during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231-7.
7. Lin S; Lin P; Jiang Y. The shrinkage of ovarian and uterine size and the decline of serum estradiol level in post-menopausal women. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1997; 32: 524-7.
 8. Burger HG; Dudley EC; Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3537-45.
 9. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 31-5.
 10. Santoro N; Brown JR; Adel T, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495-501
 11. Sengos C; Iatrakis G; Andreakos C, et al. Hormonal reproductive status of women at menopausal transition compared to that observed in a group of midreproductive-aged women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2000; 27: 54-6.
 12. Vihko KK. Gonadotropins and ovarian gonadotropin receptors during the perimenopausal transition period. *Maturitas* 1996; 23 Suppl: S19-22
 13. Okatani Y; Morioka N; Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *Journal of pineal research* 2000; 28: 111-8.
 14. Del Rio G; Menozzi R; Della Casa L; et al. Alpha-2 adrenergic activity in perimenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 603-10.
 15. Wise PM. Neuroendocrine modulation of the "menopause": insights into the aging brain. *Am J. Physiol* 1999; 277: E965-E970.
 16. Bernardi F; Petraglia F; Seppala M, et al. Somatotrophic axis and body weight in pre-menopausal and post-menopausal women: evidence for a neuroendocrine derangement, in absence of changes of insulin-like growth factor binding protein concentrations. *Hum Reprod* 1998; 13: 279-84.
 17. Bakos O; Heimer G. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the endometrium related to the histological findings in pre- and perimenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45: 199-204.
 18. Guthrie JR; Dennerstein L; Hopper JL, et al. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 437-42.
 19. Baker A; Simpson S; Dawson D. Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *J Psychosom Res* 1997; 43: 359-69.
 20. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17-23.
 21. Gramegna G, Blumel JE, Roncagliolo ME, et al. Patrones de conducta sexual en mujeres chilenas. *Rev Med Chil*. 1998; 126: 162-68.
 22. Instituto Nacional de Estadísticas. Demografía. República de Chile. Ed INE. 1998.
 23. Peters HW, Westendorp IC, Hak AE, et al. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine* 1999; 246: 521-8.
 24. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; 35: 779-92.
 25. Do KA, Green A, Guthrie JR, et al. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 584-93
 26. Blumel JE, Roncagliolo ME, Brandt A, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres. Cambios asociados con la edad, la menopausia y la terapia estrogénica. *Rev Soc Argentina Nutrición*. 1994; 5: 7-12.
 27. Shelley JM, Green A, Smith A, et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 39-45.
 28. Casiglia E, Ginocchio G, Tikhonoff V, et al. Blood pressure and metabolic profile after surgical menopause: comparison with fertile and naturally-menopausal women. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14: 799-805.
 29. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, et al. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151: 97-102.
 30. Tchernof A, Poehlman ET. Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res* 1998; 6: 246-54.
 31. Blümel JE, Castelo-Branco C, González P, et al. Transdermal estrogens do not appear to modify the extension of lesional areas of aortic atherosclerosis in oophorectomized rabbits on a cholesterol rich diet. *Atherosclerosis* 2000; 148: 303-8.
 32. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47-51
 33. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 408-16.
 34. Blumel JE. Estrogens prevents osteoporotic fractures. In How do anti-osteoporotic agents prevent fractures? E. J. A. Roldán, J. L. Ferretti. (eds) *Bone* 2000; 26: 393-6.
 35. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Medscape Womens Health* 2000; 5: 1-16
 36. Hofbauer LC; Khosla S; Dunstan CR, et al; Spelsberg TC; Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4367-70.
 37. Hughes DE, Dai A; Tiffée JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* 1996; 2: 1132-6.
 38. Hoshino H, Kushida K, Takahashi M, et al. Changes in levels of biochemical markers and ultrasound indices of Os calcis across the menopausal transition. *Osteoporosis international* 2000; 11: 128-33.
 39. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause. Results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996; 25: 277-80.
 40. Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, et al. Bone mineral density and its change in pre-and perimenopausal white women: the Michigan Bone Health Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1134-40.
 41. Smeets-Goevaers CG, Lesusink GL, Papapoulos SE, et al. The prevalence of low bone mineral density in Dutch perimenopausal women: the Eindhoven perimenopausal osteoporosis study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 404-9.
 42. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, et al. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1402-7.
 43. Fettes I. Migraine in the menopause. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 1): S29-33.
 44. Paleev NP, Shabalin VN, Chereiskaia NK, et al. Specific aspects of the course of bronchial asthma therapy in perimenopausal period. *Klinicheskaia meditsina* 1999; 77: 17-20.
 45. Triadafilopoulos G, Finlayson M, Grellet C. Bowel

- dysfunction in postmenopausal women. *Women Health* 1998; 27: 55-66.
46. Panyakhamlerd K, Chotnopparatpattara P, Taechakraichana N, et al. Skin thickness in different menopausal status. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1999; 82: 352-6.
 47. Castelo-Branco C, Guerra A, Blümel JE, et al. Piel y Menopausia: efectos de la edad, estado hormonal y tratamientos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2000; 65: 143-51.
 48. Gray RH. Biological and social interactions in determination of late fertility. *J Biosoc Sci* 1979; suppl 6: 97-115.
 49. Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1373-7.
 50. Salzer H, Schneider WH, Eppel W. Contraception in preclimacteric women with special regard to oral contraceptives. *Wien Med Wochenschr* 1980; 130: 218-21.
 51. Studd J, Smith R. Oestrogens and depression in women. *The Diplomat* 1994; 1:18-23.
 52. Xiao CW, Goff AK. Hormonal regulation of oestrogen and progesterone receptors in cultured bovine endometrial cells. *J Reprod Fertil* 1999; 115: 101-9.
 53. O'Connor VM, Del Mar CB, Sheehan M, et al. Do psychosocial factors contribute more to symptom reporting by middle-aged women than hormonal status?. *Maturitas* 1994; 20: 63-9.
 54. Utian Wh. The true clinical features of postmenopause and oophorectomy, and their response to oestrogen therapy. *S Afr Med J*. 1972; 46: 732-7.
 55. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29: 19-24.
 56. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29: 25-31.
 57. Blümel JE, Blake E, Etchevers G. Prevalencia y abandono de la terapia hormonal de reemplazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1996; 62: 75-81.
 58. Blümel JE, Roncagiolo ME, Gramegna G, et al. Estudio doble ciego del efecto sobre la sintomatología menopáusica, el perfil lipídico y el grosor endometrial de una terapia continua de valerato de estradiol más acetato de medroxiprogesterona. *Rev Chilena de Obstet Ginecol* 1994; 59: 354-60.
 59. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, et al. Transdermal estrogen replacement therapy in normal perimenopausal women: effects on pituitary-ovarian function. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 49-53.

The aim of all medical science is to combat suffering to prolong life, and to keep mankind as far as possible in a state of vigorous health. Many branches of medical science have developed to this end but the parent stem from which they all sprang and to which they all still look for support and nourishment is the branch of medical science dealing with living human beings.

El propósito de la ciencia médica es combatir el sufrimiento, prolongar la vida y mantener a la humanidad, en tanto sea posible, en una vigorosa salud. Muchas ramas de la ciencia médica se han desarrollado para cumplir este fin, pero el tronco, del cual todas se originan y al cual todas aun se dirigen para solicitar ayuda y nutrimento, es la rama de la ciencia médica que se ocupa de los seres humanos vivientes.

Lewis Thomas (1913-1993)

Clinical Science, London: Shaw and Sons, 1934