

¹Departamento de Medicina Interna Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

El trabajo no recibió Apoyo Financiero. Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido el 14 de abril de 2016, aceptado el 16 de septiembre de 2016.

Correspondencia a:
Dr. Juan Enrique Blümel
Orquídeas 1068. Dpto. 303.
Providencia. Santiago, Chile.
juan.blumel@redsalud.gov.cl
jebelumel@vtr.net

Los riesgos de no usar terapia hormonal de la menopausia: deterioro de la calidad de vida

JUAN ENRIQUE BLÜMEL¹, EUGENIO ARTEAGA²

The risks of avoiding hormone replacement therapy during menopause

Menopause is associated with several symptoms which, if they reach certain intensity, can severely impair the quality of life. Overall, 90.9% of Latin American women will have at least one climacteric symptom and in 25%, these will be severe. Musculoskeletal pain, physical and mental fatigue and depressed mood are the most common climacteric symptoms. Dyspareunia, mood disorders and irritability can significantly alter female sexuality. Hot flashes are the symptoms most frequently related to menopause by both physicians and patients. However, it is one of the less common menopausal symptoms. This symptom reflects the neurochemical brain disorders caused by estrogen deficiency. The central nervous system (CNS) is also involved in changes of body composition leading to higher adipose tissue accumulation during climacterium, deteriorating quality of life and increasing the risk for chronic non-transmittable diseases. Menopausal discomfort also overloads health systems increasing the demand for medical services and decreasing productivity by labor absenteeism. Hormone therapy of menopause (HTM) decreases menopausal symptoms and improves quality of life. If we do not prescribe HTM to those women who need it, we could deprive them from several potential health benefits.

(Rev Med Chile 2017; 145: 760-764)

Key words: Cardiovascular Diseases; Hormone Replacement Therapy; Menopause; Osteoporosis, Postmenopausal; Postmenopause.

El climaterio se asocia a un deterioro de la calidad de vida y a un aumento de enfermedades crónicas, tales como osteoporosis y enfermedades cardiovasculares¹⁻³. La terapia hormonal de la menopausia (THM) y la adopción de estilos de vida sanos constituyen las principales armas terapéuticas para contrarrestar los efectos de la falencia estrogénica prolongada en la salud de la mujer⁴. Sin embargo, la THM, después de haber alcanzado una gran popularidad entre los médicos y las mujeres hace algunas décadas, fue abandonada masivamente a partir del año 2002 como consecuencia de la publicación de estudio de Grupo de Investigadores Iniciativa de Salud

de la Mujer (WHI), el cual señaló que los riesgos de esta terapia superaban a sus beneficios^{5,6}. En este artículo analizaremos el impacto que puede provocar en la calidad de vida relacionada con la salud el no usar la THM.

Climaterio y calidad de vida

La menopausia se asocia con una serie de molestias que, si alcanzan cierta intensidad, pueden deteriorar severamente la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), ha sido definida como “la evaluación subjetiva de la influencia del estado de salud actual, el cuidado

de la salud y las actividades promotoras de la salud, en la habilidad para alcanzar y mantener un nivel de funcionamiento general que permita seguir las metas valoradas de vida y que esto se refleje en su bienestar general⁷. Específicamente, en el ámbito del climaterio, está claro que las consecuencias del cese de la función ovárica deben contemplarse también desde la perspectiva de la CVRS. No basta, por tanto, identificar la presencia de bochornos u otros síntomas, sino que también interesa la apreciación subjetiva de la mujer, quien dirá si ve afectado o no su bienestar por una determinada molestia. Interesa conocer además, si los cambios psíquicos afectan su capacidad laboral, su capacidad de relacionarse con diferentes personas, y en general, con su entorno.

En la Tabla 1 se muestra la prevalencia de diversos síntomas climatéricos y el grado de severidad de esta sintomatología en un estudio que analizó con la escala MRS (http://www.menopause-rating-scale.info/documents/MRS_Chile.pdf) a 8.373 mujeres de 40 a 59 años en 12 países latinoamericanos⁷. Globalmente, 90,9% de la población estudiada tenía al menos un síntoma climatérico y en 24,9%, algunos de estos síntomas tenían una intensidad severa (puntaje del síntoma superior a 2 en escala MRS).

Las molestias osteomusculares, el cansancio físico y mental y el ánimo depresivo fueron alta-

mente prevalentes; la intensidad de estos síntomas fue severa en 15,6%, 13,8% y 13,7% de las mujeres, respectivamente. Interesantemente, las molestias osteomusculares son el síntoma severo más prevalente en este grupo de mujeres y esta observación es compatible con el hecho que esta sintomatología es responsable de 44,3% del ausentismo laboral femenino en un hospital chileno⁸; en el mercado laboral de Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) los dolores musculoesqueléticos provocan pérdidas estimadas en 61,2 billones de dólares⁹. A estos costos del ausentismo laboral deberemos agregar el costo que implica a los sistemas de salud la mayor demanda de servicios médicos que originan estos síntomas. Un estudio realizado en Finlandia determinó que los médicos generales piden exámenes de laboratorio a 12% de los pacientes con molestias musculoesqueléticas, imagenología a 24%, al 61% de los pacientes se le prescriben analgésicos, 16% van a kinesiólogo y 7% se deriva a especialista¹⁰. Muchas veces esta sintomatología osteomuscular es diagnosticada como fibromialgia, un cuadro con el cual la menopausia comparte similitudes no sólo sintomáticas, sino que también etiopatogénicas y terapéuticas, pudiendo, por lo tanto, la THM ser una alternativa terapéutica cuando otras terapias hayan fracasado¹¹.

Los síntomas vasomotores, los bochornos y la diaforesis son las molestias más frecuentemente asociadas con la menopausia, tanto por los médicos como por las pacientes; sin embargo, es uno de los síntomas menos prevalentes, como puede apreciarse en la Tabla 1; tienen una prevalencia de sólo 9,6%. Sin embargo, su presencia se asocia con mayor riesgo de presentar palpitaciones precordiales, insomnio, trastornos de la función sexual, ansiedad, irritabilidad, agotamiento físico-mental, molestias genitourinarias y dolores osteoarticulares¹². Esta asociación podría sugerir que algunos síntomas menopáusicos comparten una etiopatogenia común. En este sentido apunta la observación de Murphy, que relaciona altos niveles de temperatura corporal central, fenómeno que precede a los bochornos, con pobre calidad de sueño; y vincula ambos síntomas con bajos niveles de estradiol y altos niveles de gonadotrofinas¹³. Además, la disminución de estradiol no sólo afecta al centro hipotalámico de regulación de la temperatura, implicado en la etiopatogenia de los bochornos, sino que también a las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas¹⁴.

Tabla 1. Prevalencia de síntomas climatéricos⁹

Síntomas (MRS)	Prevalencia de síntomas (%)	
	Leves a severos	Sólo severos
Dolores osteomusculares	63,0	15,6
Fatigabilidad	64,8	13,8
Trastornos del ánimo	60,5	13,7
Problemas de sueño	59,0	13,2
Irritabilidad	64,6	12,3
Sequedad vaginal	45,9	11,2
Trastornos sexualidad	46,6	10,8
Ansiedad	53,9	10,7
Bochornos, sudores	54,5	9,6
Molestias urinarias	42,1	8,2
Palpitaciones	43,8	5,0
Total	90,9	24,9

Por lo tanto, no es sorprendente que las mujeres con síntomas vasomotores tengan más trastornos psicológicos y que fármacos que modulan la neurotransmisión, como algunos antidepresivos, resulten útiles para tratar no sólo los bochornos, sino que también los trastornos del ánimo, disturbios del sueño y los síntomas somáticos del climaterio¹⁵. Por lo tanto, la presencia de síntomas vasomotores, por su asociación a otros síntomas climatéricos, son un fuerte indicador de mala calidad de vida¹⁶. Pero los bochornos no sólo afectan al bienestar general de la mujer, sino que su presencia se ha asociado también con un mayor riesgo cardiovascular¹⁷.

La sexualidad es otro componente de la calidad de vida de la mujer y es reflejo de su bienestar físico, psicológico y social¹⁸. El climaterio, al asociarse a dispareunia por atrofia urogenital, a trastornos del ánimo y a irritabilidad, puede alterar significativamente la función sexual femenina. Un estudio que evaluó con el *Índice de función sexual femenina* (<http://www.fsfiquestionnaire.com/>) en 7.243 mujeres sanas de 40 a 59 años de edad en 19 centros de salud de Latinoamérica, mostró que 56,8% de ellas presentaban disfunción sexual y 25,6% no había tenido actividad sexual en los últimos doce meses. El principal factor de riesgo asociado con falla sexual fue la mala lubricación vaginal (OR: 3,86; IC 95% 3,37-4,43); mientras que, factores protectores fueron el mejor nivel educacional, buena relación de pareja y el mejor nivel socioeconómico¹⁹.

Si consideramos que la "calidad de vida en salud" representa la evaluación del impacto que una condición de salud tiene en la vida diaria, la sintomatología menopáusica cuando alcanza un nivel de severidad moderada a severa, es esperable que la deteriore²⁰. De acuerdo a la escala MRS, hay un compromiso severo de la calidad de vida (puntaje total de MRS > 16 puntos) en 12,9% de las mujeres premenopáusicas de 40 a 44 años; cifra que aumenta a 26,4% en la perimenopausia, a 31,6% en la postmenopausia temprana y a 29,9% en la posmenopausia tardía (> 5 años)⁷. El hecho que la sintomatología climatérica preceda a la menopausia obliga a tener presente el diagnóstico de transición menopáusica en toda mujer mayor de 40 años que tenga alguno de los síntomas característicos, aunque tenga ciclos menstruales normales, y si es necesario se puede indicar cambios de estilos de vida, iniciar THM o ambos²¹.

Obesidad y calidad de vida

Lo obesidad no sólo implica un mayor riesgo de enfermedades crónicas, sino que deteriora también la calidad de vida²². Durante el climaterio los trastornos de la neuroquímica no sólo están involucrados en la etiopatogenia de la sintomatología menopáusica, sino que también en los cambios de la composición corporal, especialmente en el aumento tejido adiposo que se observa en las mujeres de mediana edad, un factor central en la etiopatogenia de las enfermedades crónicas. Así, por ejemplo, hay una serie de evidencias que respaldan una etiología común para los trastornos del estado de ánimo y la obesidad, siendo los mecanismos de señalización celular los principales implicados, ya que estas señales modulan el equilibrio de la energía y la estabilidad del ánimo. La leptina, por ejemplo, tiene muchas acciones dentro del cerebro, incluyendo la reducción de la ingesta de alimentos y el aumento del gasto energético. Morris ha señalado que, en la obesidad, más que un déficit de leptina, hay una resistencia a su acción y, en consecuencia, una disminución de sus señales, lo cual llevaría a mayor ingesta alimentaria y disminución del gasto calórico. Este autor concluye que leptina se asocia a depresión y que esta relación parece ser mediada por un aumento de la adiposidad²³. Sin embargo, la leptina no es el único actor que juega un rol importante en los trastornos del ánimo y en la obesidad, ya que hay también otras señales implicadas: neuropéptidos orexigénicos y anorexígenos, factores metabólicos, hormonas de estrés, citoquinas y factores neurotróficos²⁴. Después de la menopausia se alteran muchas de estas vías metabólicas de señalización. Por ejemplo, el hipoestrogenismo altera la sensibilidad a la leptina a nivel del sistema nervioso central (SNC) y, como consecuencia, modifica la distribución de la grasa corporal²⁵. Esto sería consistente con la resistencia a la leptina observado durante el climaterio, que se expresa por un aumento del apetito, obesidad y depresión. Es pertinente destacar que hay un sinnúmero de otros mecanismos que pudieran estar implicados en el aumento de peso corporal observado durante la transición a la menopausia. El hipoestrogenismo se asocia con un incremento de la adiposidad, lo cual podría ser consecuencia del aumento de los neuropéptidos orexigénicos (neuropéptido Y, grelina y hormona concentradora de melanina) y

disminución de los neuropéptidos anorexígenos (insulina, leptina y serotonina)²⁶. Se ha descrito que los trastornos del ánimo, un síntoma frecuente en el climaterio, se asocian a sedentarismo, otro factor que incrementa el riesgo de obesidad (OR 1,50; IC 95% 1,30-1,53)²⁷. Por lo tanto, la deficiencia de estrógenos ejerce una multiplicidad de mecanismos que podrían explicar el aumento de peso observada en mujeres de mediana edad.

Terapia hormonal de la menopausia

Un metaanálisis que analiza sólo estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, muestra que la THM reduce en 77% la frecuencia de síntomas vasomotores y en 87% su intensidad²⁸. Pero la THM mejora no sólo los bochornos, sino que también atenúa una serie de otros síntomas climatéricos como los trastornos del ánimo, dolores osteomusculares, mala calidad de sueño, etc. Todo ello, impacta positivamente en la calidad de vida de la mujer climatérica. Un estudio realizado en EE. UU. en 459 mujeres evaluadas durante 1 año con el *Women's Health Questionnaire*, con el cuestionario 15D y con una escala visual análoga de síntomas menopáusicos, encontró que la terapia combinada continua de estrógenos y progestinas producía una mejoría significativa de la calidad de vida ya a las 12 semanas de uso y que esta mejoría se incrementaba hasta la semana 52 del estudio en todos los dominios de calidad de vida²⁹.

Conclusión

Podríamos concluir señalando que las molestias climatéricas son altamente prevalentes en la población femenina, que aparecen antes de la menopausia y que pueden deteriorar significativamente la calidad de vida, fenómeno que es reversible al utilizar THM. El privar de THM a las mujeres con síntomas climatéricos impide revertir estos síntomas y lograr mejoría de la calidad de vida asociado a esta terapia. Finalmente, no podemos dejar de mencionar la mayor sobrecarga a los sistemas de salud que origina la polisintomatología de estas mujeres. Creemos que ha llegado el momento de que los profesionales de la salud reciban más información sobre las consecuencias

de la menopausia, exenta de sesgos, y que todos nos involucremos con mayor fuerza en el manejo clínico de la mujer menopáusica.

Referencias

1. Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34 (1): 17-23.
2. Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68 (10): 1226-35.
3. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42 (2): 227-53.
4. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17 (5): 540-56.
5. Jewett PI, Gangnon RE, Trentham-Dietz A, Sprague BL. Trends of postmenopausal estrogen plus progestin prevalence in the United States between 1970 and 2010. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (4): 727-33.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-33.
7. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric* 2012; 15 (6): 542-51.
8. Blümel JE, Sáez L, Roncagliolo ME, Tacla X, Brandt A. [Decrease of labor absenteeism associated with hormone replacement therapy in postmenopausal women]. *Rev Med Chile* 1995; 123 (8): 948-53.
9. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003; 290 (18): 2443-54.
10. Mäntyselkä PT, Kumpusalo EA, Ahonen RS, Takala JK. Direct and indirect costs of managing patients with musculoskeletal pain-challenge for health care. *Eur J Pain* 2002; 6 (2): 141-8.
11. Blümel JE, Palacios S, Legorreta D, Vallejo MS, Sarra S. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? *Maturitas* 2012; 73 (2): 87-93.

12. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, Avis NE, Hess R, Crandall CJ, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause* 2008; 15 (5): 841-7.
13. Murphy PJ, Campbell SS. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep* 2007; 30 (12): 1788-94.
14. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25 (5): 303-14.
15. Warren MP. Missed symptoms of menopause. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (12): 2041-50.
16. Savolainen-Peltonen H, Hautamäki H, Tuomikoski P, Ylikorkala O, Mikkola TS. Health-related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized placebo-controlled trial with hormone therapy. *Menopause* 2014; 21 (7): 732-9.
17. Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122 (11): 1560-7.
18. Ojaniatva A, Makinen J, Helenius H, Korkeiia K, Sundell J, Rautava P. Sexual activity and perceived health among Finnish middle-aged women. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 29.
19. 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 (6): 1139-48.
20. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, et al. PRO Harmonization Group. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* 2003; 6 (5): 522-31.
21. Blümel JE, Lavín P, Vallejo MS, Sarrá S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric* 2014; 17 (3): 235-41.
22. Taylor VH, Forhan M, Vigod SN, McIntyre RS, Morrison KM. The impact of obesity on quality of life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27 (2): 139-46.
23. Morris AA, Ahmed Y, Stoyanova N, Hooper WC, De Staerke C, Gibbons G, et al. The association between depression and leptin is mediated by adiposity. *Psychosom Med* 2012; 74 (5): 483-8.
24. Rossetti C, Halfon O, Boutrel B. Controversies about a common etiology for eating and mood disorders. *Front Psychol* 2014; 5: 1205.
25. Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, Benoit SC. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes* 2006; 55 (4): 978-87.
26. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122 (1-3): 65-73.
27. Blümel JE, Chedraui P, Aedo S, Fica J, Mezones-Holguín E, Barón G, et al. Obesity and its relation to depressive symptoms and sedentary lifestyle in middle-aged women. *Maturitas* 2015; 80 (1): 100-5.
28. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2001; 4 (1): 58-74.
29. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, Mustonen M, Salminen K, Ylikangas S; Indivina 321 Study Group. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13 (3): 116-23.