Recomendaciones actualizadas sobre terapia hormonal de la posmenopausia y estrategias preventivas para la salud de la mediana edad (I parte)

D. W. STURDEE, A. PINES, D. F. ARCHER, R. J. BABER, D. BARLOW, M. H. BIRKHÄUSER, M. BRINCAT, L. CARDOZO, T. J. DE VILLIERS, M. GAMBACCIANI, A. A. GOMPEL, V. W. HENDERSON, C. KLUFT, R. A. LOBO, A. H. MACLENNAN, J. MARSDEN, R. E. NAPPI, N. PANAY, J. H. PICKAR, D. ROBINSON, J. SIMON, R. L. SITRUK-WARE Y J. C. STEVENSON*

Introducción

La última década ha mostrado importantes fluctuaciones en las opiniones sobre los beneficios y riesgos de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la posmenopausia. En julio del año 2002, la publicación de los primeros datos del ensayo clínico Women's Health Initiative (WHI) marcó un importante punto de inflexión en el manejo de la menopausia. Este se categorizó como un estudio de prevención primaria para enfermedad coronaria. No obstante, los investigadores del WHI concluyeron que la THR no era cardioprotectora y que la relación riesgo-beneficio no era favorable para el uso de hormonas en la posmenopausia en prevención de enfermedades crónicas. Esto probablemente se debió a que la edad promedio de reclutamiento fue de 63 años, cuando los síntomas de la menopausia generalmente ya han terminado y rara vez se inicia THR, siendo esta una diferencia importante con la práctica clínica habitual que no fue considerada. Como resultado, hubo un cambio dramático en la prescripción, obedeciendo a las recomendaciones de reservar la THR para mujeres muy sintomáticas, y limitar su uso al 'menor tiempo necesario' y a la 'mínima dosis efectiva'. En esta atmósfera, la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) inició un taller en Viena (diciembre 2003), de cuya discusión se obtuvo un artículo de postura de la IMS sobre el tema. Fundamentalmente, la IMS no aceptó algunas interpretaciones atribuidas a los resultados del WHI e, independiente de las limitantes impuestas por autoridades oficiales de salud locales o regionales, pidió un enfoque más equilibrado de los datos científicos. Debido al aumento de información adicional proveniente de ambas ramas del estudio WHI, ya sea en evaluaciones observacionales u otras formas de estudio posteriores, el año 2007 se actualizó la primera Postura Oficial de la IMS, ampliando las aplicaciones al manejo de la menopausia y al manejo de la salud de la mujer adulta en general. Esta postura oficial revisada se formuló en un taller en Budapest en febrero del año 2007, en el que 30 expertos de los diversos campos de la medicina de la menopausia presentaron la información actualizada, y delegados de las 60 sociedades de menopausia nacionales y regionales de todos los continentes participaron en las discusiones.

La revisión actual (2011) de las recomendaciones de la IMS se publica en una atmósfera bastante más racional relativa a la THR en la posmenopausia. El péndulo osciló, regresando desde su máximo sentimiento negativo luego de la liberación detallada de los datos del estudio WHI, que demostraron la importancia de la edad de inicio de THR y del perfil de seguridad de esta en mujeres menores de 60 años.

Siendo estas perspectivas exactamente las mismas que las expresadas por la IMS en las recomendaciones previas, la presente actualización es similar a la versión del 2007, pero con la información clínica adicional donde

* D. W. Sturdee y A. Pines, en representación del Grupo de Redacción de la Sociedad Internacional de Menopausia.

fuere necesario. Esta fue elaborada por un pequeño grupo de expertos en la redacción y no en un taller formal; no obstante, se trata de los puntos de vista considerados por la IMS sobre los principios de la THR en los períodos peri y posmenopáusicos. En el texto de las recomendaciones, el término THR será usado para diversas terapias incluyendo estrógenos, progestágenos, terapias combinadas, andrógenos y tibolona. La IMS tiene conciencia de las variaciones geográficas en relación con las diferentes prioridades de necesidad de cuidado médico y diferencias de prevalencia de enfermedades; también de las actitudes de las personas, de la comunidad médica y de las autoridades de salud específicas en cada país hacia el manejo de la menopausia; y de las diferencias en la disponibilidad y concesión de licencias de productos, todo lo cual puede repercutir en la THR. Por ende, estas recomendaciones y los mensajes clave subsecuentes ofrecen una visión global y simple, que sirve como plataforma común en temas relacionados a los diversos aspectos del tratamiento hormonal, y que puede adaptarse y modificarse fácilmente de acuerdo con las necesidades locales.

Principios fundamentales

El considerar la posibilidad de THR para mantener la salud de mujeres peri y posmenopáusicas debe ser parte de una estrategia global que incluya recomendaciones de estilo de vida en materia de alimentación y ejercicio, no fumar y consumo de alcohol en rangos seguros. La THR debe ser individualizada y ajustada según los síntomas y la necesidad de prevención y también según la historia personal y familiar, según los resultados de investigaciones relevantes y las preferencias y expectativas de la mujer. Los riesgos y beneficios de la THR difieren en mujeres que se encuentran en la transición menopáusica comparados con los de mujeres mayores. La THR incluye una amplia diversidad de productos hormonales y vías de administración, con riesgos y beneficios potencialmente diferentes. Por lo tanto, el término 'efecto de clase' es confuso e inapropiado. Sin embargo, la evidencia respecto a las diferencias en los riesgos y beneficios entre los distintos productos es limitada.

Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica previa a los 45 años de edad, y en particular antes de los 40 años, tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis y pueden estar en mayor riesgo de trastornos afectivos y de demencia. El uso de THR podría reducir estos riesgos, pero la evidencia es limitada a este respecto. La THR es capaz de reducir los síntomas climatéricos y de preservar la densidad ósea, y se recomienda por lo menos hasta la edad promedio de la menopausia.

La consejería debe transmitir los beneficios y riesgos de la THR en términos claros y comprensibles, por ejemplo en números absolutos más que en cambios porcentuales respecto a la basal (como es el riesgo relativo). Esto permite a la mujer y a su médico tomar una decisión bien informada acerca de la THR. Puede también ser útil el disponer de información escrita sobre los riesgos y beneficios, así como de panfletos de toma de decisiones.

La THR no debe recomendarse sin una indicación clara, ya sean síntomas o efectos físicos significativos de deficiencia de estrógenos

Las mujeres usuarias de THR debieran tener al menos una consulta anual que incluya examen físico, actualización de los antecedentes médicos y familiares, evaluación pertinente de laboratorio y de imágenes, análisis del estilo de vida, y estrategias para prevenir o disminuir enfermedades crónicas. No se requiere de aumentar el tamizaje mamográfico o de citología cervical.

No hay razones para imponer limitaciones obligatorias a la duración de la THR. La decisión de continuar o no la terapia debe ser a discreción de la mujer bien informada y de su profesional de salud, dependiendo de los objetivos específicos y de una estimación objetiva de los beneficios y riesgos en curso.

La dosis debe ajustarse a la más baja que sea efectiva. Dosis de THR más bajas que las usadas con anterioridad pueden atenuar los síntomas de manera suficiente y mantener la calidad de vida de muchas mujeres. Aún falta información sobre los tratamientos de dosis bajas a largo plazo, en cuanto a sus implicancias cardiovasculares y al riesgo de fracturas o de cáncer.

En general, se deben agregar progestágenos a los estrógenos sistémicos en todas las mujeres con útero, para prevenir hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. Sin embargo, la progesterona natural y algunos progestágenos tienen efectos beneficiosos específicos que pudieren justificar su uso más allá de las acciones previstas para el endometrio, por ejemplo, el efecto documentado de la drospirenona de bajar la presión sanguínea. Además, los progestágenos pueden no ser iguales en lo que respecta a posibles efectos metabólicos adversos, o al riesgo de cáncer de mama asociado a su combinación con estrogenoterapia prolongada. Los estrógenos vaginales en dosis bajas, administrados para el alivio de la atrofia urogenital, son absorbidos sistémicamente, pero no a niveles que estimulen el endometrio y, por lo tanto, no se requieren progestágenos concurrentes. La liberación directa del progestágeno a la cavidad endometrial, ya sea desde la vagina o desde un dispositivo intrauterino, provee protección endometrial pudiendo causar menos efectos progestativos sistémicos que otras vías de administración.

El reemplazo de andrógenos debe reservarse para mujeres con signos y síntomas clínicos de insuficiencia androgénica. El reemplazo de andrógenos frecuentemente tiene efectos beneficiosos significativos en mujeres con ooforectomía bilateral o con insuficiencia suprarrenal, en particular para una buena función sexual y calidad de vida relacionada a la salud.

THR: beneficios

Generales

La THR sigue siendo la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y para la atrofia urogenital. Con THR pueden mejorar otras molestias relacionadas a la menopausia tales como dolores articulares y musculares, cambios del ánimo, trastornos del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido). La calidad de vida y la disfunción sexual también pueden mejorar. La administración de THR individualizada (incluyendo preparados androgénicos cuando corresponda) puede mejorar tanto la sexualidad como la calidad de vida global.

Osteoporosis posmenopáusica

La THR es eficaz para prevenir la pérdida ósea asociada a la menopausia y disminuir la incidencia de cualquier fractura osteoporótica, incluyendo fracturas vertebrales y de cadera, incluso en mujeres sin alto riesgo de fractura. Con base en la evidencia de la eficacia, costo y seguridad, la THR puede ser considerada como una de las terapias de primera línea para la prevención y el tratamiento de fracturas en mujeres posmenopáusicas, menores de 60 años, con riesgo aumentado de fractura. Después de los 60 años, el inicio de THR con el único propósito de prevención de fracturas no es recomendable. El continuar la THR después de los 60 años, con el único propósito de prevención de fracturas, debe considerar los posibles efectos a largo plazo de la dosis específica y del método de administración de la THR comparado con otros tratamientos no-hormonales de eficacia probada.

El efecto protector de la THR sobre la densidad mineral ósea (DMO) declina a velocidad impredecible luego de la suspensión de la terapia, aunque puede permanecer algún grado de protección de fracturas luego de la interrupción. Si la paciente aún se considera en riesgo de fractura luego del cese de la THR, se debe administrar una terapia adicional comprobada de preservación ósea.

La evidencia del efecto protector de fracturas de la THR es con dosis estándar de estrógenos conjugados de equino (ECE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrados por vía oral. La evidencia de protección contra la pérdida de densidad mineral ósea existe para dosis menores que la estándar en administración oral (ECE y 17β-estradiol) y transdérmica (17β-estradiol). La tibolona, molécula sintética con afinidad por los receptores de estrógenos, de progesterona y de andrógenos, ha probado ser eficaz contra fracturas vertebrales y no-vertebrales. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), raloxifeno, lasofoxifeno y bazedoxifeno, reducen el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales previas.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en mujeres posmenopáusicas. Las principales medidas de prevención primaria (aparte de dejar de fumar y controlar la dieta) son la baja de peso, disminución de la presión sanguínea, ejercicio regular, y control de diabetes y de lípidos. La THR tiene el potencial de mejorar el perfil de riesgo cardiovascular mediante sus efectos beneficiosos sobre la función vascular, los niveles de colesterol, el metabolismo de la glucosa, y la presión sanguínea.

Existe evidencia de que la terapia estrogénica puede ser cardioprotectora si se inicia en torno a la menopausia y es continuada por largo plazo (concepto a menudo referido como 'ventana de oportunidad de tratamiento'). La THR disminuye el riesgo de diabetes y, mediante la mejoría de la acción de la insulina en mujeres con resistencia a la insulina, tiene efectos positivos sobre otros factores de riesgo relacionados a enfermedad cardiovascular, tales como el perfil lipídico y el síndrome metabólico.

En mujeres menores de 60 años, recientemente menopáusicas y sin evidencia de enfermedad cardiovascular, el inicio de THR no causa daño temprano y puede reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedad coronaria. La continuación de la THR más allá de los 60 años de edad debe decidirse como parte de un análisis global de riesgos y beneficios.

El inicio de THR en mujeres de edad avanzada o en aquellas que tienen más de 10 años de posmenopausia, puede asociarse con un riesgo aumentado de eventos coronarios, principalmente en los primeros dos años de uso. Por lo tanto, no es recomendable iniciar THR después de los 60 años de edad con el único fin de prevención primaria de enfermedad coronaria. Además, está establecido que el inicio de THR en mujeres mayores con enfermedad coronaria, en forma rutinaria, no es apropiado.

Otros beneficios

La THR sistémica y especialmente los estrógenos locales pueden corregir los cambios del tracto urogenital por deficiencia estrogénica y mantener la salud vaginal. La THR tiene beneficios para el tejido conectivo, piel, articulaciones y discos intervertebrales. La combinación de ECE más AMP durante más de cuatro años puede reducir el riesgo de cáncer de colon. La THR iniciada cerca a la menopausia o en mujeres posmenopáusicas más jóvenes se asocia a disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer.

THR: potenciales efectos adversos graves

Los estudios sobre los riesgos del uso de hormonas en la posmenopausia se han centrado principalmente en cáncer de mama y de endometrio, tromboembolismo venoso (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda), accidentes vasculares encefálicos y eventos coronarios.

Cáncer de mama

La incidencia de cáncer de mama varía en los diferentes países. Por ello, los datos disponibles pueden no ser aplicables a todas partes. El grado de asociación entre cáncer de mama y THR postmenopáusica sigue siendo controversial.

Se debe persuadir a las mujeres en cuanto a que el posible aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con THR es bajo (menos que 0,1% anual, o una incidencia menor de 1,0 cada 1000 mujeres por año de uso), y menor que el riesgo aumentado asociado a factores habituales de estilo de vida, como obesidad y consumo de alcohol. Los datos del estudio aleatorizado y controlado WHI demostraron que no había aumento de riesgo en las nuevas usuarias de THR durante los cinco a siete años del inicio de tratamiento. La mayoría de los sujetos en el estudio WHI tenían sobrepeso o eran obesas, pudiendo estar afectado su riesgo basal de cáncer de mama.

Datos del estudio WHI y del Estudio de Salud de las Enfermeras (Nurses' Health Study) sugieren que la administración a largo plazo de estrógenos solos (7 y 15 años, respectivamente) no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres de América del Norte. Estudios observacionales europeos recientes sugieren que el riesgo puede aumentar luego de cinco años de terapia.

Después del WHI, la concomitancia de la dramática disminución en el uso de THR con la reducción inmediata en la incidencia de cáncer de mama descrita en algunos estudios se presentó como prueba del efecto carcinogénico de los estrógenos. Sin embargo, datos recientes indican que existe un aumento en la incidencia de cáncer de mama a pesar de la estabilización en el número de usuarias de THR, sugiriendo que la THR puede ser un promotor de un tumor mamario ya existente, más que un iniciador de cáncer.

No hay información suficiente para evaluar las diferencias posibles en la incidencia de cáncer de mama utilizando diferentes tipos, dosis y vías de administración de estrógenos, de progesterona natural, de progestágenos y de andrógenos. No obstante, grandes estudios observacionales europeos sugieren que la diferencia de riesgo entre la terapia con estrógenos solos y la terapia combinada de estrógenos con progestágeno se manifiesta con ciertas categorías de progestágenos y no con los derivados naturales de progesterona.

La densidad mamográfica basal se correlaciona con riesgo de cáncer de mama. Esto no necesariamente aplica para el aumento de densidad mamográfica inducido por THR. El aumento en densidad mamográfica relacionado a la terapia combinada de estrógenos y progestágenos puede dificultar la interpretación diagnóstica de las mamografías.

Cáncer de endometrio

La administración de estrógenos sin oposición progestativa induce una estimulación dosis-dependiente del endometrio. Las mujeres con útero deben usar suplementos de progestágeno para contrarrestar este efecto.

Los esquemas combinados continuos de estrógeno/progestágeno se asocian a una menor incidencia de hiperplasia y de cáncer endometrial que la población general.

Los sistemas de liberación intrauterina directa de progestágenos pueden tener ventajas. Los regímenes que contienen dosis bajas o ultra-bajas de estrógenos y progestágenos causan menor estímulo endometrial y menor sangrado.

Los esquemas de ciclo largo, y el uso a largo plazo de esquemas secuenciales mensuales, no ofrecen protección óptima al endometrio.

Salvo el tamoxifeno, los otros SERM no estimulan el endometrio y no aumentan la incidencia de goteo o de sangrado endometrial comparado con mujeres que no usan terapia hormonal alguna.

Tromboembolismo y eventos cardiovasculares

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos graves relacionado a la THR aumenta con la edad (aunque se mantiene mínimo en mujeres de bajo riesgo y menores de 60 años de edad), y además se correlaciona positivamente con obesidad y trombofilia. Los estrógenos transdérmicos pueden evitar el riesgo asociado a THR oral evitando la primera pasada de metabolismo hepático. El tipo de progestágeno puede afectar al impacto en el riesgo de eventos tromboembólicos.

El riesgo de accidente vascular encefálico se correlaciona con la edad, pero raramente ocurre antes de los 60 años. La THR puede aumentar el riesgo, siendo este significativo después de los 60 años. Los preparados transdérmicos de dosis bajas no se asocian a un aumento en el riesgo de accidente vascular encefálico. Los datos de seguridad en estudios de regímenes con dosis bajas y ultra-bajas de estrógenos y progestágenos son alentadores, con menos eventos adversos, pero aún se requieren datos de estudios grandes y prospectivos.

Tratamientos alternativos

La eficacia y seguridad de medicinas complementarias y alternativas no ha sido demostrada y se requieren estudios de buena calidad con ellas.

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs), inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (SNRIs) y gabapentina son eficaces para reducir la sintomatología vasomotora en estudios de corto plazo. Su seguridad a largo plazo requiere de mayor evaluación.

No existen razones médicas o científicas para recomendar 'hormonas bioidénticas' no

registradas. La medición de niveles hormonales en la saliva no es útil en clínica. Estos preparados hormonales 'personalizados' no han sido probados con estudios adecuados y se desconocen su pureza y sus riesgos.

Investigación

Existe una necesidad urgente de mayor investigación, especialmente en lo que se refiere a riesgos y beneficios de las dosis bajas, esquemas y vías de administración de THR, y sobre los efectos cognitivos en la vida tardía del uso de THR en la mediana edad.

Conclusión

La THR posmenopáusica no se trata de un régimen único ofrecido a una mujer estándar. Los beneficios y riesgos varían significativamente según las circunstancias individuales, y la investigación en la última década ha enseñado que los riesgos pueden ser minimizados y los beneficios maximizados con la selección de un régimen óptimo en el momento óptimo.

La seguridad de la THR depende en gran parte de la edad. Las mujeres sanas y menores de 60 años de edad no debieran preocuparse indebidamente en cuanto al perfil de seguridad de la THR. Nuevos datos y el re-análisis de los estudios antiguos según edad muestran que en la mayoría de las mujeres los beneficios potenciales de la THR son muchos cuando esta es ofrecida con una indicación precisa, y los riesgos son pocos cuando la THR se inicia dentro de algunos años de cercanía a la menopausia.

El WHI y otros estudios sugieren fuertemente que el componente progestativo de la THR es más significativo para el aumento de riesgo de cáncer de mama que el componente estrogénico. Por lo tanto, parece prudente minimizar el uso del progestágeno cuando fuere posible de hacer en forma segura y, en un futuro cercano, los progestágenos pudieren reemplazarse por SERM que no afecten las mamas adversamente, pero sí inhiban la proliferación endometrial.

Existe evidencia creciente de que la vía parenteral de administración de estrógeno y la tibolona tienen poco o ningún aumento del riesgo de tromboembolismo y, por lo tanto, serían los regímenes de elección en mujeres con factores de riesgo tromboembólico si la THR fuere pertinente.

También hay evidencia creciente –desde estudios de laboratorio y en animales, estudios observacionales y ensayos clínicos controlados aleatoriamente– de que probablemente exista una ventana terapéutica de beneficio de cardioprotección y neuroprotección a largo plazo si la THR se prescribe en la mediana edad y cerca de la menopausia en mujeres sintomáticas.

Las mujeres pueden tener la opción de recibir THR durante largo tiempo mientras obtengan beneficios para sus síntomas, teniendo conciencia de los riesgos para su régimen de tratamiento y para sus circunstancias personales. Pueden intentar interrumpir la THR cada ciertos años, pero los síntomas climatéricos en algunas mujeres pueden persistir por mucho tiempo, en cuyo caso debieran ser tratadas con la dosis efectiva más baja.

Es poco probable que a futuro se financien o sean posibles ensayos clínicos de largo plazo, aleatorizados y controlados, tales como el estudio WHI que se terminó prematuramente. Por lo tanto, los clínicos de cualquier área deben decidir tratar o no tratar a una mujer balanceando la información existente. En el futuro próximo, dichos datos provendrán de estudios aleatorizados de corta duración, utilizando criterios de valoración indirectos para morbilidades de largo plazo (por ejemplo, el Estudio Kronos de Estrógeno Precoz en Prevención [KEEPS] y el Estudio de Evaluación de Losartan en Personas Mayores [ELITE]); o provendrán de estudios de cohorte no aleatorios de largo plazo (por ejemplo, el Estudio de Salud de las Enfermeras) o de revisiones sistemáticas de literatura de calidad.

El conservadurismo excesivo gestado por la presentación a los medios de comunicación de los primeros resultados del estudio WHI el año 2002 ha desfavorecido durante una década a mujeres que pueden haber sufrido importantes síntomas menopáusicos en forma innecesaria, y que pueden haber perdido la potencial ventana terapéutica para reducir futuros riesgos cardiovasculares, de fractura y de demencia.

La IMS entrega estas recomendaciones basadas en evidencia con la intención de fomentar

una mejor atención de todas las mujeres en la etapa mediana de la vida.

Apéndice: mensajes clave

Ejercicio en la menopausia

- El hacer ejercicio regularmente disminuye la mortalidad cardiovascular y global.
- Las personas físicamente activas tienen un mejor perfil metabólico, mejor equilibrio, fuerza muscular, cognición y calidad de vida. Y tienen significativamente menor frecuencia de eventos cardíacos, de accidente vascular encefálico, de fracturas, y de cáncer de mama y de colon.
- Los beneficios del ejercicio sobrepasan sus posibles consecuencias adversas: mientras más ejercicio es mejor, pero demasiado puede causar daño.
- La prescripción óptima de ejercicio es de al menos 150 minutos de intensidad moderada por semana. Dos sesiones semanales de ejercicios de resistencia pueden otorgar beneficios extra. Sin embargo, la intensidad de actividad aeróbica recomendada debe tomar en consideración la capacidad aeróbica del adulto mayor.

Estilo de vida saludable

- La obesidad (índice de masa corporal mayor que 30 kg/m^2) afecta a más del 20% de la población en muchas partes del mundo, y se está convirtiendo en un problema creciente en los sectores socioeconómicos más bajos y también entre los niños.
- Una pérdida de peso de sólo 5% a 10% es suficiente para mejorar las anomalías asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina.
- Los componentes básicos de una dieta saludable son: varias porciones al día de frutas y vegetales, fibras integrales, pescado dos veces por semana, y bajo contenido en grasa total (si bien se recomienda el uso de aceite de oliva). El consumo de sal debe ser limitado y la cantidad diaria de alcohol no debe exceder los 30 g en hombres y 20 g en mujeres.
- Debe prohibirse el fumar.
- Las modificaciones de estilo de vida incluyen sociabilización, y estar física y mentalmente activo.
- El enfoque de salud pública hacia la promoción de un buen estilo de vida requiere de un enfoque multidisciplinario, comenzando en los colegios y continuando en los lugares de trabajo, involucrando la industria de alimentos y la de publicidad, así como a compañías de seguros médicos y a las autoridades de salud. Se requiere de un nuevo paradigma en la relación médico-paciente, en que el médico haga más consejería y la paciente asuma la responsabilidad de su propia salud.

Uroginecología

- Síntomas como sequedad vaginal, dolor, dispareunia, aumento de frecuencia urinaria, nicturia y urgencia miccional son extremadamente frecuentes en mujeres posmenopáusicas. La prevalencia de incontinencia urinaria aumenta con la edad. Globalmente, el 25% de las mujeres reportan incontinencia urinaria, de las cuales 7% la consideran importante; 50% de las mujeres presentan incontinencia urinaria de esfuerzo, 11% incontinencia de urgencia y 36% incontinencia mixta.
- Sin embargo, hay una amplia variedad en los síntomas y signos de envejecimiento urogenital.
- La pérdida de lubricación y los cambios hormonales pueden llevar a una disfunción sexual. El tratamiento de esta condición mejora la calidad de vida, no sólo en la mujer sino también en su pareja.
- Los síntomas urogenitales responden bien a los estrógenos. Frecuentemente se requiere tratamiento a largo plazo, debido a que los síntomas pueden recurrir con el cese de tratamiento. No se han identificado riesgos sistémicos con estrógenos locales de baja potencia/baja dosis.

- El uso de THR sistémica para el manejo de la atrofia urogenital o de infecciones urinarias bajas recurrentes, no parece prevenir la incontinencia urinaria y no es preferible sobre el uso de estrógenos locales en dosis bajas.
- Luego de cambios en el estilo de vida y de reeducación vesical, las drogas antimuscarínicas combinadas con estrógenos locales constituyen el tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con síntomas sugerentes de vejiga hiperactiva.
- Todas las mujeres que presentan incontinencia urinaria por estrés, se beneficiarán con el entrenamiento de la musculatura pélvica en primera instancia. La duloxetina puede actuar sinérgicamente con una terapia conservadora. Sin embargo, muchas mujeres serán finalmente intervenidas quirúrgicamente, siendo las cintas retropúbicas y transobturatriz los procedimientos preferidos.
- Actualmente no existe un rol para terapia estrogénica sistémica en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo pura.

Osteoporosis

Directrices generales

La enfermedad

- La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica en que la disminución de la resistencia ósea resulta en fracturas ante caídas desde la altura del propio cuerpo. La fuerza o resistencia ósea está determinada por una combinación de densidad ósea y de integridad microarquitectural.
- La osteoporosis posmenopáusica puede ser causada por la falta en alcanzar la densidad ósea máxima o por pérdida ósea acelerada luego de la menopausia.
- Si bien la salud esquelética es función de una determinada predisposición genética, esta puede ser modificada por factores de estilo de vida como la dieta, ejercicio con peso, y evitar sustancias tóxicas para los huesos.
- La fractura de cadera es responsable de gran parte de la carga financiera por osteoporosis en los sistemas de atención de salud; otras fracturas osteoporóticas, en particular las fracturas vertebrales, causan una morbilidad considerable que puede ser de larga duración.

Diagnóstico y evaluación

- El diagnóstico de osteoporosis se basa en la evaluación de la DMO con absorciometría dual de rayos X (DXA) expresada como score T, o por la presencia de fracturas por fragilidad.
- La DMO, herramienta de tamizaje poblacional, no es costo-efectiva sino que se aplica mejor en una base selectiva, basada en la edad y en otros factores de riesgo.
- La probabilidad de fractura a 10 años en un individuo puede ser estimada usando un modelo que integra diversos factores de riesgo de fractura, como es el FRAX, desarrollado desde la Organización Mundial de la Salud, y se encuentra disponible en línea en www.sheffield. ac.uk/FRAX/
- Las decisiones terapéuticas deben ser precedidas de una evaluación adecuada de fracturas prevalentes y de causas secundarias de osteoporosis.

Tratamiento

- El objetivo en el manejo de la osteoporosis es la prevención de fracturas. La elección de la terapia debe basarse en un equilibrio entre eficacia, riesgo y costo.
- Los umbrales de intervención para tratamiento pueden basarse en la probabilidad de fractura a 10 años, y deben ser específicos para cada país.
- Alternativamente, el tratamiento puede ser ofrecido a todas los pacientes con fracturas por fragilidad o con T-score = -2,5 (osteoporosis), o T-score <-1,0> -2,5 (osteopenia) con factores de riesgo adicionales, debido a que una gran proporción

de las fracturas ocurre en individuos con osteopenia.

- El seguimiento de la terapia con DXA seriada debe interpretarse con detenimiento, considerando el sitio que está siendo controlado, el intervalo de tiempo de seguimiento, las expectativas específicas para el medicamento, y el valor del cambio significativo mínimo calculado en específico para el equipo y operador.
- Actualmente, el seguimiento del tratamiento con marcadores bioquímicos de recambio óseo no se recomienda en la práctica clínica de rutina.
- La relación costo-eficacia de las terapias para prevenir fracturas osteoporóticas es de máxima eficacia en mujeres con riesgo de fractura aumentado. El umbral relevante de riesgo de fractura será específico para el sistema de atención de salud local.

Terapia hormonal

- La THR es efectiva en la prevención de pérdida ósea asociada a la menopausia o a amenorrea secundaria.
- La THR disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas a osteoporosis, incluyendo fracturas vertebrales y de cadera, incluso en poblaciones de mujeres con bajo riesgo de fractura.
- La THR es una de las opciones terapéuticas de primera línea en mujeres posmenopáusicas en el grupo de edad entre los 50 y 60 años que se presentan con un riesgo sustancial de fractura.
- El efecto protector de la THR sobre la densidad ósea se pierde a una velocidad impredecible luego del cese de tratamiento. Si bien se mantiene cierto grado de protección contra fracturas, la paciente con alto riesgo de fractura puede ser candidata a terapia adicional con medicamentos de preservación ósea comprobada.
- La continuación de la THR posterior a los 60 años de edad con el único propósito de prevención de fracturas debiera considerar los posibles efectos secundarios de la dosis y vía de administración específica de THR en el caso individual, en comparación con otros tratamientos de eficacia comprobada.
- El inicio de THR con el único propósito de prevención de fracturas no es recomendable pasados los 60 años de edad.

Terapia no-hormonal

Calcio y vitamina D

- Las mujeres posmenopáusicas requieren una ingesta dietética de referencia (IDR) de 1000 a 1200 mg de calcio elemental.
- Los suplementos de calcio deben limitarse a cubrir el déficit entre el consumo de la dieta y la IDR, y a pacientes que están siendo tratadas por alto riesgo de fractura. La suplementación rutinaria de calcio no se justifica en términos de eficacia y costo. Los suplementos de calcio que superan la IDR (ingesta total) pueden inducir daño cardiovascular.
- La IDR para vitamina D es 800 a 1000 UI/día en el período posmenopáusico.
- La IDR para vitamina D depende de la exposición solar, por lo tanto la necesidad de suplementación es variable. La medición de niveles sanguíneos de 25-hidroxi-vitamina D puede ser útil en individuos seleccionados.
- La suplementación de vitamina D ha demostrado, en forma independiente, disminuir el riesgo de fractura y de caídas en pacientes de edad avanzada.

Bisfosfonatos

- Los bisfosfonatos son inhibidores potentes de la resorción ósea y disminuyen la velocidad de recambio óseo, con eficacia comprobada en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera.
- Se puede considerar un descanso de bisfosfonatos luego de tres a cinco años de terapia en pacientes con buena respuesta de la DMO, y sin antecedentes de fracturas previas.
- Los bisfosfonatos ofrecen beneficios en algunos cánceres y pueden prevenir metástasis óseas originadas de un cáncer de mama.

- La osteonecrosis de mandíbula relacionada a bisfosfonatos es una complicación que ocurre raramente con la dosis recomendada para prevención de fracturas. Se ha sugerido una asociación entre fracturas atípicas del eje del fémur con la sobre-supresión de recambio óseo en pacientes expuestos a bisfosfonatos durante más de tres a cinco años.

SERM

- Los SERM aprobados, raloxifeno, lasofoxifeno y bazedoxifeno, disminuyen el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales previas. Una combinación de bazedoxifeno y ECE ha demostrado preservar la DMO.
- El raloxifeno también se indica para disminuir el riesgo de cáncer mamario invasor en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, pero se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (ETE), similar al de la THR.

Hormona paratiroidea

- La hormona paratiroidea (PTH) logra una disminución significativa del riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales debido a la estimulación de formación ósea. La combinación de PTH con un antirresortivo óseo no ha demostrado otorgar beneficios adicionales que con el uso aislado de cada terapia. El tratamiento previo con bisfosfonatos mitiga el efecto de la PTH subsecuente.
- La PTH se administra en una inyección subcutánea diaria durante un máximo de 18 meses. El uso es limitado por su alto costo.

Ranelato de estroncio

- El ranelato de estroncio, administrado en una dosis oral diaria, disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales en pacientes con osteoporosis y osteopenia, independiente de la presencia de alguna fractura o de la edad. El mecanismo de acción del ranelato de estroncio involucra tanto la estimulación de formación ósea como inhibición de la resorción.

Denosumab

- El anticuerpo monoclonal humano para el ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL), en dosis de 60 mg vía subcutánea cada seis meses, disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Como ocurre con otras terapias biológicas, el denosumab puede tener efectos adversos inmunológicos.

Piel, cartílago y otros tejidos conectivos

Piel, arteria carótida, y discos intervertebrales

- Los estrógenos protegen el metabolismo del tejido conectivo en todo el cuerpo.
- Luego de la menopausia existe una pérdida de tejido conectivo en la dermis de la piel, que se puede revertir con terapia estrogénica en algunos casos.
- Se observan cambios similares en el tejido conectivo de la túnica media de las arterias.
- Los discos intervertebrales se hacen más delgados luego de la menopausia, pudiendo prevenirse este cambio con terapia con estrógenos.

Articulaciones y menopausia

- El marcado predominio de osteoartritis poliarticular en mujeres y, en particular, el marcado aumento de osteoartritis en mujeres después de la menopausia, sugieren que los esteroides sexuales femeninos son importantes para la homeostasis del cartílago.
- El inicio oportuno de tratamiento con estrógenos/SERM puede prevenir eficazmente la pérdida ósea y de cartílago que acompaña a la menopausia, involucrando mecanismos directos e indirectos.

Sistema cardiovascular

Características específicas de género de la aterosclerosis en mujeres menopáusicas

- El curso clínico de la enfermedad cardiovascular tiene características específicas de género.
- La menopausia puede considerarse un factor de riesgo para enfermedad coronaria en mujeres debido a los potenciales efectos de la falla ovárica sobre la función cardiovascular, la presión sanguínea y sobre diversos parámetros metabólicos (tolerancia a la glucosa, perfil lipídico).
- La hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y diabetes son factores de riesgo cardiovascular más importantes en mujeres que en hombres.
- Las estrategias preventivas en mujeres deben enfocarse en disminuir la presión sanguínea y controlar el peso y el metabolismo de la glucosa. Las mujeres pueden presentar angina sin tener obstrucción coronaria, pero cuando desarrollan un infarto su pronóstico es significativamente peor que en hombres.

Hormonas posmenopáusicas y enfermedad coronaria

- La mayoría de los datos preclínicos y de los estudios observacionales avalan los potenciales beneficios de la THR en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria. Los estrógenos pueden inducir efectos beneficiosos en diversos factores de riesgo metabólicos para enfermedad coronaria. La THR se asocia a un menor riesgo de diabetes de nueva aparición.
- Los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA, en inglés Clinical Randomized Controlled Trials [RCT]) reportaron resultados mixtos. Los ECCA que exploraron una posible asociación entre cardioprotección y uso de hormonas incluyeron principalmente a mujeres con enfermedad coronaria conocida o con potencial aterosclerosis subclínica. Estos estudios no tenían poder suficiente para evaluar el efecto de hormonas sobre riesgo coronario en mujeres sintomáticas jóvenes que inician terapia en torno al comienzo de la menopausia.
- Tanto los estudios aleatorizados como los observacionales del WHI muestran una tendencia significativa hacia la disminución de enfermedad coronaria en el tiempo, a pesar de que los datos globales no fueron significativos para beneficio o daño.
- La selección de pacientes y el momento de inicio de tratamiento pueden explicar estos resultados aparentemente contradictorios. La evidencia de los principales estudios aleatorizados y observacionales destaca la importancia de la edad del inicio de hormonas. El beneficio coronario se restringe a mujeres que inician tratamiento menor de 10 años desde el inicio de la menopausia.
- En mujeres más jóvenes al momento de iniciar la THR, se observa una disminución de la mortalidad global, en particular debido a la disminución de enfermedad cardiovascular. Existen dos estudios prospectivos en curso (KEEPS y ELITE), con medición del espesor intima-media carotídea y cuantificación de calcio coronario como criterios de valoración, que proveerán datos que podrían apoyar este beneficio.
- El inicio de la THR se ha relacionado con más eventos coronarios durante el primer año de uso (denominado 'daño temprano'). Sin embargo, este aumento del riesgo parece aplicarse sólo a mujeres de edad mayor con enfermedad coronaria preexistente y puede relacionarse a la dosis de estrógenos de iniciación de tratamiento. No se ha establecido aún la posibilidad de que haya diferencia en los efectos coronarios con la adición de un progestágeno en comparación con el uso de estrógenos solos.
- Basándose en la evidencia actualmente disponible, es claro que el inicio de THR no tiene cabida en el tratamiento de rutina de mujeres de edad avanzada con

enfermedad coronaria, y esta evidencia incluye a raloxifeno.

El impacto de THR sobre accidente vascular encefálico (AVE)

- Si bien la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares encefálicos son enfermedades vasculares, los efectos de las hormonas posmenopáusicas sobre estas frecuentes enfermedades no es necesariamente igual.
- La hipertensión arterial aumenta significativamente el riesgo de AVE.
- La terapia oral, tanto con estrógenos solos como la de estrógenos combinados con progestágeno, aumenta el riesgo de AVE isquémico en un tercio, en mujeres posmenopáusicas relativamente sanas. En el estudio WHI, el exceso de riesgo fue de 1 AVE adicional por 1000 personas/año. Los hallazgos del gran protocolo observacional 'Estudio de Salud de las Enfermeras' son consistentes con esto. En otro gran estudio observacional, el estradiol transdérmico en dosis iguales a 50 μg no aumentó el riesgo de AVE.
- Es esperable que el exceso de riesgo absoluto de AVE con THR fuere menor en mujeres menores de 60 años, porque la incidencia de AVE es menor en mujeres de este grupo etario. Después de la menopausia, el riesgo relativo de AVE no varía significativamente por edad o por la proximidad temporal a la menopausia.
- La evidencia de estudios de ciencias básicas reafirma los efectos de protección neuronal de los estrógenos en el marco de un infarto experimental.
- Basándose en los resultados de un único ensayo clínico bien diseñado en mujeres posmenopáusicas con historia de AVE isquémico o de accidente transitorio isquémico, la terapia con estrógenos no debe prescribirse para prevención secundaria de AVE.
- El agregado de progestágenos versus el uso de estrógenos solos no ha aportado información consistente.

Coagulación

Tromboembolismo venoso (ETE): seguridad

- La ETE es uno de los más graves eventos adversos posibles durante el uso de THR oral y SERM. El riesgo aumenta con la dosis de estrógeno, con la edad y con el índice de masa corporal, y es mayor durante los primeros años de terapia.
- El 17β-estradiol no-oral (no así el etinilestradiol no-oral) evita los efectos de la primera pasada hepática, por lo que sería preferible de usar en personas con alto riesgo de ETE.
- El tamizaje poblacional para trombofilia no está indicado previo al uso de THR. El tamizaje selectivo puede estar indicado con base en antecedentes personales y familiares.

Enfermedad arterial: seguridad

- La THR oral induce tanto efectos pro-inflamatorios (biomarcadores hepáticos) como antiinflamatorios (biomarcadores vasculares). La modificación de la inflamación en cualquier sentido puede ser positiva o negativa para enfermedad arterial, dependiente del estado de inflamación de la pared vascular del individuo, lo que potencialmente se relaciona a la edad y al tiempo desde de la menopausia.
- Los efectos hepáticos pro-inflamatorios de los estrógenos pueden evitarse con la administración de 17β-estradiol por vía no-oral.
- Es probable que diferentes progestágenos modulen los efectos inflamatorios hepáticos y vasculares, pero la evidencia es limitada a este respecto.

Lecturas Recomendadas

En la Parte II - próximo número.