

Terapia hormonal de sustitución en la menopausia: Opinión de Consenso de la reunión de Expertos- Febrero 2000

Los Expertos en Terapia Hormonal de Sustitución (THS) en la Post-menopausia desarrollaron esta Opinión de Consenso con los siguientes participantes, en una conferencia cerrada que se llevó a cabo en Santafé de Bogotá los días 25 y 26 de Febrero de 2000:

Jaime Urdinola M.D., Presidente Asociación Colombiana de Menopausia - Capítulo Bogotá, Profesor Asociado Universidad El Bosque, Bogotá D.C.

Germán Barón M.D., Profesor Asociado Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá D.C.: Redactores

María Cecilia Arturo M.D., Presidente Sociedad Colombiana de Ginecología y Obstetricia, Profesora Asociada Universidad Libre de Cali, Cali.

Hoover Canaval M.D., Profesor Asociado Universidad del Valle, Cali.

Luis Alfonso Chaves M.D., Gerente Unidad de Salud Femenina Laboratorios Wyeth Inc., Bogotá D.C..

Gustavo Gómez M.D., Presidente Nacional Asociación Colombiana de Menopausia, Profesor Titular Universidad del Valle, Cali.

Liliana Hernández Bact., Gerente de Producto Laboratorios Wyeth Inc., Bogotá D.C.

Hermes Jaimes M.D., Profesor Asociado Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga

Gilberto Martínez M.D., Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C.

Alvaro Monterrosa M.D., Profesor Asociado Universidad de Cartagena, Cartagena;

Bernardo Moreno M.D., Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C.

Ariel Iván Ruiz M.D., Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

Fabio Sánchez M.D., Director Revista Colombiana de Menopausia, Profesor Titular Universidad de Antioquia, Medellín.

David Vásquez M.D., Profesor Asociado Universidad Javeriana, Bogotá D.C.

Resumen

Objetivo: La reunión de expertos buscó desarrollar una opinión de consenso sobre el uso práctico de la Terapia Hormonal de Sustitución (THS) en la Post-menopausia relacionada con tópicos específicos.

El principal objetivo de la THS en la Post-Menopausia es el de optimizar la salud de la mujer durante este período de tiempo, para protegerla; sirve además para prevenir complicaciones que puedan aparecer posteriormente.

Diseño: Se llevó a cabo una reunión cerrada de expertos en el tema de la menopausia, quienes apoyados en referencias científicas y compartiendo sus experiencias clínicas, hicieron recomendaciones prácticas a los médicos y al personal en salud que maneja pacientes postmenopáusicas, con el fin de que puedan ayudar más y mejor a las mujeres durante esta etapa, para que puedan mantener y/o alcanzar una salud óptima que permita prevenir posteriores complicaciones.

Resultados: Con base en la agenda de la reunión, se establecieron recomendaciones concretas y prácticas en relación a la THS en la Post-Menopausia: (1) El examen anual es de mucho valor y debe incluir la valoración física, detectar los factores de riesgo así como solicitar los exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas. (2) Se puede realizar un manejo práctico de la THS, sólo con estrógenos o combinada con gestágeno, en forma cíclica secuencial o continua. La vía transdérmica es una opción importante en ciertas condiciones médicas o por elección de la paciente. Los SERMS son una alternativa en ciertos casos para

manejar o prevenir la osteoporosis, pero no reemplazan la THS. La paciente debe ser adecuadamente informada para que pueda tomar una decisión y otorgue su consentimiento para la THS. (3) Recomendaciones concretas con relación a la THS en ciertas situaciones especiales de manejo. (4) Normas para el seguimiento clínico, solicitud de exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas, y cómo manejar complicaciones tales como el problema de la hemorragia uterina secundaria a la THS, y efectos secundarios como migraña y mastodinia. Análisis y recomendaciones sobre la asociación entre THS y cáncer de seno.

(5) Indicaciones y contraindicaciones para la THS, la anticoncepción durante la perimenopausia y cómo asegurar la continuidad de la THS.

Conclusiones: Los expertos consideran que la THS es un elemento básico para el manejo de la mujer en la Post-Menopausia, y apoyan firmemente su utilización desde que no existan contraindicaciones, con base en recomendaciones muy prácticas que facilitan su aplicación.

Palabras claves: Menopausia - Terapia Hormonal de Sustitución (THS) - Opinión de Consenso

SUMMARY

Objective: The Experts Committee aimed to the development of a consensus opinion about the practical use of HRT at menopause, in relation to specific topics. The main objective of HRT during menopause is to improve women's health throughout that period, in order to protect her now and to prevent further complications.

Design: A closed meeting of experts on menopause was held to make practical recommendations to doctors and health personnel, on the basis of scientific knowledge, for the management of postmenopausal women. The final purpose was to make them more helpful for postmenopausal patients, so they can achieve an optimal health condition and to prevent further complications.

Results: Based on the meeting agenda, practical and concrete recommendations on HRT use, were established: 1- Annual check-ups are of great value and should include a good clinical history and physical examination and the necessary lab-work and X-ray studies to establish risk factors. 2- A practical management of HRT can be achieved by using either an estrogen-only regime or combined estrogen-progestagens, cyclic or continuous. Transdermal route is a good alternative for specific medical conditions or by patient's desire. SERM are also a good choice in special cases, for prevention and treatment of osteoporosis, but do not completely replace conventional HRT. Patients should be very well informed so they can make their own decision about HRT and give their written consent for it. 3- There exist concrete recommendations to use HRT in specific medical conditions. 4- There must exist precise norms for routine and special follow-up of patients, required lab-work and x-ray studies and for how to handle HRT possible clinical complications, like vaginal bleeding, migraine and breast-tenderness and for the analysis and recommendations about HRT and breast cancer. 5- Information must also exist on indications-contraindications of HRT, contraception during perimenopause and on how to achieve better adherence to HRT.

Conclusions: The Experts Committee considers HRT as a basic factor in management of menopause and firmly endorses its use as long as there are no contraindications or side-effects.

Key words: Menopause, hormonal replacement therapy (HRT), consensus opinion.

La Opinión de Consenso

Se llevó a cabo una conferencia cerrada en la ciudad de Santafé de Bogotá, con el fin de buscar una opinión de consenso con expertos en el tema sobre aspectos del manejo práctico de la THS. La discusión versó sobre 5 temas, cuyas conclusiones se presentan a continuación en este documento. Como los estándares en el manejo y las diferentes opciones disponibles de tratamiento varían mucho alrededor del mundo, los participantes se enfocaron en las alternativas disponibles en Colombia. 2'800.000 mujeres colombianas se encuentran dentro de este grupo de edad para el año 2000 I.

Se tuvieron en cuenta como antecedentes históricos: la Declaración de Consenso sobre Menopausia de la Asociación Colombiana de Menopausia en 1994 2 y la Conferencia de Consenso sobre Menopausia del

Ministerio de Salud de la República de Colombia en 19953.

Definición

La menopausia se define como el momento en que la menstruación cesa, y el cual se confirma cuando la mujer no ha presentado su período menstrual durante 12 meses consecutivos y en la ausencia de otras causas obvias biológicas o psicológicas. La menopausia natural hace parte del proceso de envejecimiento. La menopausia inducida puede ser el resultado de intervenciones médicas como la ooforectomía bilateral (con menopausia inmediata) o la falla ovárica producida por medidas médicas como la quimioterapia. La edad promedio varía generalmente entre los 48 a 52 años. Otros factores que pueden contribuir a su aparición precoz son la quimioterapia para el cáncer 4, el

hábito de fumar5 y el trauma quirúrgico sobre la circulación ovárica. Se ha sugerido también la existencia de un nexo entre factores hereditarios y la edad de aparición de la menopausia 6. Sin embargo, el papel específico de estos factores aún no ha sido determinado de manera conclusiva.

Niveles de complejidad

Hubo consenso unánime para atender a la paciente de acuerdo con los siguientes niveles de complejidad:

. **Nivel I** : Médico General

. **Nivel II**: Médico Especialista en Ginecología o Medicina Interna

. **Nivel III**: Especialista(s) en menopausia. Se incluye aquí la labor del especialista aislado o con la colaboración de uno o más especialistas como el ginecólogo, internista, endocrinólogo, reumatólogo, etc.

1. Evaluación práctica de la paciente menopáusica

. **Evaluación clínica**: El control anual de la mujer es el momento ideal para realizar una adecuada historia clínica _dentro de la cual se incluyan datos sociodemográficos recomendados como origen, procedencia, escolaridad, etc._ y en el que se destaque el motivo de consulta, el cual puede ser diferente a la menopausia o sus síntomas y/o problemas relacionados.

Es muy importante en este grupo de pacientes identificar los factores de riesgo, especialmente para enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de mama y de endometrio, y los antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.

Debe realizarse un adecuado examen de mamas, genitales y general, sin excluir palpar la glándula tiroidea, y consignar los datos de estatura, presión arterial peso, índice de masa corporal = IMC (peso en kg/talla² en m. Valor normal: 19.1 - 25), relación cintura/cadera =cm (Valor normal < 0.84)

. **Exámenes básicos de laboratorio**: En mujeres en menopausia y sin factores de riesgo: hemoglobina y hematocrito, uroanálisis, perfil de lípidos completo que incluya colesterol total así como las fracciones colesterol de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL) y triglicéridos, glicemia pre y postprandial, TSH (hormona estimulante del tiroides) y sangre oculta en heces. Si los resultados son normales pueden volver a repetirse 3 a 5 años después (Todos los niveles). Si son anormales se repetirán a los 6 meses de haberse controlado el problema o de acuerdo con el criterio médico (Nivel II-III).

. **La citología cérvicovaginal** no es necesario realizarla en mujeres con histerectomía total previa por una causa benigna, pero sí se debe realizar en mujeres con el antecedente de una enfermedad premaligna o de cáncer de cervix o de endometrio, o con el esquema anual usual en las mujeres con útero (Todos los Niveles).

En mujeres con factores de riesgo se solicitarán los exámenes antes anotados y aquellos médicamente indicados de acuerdo con la patología en cuestión. Se repetirán según el criterio médico (Nivel II-III).

. **Mamografía**: Es uno de los principales exámenes que se debe realizar a toda mujer que se vaya a someter al tratamiento con THS, y existió consenso acerca de considerarla como indispensable dentro del cuidado básico de la mujer. Se debe contar con una mamografía de base desde los 40 años, repitiéndola cada 2 años hasta los 50 años de edad si no existe patología asociada, y anualmente después de los 50 años de edad (Todos los Niveles).

En la mujer con factores de riesgo la valoración basal se inicia a los 35 años ó 5 años antes de acaecido el incidente familiar; y se repetirá de acuerdo con el esquema anterior o de acuerdo con las indicaciones médicas. Una vez iniciada la THS el control deberá ser anual (Nivel II-III).

Se recomienda usar, en donde se cuente con el recurso para ello, la tomografía por emisión de positrones o resonancia nuclear magnética en el grupo de mujeres con antecedente de cáncer de mama (Nivel III).

. Densitometría ósea: Deberá realizarse con la técnica de absorciometría de doble fotón (DEXA), especialmente de columna vertebral lumbar y de cadera/fémur, desde los 50 años en forma basal si no existen factores de riesgo (todos los niveles). Si la mujer presenta factores de riesgo se hará desde cualquier edad - como la falla ovárica espontánea o inducida, o en los siguientes casos especiales: bajo tratamiento crónico con esteroides; con enfermedad renal crónica; con problemas de bajo peso, o en la enfermedad tiroidea (Nivel III).

Si existe el diagnóstico de osteopenia /osteoporosis el control se hará al año o a los 2 años (Nivel II). Las mujeres con un resultado normal podrán esperar hasta los 3 a 5 años para el control (Todos los Niveles).

Existen otros métodos de “screening” o tamizaje como el ultrasonido _más económico_ pero aún no existe suficiente evidencia sobre su sensibilidad y especificidad en comparación con el método DEXA, no recomendándose hasta este momento la realización rutinaria del examen mediante esta técnica.

. Ecografía o ultrasonido transvaginal: Para el “screening” o tamizaje del carcinoma de endometrio no se recomienda de rutina. Se solicitará en el caso que el examen físico ginecológico no sea posible o haya sido insatisfactorio (Todos los Niveles). Será de utilidad en la mujer premenopáusica con alteraciones en su ciclo menstrual (menstruaciones irregulares, polimenorreas, menometrorragias, oligomenorrea, etc.); en la postmenopáusica con un esquema continuo en la que aparece hemorragia uterina anormal después de 6 meses de uso de la THS (Nivel II-III). La relación costo-beneficio no justifica la utilización rutinaria de este método en la búsqueda del cáncer de ovario, ya que su incidencia es baja aún en Colombia. Y en el caso de realizarlo, debe hacerse cada 6 meses ya que su aparición es de muy corta evolución. Podría estar indicado en aquellas mujeres con el complejo de cáncer mama-ovario, grupo muy pequeño y seleccionado (Nivel III).

. Biopsia de endometrio: No se considera un examen de rutina en nuestro medio, o como requisito para poder iniciar la THS. Se realizará en la mujer con factores de riesgo (Tabla I). Si la mujer presenta hemorragia uterina anormal se realizará una ecografía o ultrasonido transvaginal, y si el endometrio es ≥ 5 mm o la morfología endometrial es anormal, se realizará el procedimiento.

Existen casos especiales con alteración en la morfología endometrial, en los que podría utilizarse la histeroscopia y/o histerosonografía dependiendo de la indicación médica, los recursos disponibles y la necesaria experiencia previa que serán juzgados y definidos de acuerdo con el criterio médico (Nivel II).

. Marcadores bioquímicos de recambio óseo: Existen diferentes tipos, de formación como la osteocalcina y de resorción como la hidroxiprolina urinaria - inespecífico y no disponible en Colombia - la deoxipiridinolina urinaria (Pyrilinks®) y los C- o N-telopéptidos (Cross-links®). No son exámenes indicados de rutina por su alto costo. Estarán indicados en el control de las perdedoras rápidas de calcio óseo, aquellas bajo tratamiento crónico con esteroides, las que tienen bajo peso (IMC < 19.1) y en las que padecen de hipotiroidismo. Los anotados y otros factores adicionales de riesgo definirán el grupo de mujeres para controlar con estos marcadores. Finalmente, debe anotarse que aún existe una gran variabilidad en cada método y de paciente a paciente lo que ha impedido con su alto costo la deseable universalización de este tipo de examen (Nivel III).

2. Manejo práctico de la THS

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones existentes para la terapia con estrógenos / THS (Ver tabla 5).

2.1 Esquema de tratamiento sólo con Estrógenos: Son ideales para aquellas mujeres histerectomizadas sin contraindicaciones para su uso (Todos los Niveles)

En la mujer con útero, en principio existe contraindicación para usarlos sin oposición del gestágeno. En casos muy especiales y bajo estrecho seguimiento y control del endometrio (ante la posibilidad de aparición de hiperplasia o carcinoma endometrial) podría usarse por máximo 1 año (Nivel III).

2.2 Esquema de tratamiento combinado = ETC (estrógeno + gestágeno): Puede ser Cíclico o Continuo, y se recomienda para aquellas mujeres que aún conservan su útero (Todos los Niveles).

2.2.1 Esquema de tratamiento combinado cíclico secuencial (ETCCS): Se utiliza en mujeres jóvenes con falla ovárica prematura o en aquellas sometidas a quimioterapia u ooforectomía. También en las perimenopáusicas intentando equilibrar la administración exógena de THS con la producción ovárica endógena y evitar así la posible aparición de hemorragia uterina irregular.

2.2.2 Esquema de Tratamiento Combinado Continuo (ETCC): Se prescribe a mujeres de mayor edad, y sólo debe iniciarse 1 a 2 años después de la aparición de la menopausia. Su utilización inmediata después de la menopausia favorece la aparición de hemorragia uterina irregular debido a la producción ovárica endógena de hormonas, fenómeno hemorrágico que se desea evitar con el tratamiento continuo.

Tabla 1. Indicaciones para la Biopsia de Endometrio

. Antes del tratamiento	características asociadas con patología de Alto Riesgo Obesidad, anovulación, ciclos menstruales alterados, hemorragia uterina anormal, infertilidad, hirsutismo, alcoholismo, enfermedad hepática, problemas metabólicos como diabetes mellitus e hipotiroidismo Terapia previa con estrógenos sin oposición
. Durante el tratamiento	terapia con estrógenos sin oposición Grosor endometrial $\geq 5\text{mm}$ por ecografía transvaginal Ansiedad del médico / la paciente

Tabla 2. Dosis diaria efectiva de estrógenos para la prevención de la pérdida ósea * 7-8

Compuesto	Dosis en mg.
Estrógenos equinos conjugados	0.625 +
Valerato de estradiol	+1.0
17 β -estradiol	1.0
. Estradiol transdérmico	0.050 +

* = La potencia de los diferentes estrógenos varía, y los diferentes bioensayos para determinar la potencia biológica no proporcionan las mismas relaciones. Esto indica que adicionalmente a las diferencias en su potencia, los estrógenos poseen diferencias cualitativas [9]. Pero los estudios han indicado que los estrógenos naturales no sintéticos producen menos efectos metabólicos que los sintéticos [10].

+ = Recientemente, la FDA (Administración Federal de Drogas de USA) ha aprobado la dosis mínima efectiva que comprende 0.3 mg. de Estrógenos Conjugados y 0.037 mg. de estradiol transdérmico

. Elección del gestágeno: La dosis a utilizar del gestágeno debe ser la mínima posible, que asegure protección a nivel endometrial sin afectar los lípidos y consecuentemente el aparato cardiovascular, y que a la vez esté exenta en lo posible de efectos secundarios tales como mastalgia, sensación de edema abdominal y depresión.

En el ETCCS los días mínimos de administración del gestágeno deben ser 12, aunque muchos de los preparados son de 14 días 11,12,13,14,15. En caso de utilizar MPA, se recomienda iniciar con el preparado que contiene 5mg. durante los primeros 3 a 6 meses, para disminuir posteriormente la dosis a 2.5 mg. De esta forma se disminuirán las complicaciones hemorrágicas.

Sólo en casos especiales podría administrarse el gestágeno a la mujer histerectomizada: antecedente de endometriosis o de tumores endometrioides del ovario, histerectomía subtotal, mujeres con niveles plasmáticos elevados de triglicéridos.

. Los S E R M s: Los SERMs o Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos son una alternativa para aquellas mujeres que rechazan la THS o en algunos casos donde está contraindicada. Pero no se puede considerar a los SERMs como THS ni como un reemplazo de la misma. Son una alternativa _como el caso de los bifosfonatos_ para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, sobre todo en las mujeres de mayor edad Nivel II - III) 16-17.

3. THS en situaciones especiales

El manejo de estos casos especiales deberá realizarse por los especialistas (Nivel III) .

. Cuando existe riesgo cardiovascular: La THS continúa estando indicada en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, alcanzándose una reducción del riesgo en cerca del 40 -60 % 19 (Todos los Niveles). Es hasta ahora el mayor beneficio que se puede alcanzar con la THS .

Tabla 3. Gestágenos disponibles en Colombia

Origen	Dosis comparable estimada Compuestos	Dosis mínima diaria * Protección endometrial	
		mg.	
Derivados de 21 carbonos	Acetato de medroxiprogesterona (MPA)	5.0	5.0-10.0 ETCCS 2.5 ETCC
	Acetato de ciproterona (CPA)	1.0	1.0 ETCCS
Derivados de 19 carbonos	-Noretindrona/noretisterona (NET)	0.7	0.25 ETCC
	-Acetato de noretisterona (NETA)	1.0	
	-Levonorgestrel	0.75	
	-Desogestrel	0,15	

* = La dosis más baja para la protección endometrial no se ha establecido. Mantener la dosis baja es importante desde el punto de vista cardiovascular y para evitar la aparición de efectos secundarios [15]
 La Vía Transdérmica en la THS: Aquí se considera no sólo a los parches sino también a las presentaciones en forma de gel, no estando disponibles estas últimas en Colombia.
 Se debe preferir siempre la vía oral (Nivel I), e indicar la vía transdérmica en situaciones especiales como las que se anotan a continuación (Nivel II - III).

En relación a la prevención secundaria _teniendo en cuenta los resultados del estudio HERS que muestran mayor riesgo durante el primer año de uso de la THS 20_, los expertos coinciden en que no hay evidencia suficiente para contraindicar absolutamente la THS a todas las pacientes, renunciando de esta forma a los beneficios a largo plazo como se apreció en la misma investigación. Las pacientes deben ser evaluadas por el ginecólogo y el cardiólogo expertos en el tema para establecer adecuadamente el riesgo, la paciente debe tomar al respecto una decisión informada, y el tratamiento debe iniciarse únicamente cuando la paciente esté debidamente compensada y teniendo en cuenta sus necesidades (Nivel III).

. Dislipidemia: Los efectos más importantes de la THS sobre los lípidos _especialmente por parte de los estrógenos_ son la disminución del colesterol de baja densidad (LDL) así como el incremento del colesterol de alta densidad (HDL). Aunque éste no es el único mecanismo protector de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular, el efecto sobre los lípidos continúa jugando un papel importante²¹. La dislipidemia en el caso de la hipercolesterolemia no es considerada actualmente por lo tanto como una contraindicación absoluta.

Si los niveles de triglicéridos son superiores a 300 mg/dl se recomienda utilizar la vía transdérmica. El manejo deberá realizarse conjuntamente con el Especialista en Medicina Interna (Nivel III).

. Diabetes mellitus: Si la mujer se encuentra compensada de este problema, la THS no está contraindicada. Por el contrario, ella puede beneficiarse del efecto cardioprotector de los estrógenos, los que también pueden mejorar los efectos metabólicos asociados con la diabetes mellitus, como la

resistencia a la insulina²². Aunque no existe evidencia de nivel adecuado a largo plazo que respalde su uso, se prefiere y recomienda utilizar la vía transdérmica por su menor impacto metabólico²³. En el caso del gestágeno, se recomienda en lo posible no utilizar un derivado de la 19-nortestosterona, ya que estos aumentan la resistencia a la insulina²⁴.

Osteoporosis: La THS - especialmente con estrógenos - es el tratamiento de primera elección, con el fin de prevenir o estabilizar el proceso de la osteoporosis²⁵, y su empleo es efectivo aún después de la menopausia.

No importa la edad en que se empieza la THS, el tratamiento deberá ser continuo, sin suspender la THS, ya que los beneficios en la prevención se presentan a los 5-10 años de tratamiento. Estos beneficios se pierden al suspender la THS, por lo cual el tratamiento debe extenderse el mayor tiempo posible.

El tratamiento combinado del estrógeno con el gestágeno es útil para el aumento de la densidad mineral ósea. Esto es válido para la combinación de estrógenos equinos conjugados con acetato de medroxiprogesterona como para la asociación de 17b-estradiol con acetato de noretisterona^{27, 28}.

La suplementación del calcio debe ser suficiente y estar siempre presente. La dosis mínima en mujeres bajo THS es de 1.000 mg. diarios, y en aquellas que no la reciben deberá ser de por lo menos 1.500 mg. diarios. Esto es para tener en cuenta especialmente en aquellas mujeres con una dieta baja en calcio (< 400 mg./día)²⁵. En mujeres ancianas o después de los 65-70 años, en aquellas con problemas de malabsorción intestinal, en el grupo de las perdedoras rápidas de calcio o en quienes se encuentren recluidas o inmovilizadas, se deberá adicionar Vitamina D (800 UI / día) con el fin de reducir las fracturas de cadera o no vertebrales²⁶.

Tabla 4. Indicaciones para la vía transdérmica

- Hipertrigliceridemia	- Diabetes mellitus/resistencia a la insulina
- Antecedente de evento tromboembólico	- Migraña / Jaqueca (relativo)
- Mala absorción por vía oral	- Mujer fumadora (relativo)
- Hipertensión arterial	- Insuficiencia venosa (relativo)
- Mujer a quien se le administran numerosos medicamentos (Polifarmacia)	
- Elección de la paciente / mujer que no desea la THS por vía oral	
- Mujer quien olvida la toma de la THS por vía oral	

Los SERMs o Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico son una alternativa para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, cuando la mujer rechaza la THS o en algunos casos en que ésta está contraindicada.

Existen otras opciones como es el caso de los bifosfonatos, con el alendronato como sustancia activa que tiene el mayor nivel de evidencia, y cuyo efecto parece ser aditivo con la THS^{29, 30}.

. La insuficiencia venosa o enfermedad varicosa: No es una contraindicación para la THS, así haya que tomar precauciones en los casos en que la insuficiencia venosa sea severa. No se dispone aún de evidencia sólida para afirmar que en estos casos la vía transdérmica sería la de elección.

. La enfermedad biliar: Aunque la evidencia fisiológica y epidemiológica indican que el uso de estrógenos puede aumentar la incidencia de litiasis biliar, el impacto real no es tan grande. Se recomienda en la mujer con antecedente de litiasis biliar no complicada, abstenerse de usar la vía oral y preferir la vía transdérmica.

4. Seguimiento de la paciente con THS

La paciente se cita generalmente un mes después de la primera consulta, sobre todo para ver los exámenes solicitados previamente. Se evalúa también en este momento la tolerancia a la THS y la adherencia al tratamiento, lo cual redundará en su continuidad.

. Seguimiento de la mujer sin efectos secundarios:

en aquella quien es sana y no presenta efectos secundarios, el siguiente control se hará 3 meses después y posteriormente a los 6 meses. Después del primer año será vista cada 6 meses / cada año. Las que presentan efectos secundarios o complicaciones relacionadas con la THS o con alguna enfermedad serán vistas en un lapso determinado por la indicación médica o de acuerdo con la necesidad individual de cada mujer.

Durante cada visita se evaluarán los parámetros clínicos determinados inicialmente, así como los exámenes de laboratorio

o de imágenes diagnósticas previamente solicitados, estableciendo los siguientes requisitos mínimos para el seguimiento:

- Mamografía anual - Recomendación aún válida del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, a pesar de la reciente polémica al respecto³¹
- Lípidos - Si han sido normales inicialmente se repetirán cada 3-5 años. Si son anormales se repetirán a los 3-6 meses o de acuerdo al criterio médico
- Sangre oculta en heces - Anual
- Glicemia pre- y postprandial - Cada 3-5 años en ausencia de factores de riesgo, sino de acuerdo a la indicación médica
- Densitometría ósea- Si ha sido normal cada 3-5 años. Si hay osteopenia / osteoporosis, se repetirá al año o a los 2 años
- Otros exámenes y su frecuencia lo determinará la indicación médica respectiva

. Manejo de la hemorragia uterina anormal

en la mujer a quien se le administra THS: Es muy importante explicar a las pacientes que bajo tratamiento con la THS - independientemente del esquema seleccionado - existe la posibilidad de presentar Hemorragia Uterina, la cual conlleva como segunda causa al abandono de la terapia .

Hay que explicar previamente que esto se puede presentar como un efecto secundario, que en algunos casos es conveniente y necesario evaluar.

Con el ETCCS es posible esperar que hasta un 80-90% de las mujeres presenten hemorragia por efecto de la supresión del gestágeno.

Se puede presentar sangrado en forma de manchado _ que no requiere de protección sanitaria_ sobre todo en los

primeros meses de tratamiento. Probablemente el manchado signifique deficiencia hormonal con relación a la dosis, y la paciente se debe observar. El plazo límite sería de 3 meses antes de proceder a estudios o medidas complementarias como las anotadas a continuación.

Se recomienda que si la hemorragia se convierte en menorragia _lo que estaría indicando un exceso hormonal probablemente_, se puede solicitar inmediatamente una ecografía o ultrasonido transvaginal en los casos indicados, no de rutina. Si esta es normal, podría ajustarse la dosis hormonal, ya sea aumentando la cantidad del gestágeno o en algunos casos disminuyendo la cantidad del estrógeno. Si la ecografía transvaginal es anormal - endometrio > 5mm o con irregularidades en su morfología, se procede a realizar la biopsia de endometrio.

Hay que otorgarle importancia también a aquellas mujeres que están presentando hemorragia fuera del período durante el cual se espera que sangren bajo este esquema.

Con el ETCC _que se diseñó precisamente para intentar evitar que la hemorragia uterina se presente_ el plazo límite de observación es de 6 meses antes de tomar medidas, aunque como en el caso anterior los casos agudos se evaluarán inmediatamente. La amenorrea se presentará hasta en 70% de las mujeres al año de este tratamiento.

También es necesario tener en cuenta la ansiedad que se presenta no sólo en la paciente sino en el médico, con el fin de manejarla adecuadamente y evitar los estudios y procedimientos innecesarios. Los hallazgos patológicos premalignos no superan el 1% en forma global, y otros hallazgos como los pólipos y miomas intracavitarios serán relativamente raros y muchas veces no pueden ser detectados a través de un curetaje o biopsia.

Se puede pasar o volver a un ETCCS en los casos donde no se encuentre una causa patológica evidente con los estudios, y como una alternativa para el manejo del problema.

El tratamiento combinado del estrógeno con la progesterona no evitará totalmente el cáncer de endometrio, por lo cual la vigilancia al respecto nunca debe ser abandonada.

. Efectos secundarios como migraña y mastodinia: El antecedente de migraña no se considera como una contraindicación absoluta para la THS. Se puede averiguar acerca del antecedente en relación a la época de aparición durante el ciclo menstrual. Y se debe anotar también que en la mayoría de los casos el resultado bajo THS es impredecible. La vía transdérmica _aunque no existe cuantiosa evidencia al respecto_ sería la de elección.

Si aparece como efecto secundario bajo la administración de THS, la conducta es suspenderla y esperar la evaluación del neurólogo. Si no se encuentra contraindicación, se puede

elegir en este caso también la vía transdérmica.

En relación a la mastodinia, lo primero que debe hacerse es confirmar el diagnóstico del síntoma como tal, descartando otra serie de problemas como el dolor causado por la osteocondritis o la neuritis intercostal, etc.

En segundo término _ya aclarado lo anterior_ determinar si la mastodinia es secundaria o no a la THS. Si la mastodinia no es incapacitante, se puede observar por un lapso de 3 meses, manejándola en forma sintomática simultáneamente.

Los siguientes pasos son: suspender el gestágeno. En caso de no mejorar, disminuir la cantidad del estrógeno administrado durante los siguientes 2 meses. Pasar a la vía transdérmica los 2 meses siguientes si con los pasos anteriores no se presenta el alivio. Si aunque se hayan realizado las medidas anteriores y el problema aún persiste, se suspenderá la THS como si esto fuera un tratamiento de prueba. La paciente puede continuar con la THS si ella lo desea y lo decide si el síntoma no es tan doloroso y / o incapacitante.

El adecuado examen físico inicial de las mamas y la mamografía pueden ser elementos de ayuda en un momento dado para tranquilizar a la paciente acerca de que su problema no constituye algo grave para la salud. La ansiedad generada por este motivo es considerable, y la información y tranquilización al respecto son piezas claves del manejo, así como la explicación _antes de iniciar la THS_ de que este puede ser un efecto secundario de la terapia.

. THS y cáncer de seno: El temor al cáncer de seno es la primera causa para no aceptar o para abandonar tempranamente la THS. Los factores de riesgo _como el hecho de poseer un familiar directo en primera línea de consanguinidad_ deben ser tenidos en cuenta al seleccionar la paciente candidata a la THS.

El riesgo real de padecer cáncer de seno es muy bajo, y en Colombia, teniendo en cuenta los datos disponibles, parece ser aún más bajo³². Si en Europa y Estados Unidos se presentan 45 casos por cada 1.000 mujeres, la cifra en el país es de 4 por cada 1.000 mujeres.

El problema del cáncer de seno es bastante complejo, teniendo en cuenta que este se desarrolla a partir de una célula que sufre una serie de mutaciones que causan daño a los genes comprometidos en el control de la división celular. El daño genético inactiva los genes represores o activa los protooncogenes que conllevan a una excesiva proliferación celular o a cambios estructurales. Los estrógenos y probablemente la progesterona aceleran la frecuencia de la división celular epitelial del seno, incrementando así la posibilidad dada de un cambio mutacional crítico. Posteriormente el estrógeno puede alterar la permeabilidad de las membranas basales, interfiriendo con las defensas inmunológicas y aumentando la angiogénesis dentro del nido tumoral. Es así como puede

entenderse el concepto de la hormona esteroidea como aceleradora, facilitadora o estimuladora del proceso neoplásico pero no como causante del mismo, dentro de un proceso como es el cáncer, con una base genética como lo señalan los genes del BRCA1 y BRCA2.

Pero los estrógenos no inducen cambios carcinogénicos en las células mamarias humanas. Y la relación entre la THS y el cáncer de seno aún no es clara.

Uno de los importantes factores de riesgo para desarrollar cáncer de seno es la exposición a lo largo de la vida de la mujer a las hormonas endógenas. Mientras más edad se tenga, mayor la probabilidad de presentar cáncer de seno independientemente de la THS. Factores como la menarquia temprana _antes de los 12 años de edad_ o la menopausia tardía _después de los 55 años de edad_ pueden contribuir a la exposición hormonal prolongada. Debido a esta asociación muchos investigadores piensan que si la mujer aumenta aún más su exposición a las hormonas al tomar la THS, puede presentarse un aumento en el riesgo para presentar cáncer de seno. En los últimos 25 años se han realizado fuera de Colombia más de 50 estudios examinando la posible relación entre el cáncer de seno y la THS. Estos estudios han variado ampliamente en su diseño, el tamaño de la población estudiada, las dosis, el momento y el tipo de hormonas utilizadas, y los resultados no han sido consistentes. Los estudios más recientes han observado la experiencia de las mujeres que han tomado estrógenos combinados con gestágeno, y algunos han demostrado un aumento en el riesgo, mientras que otros no lo han comprobado.

También existe preocupación acerca del riesgo para desarrollar cáncer de seno y el tiempo de utilización de la THS. El hecho de que el efecto protector contra la osteoporosis y contra la enfermedad cardiovascular disminuya rápidamente al suspender la THS es preocupante para el bienestar de la paciente, ya que ocurriría durante la edad de mayor riesgo para estos problemas. Algunos investigadores piensan que no existe riesgo o el aumento en este es muy pequeño si el uso es a corto plazo (10 años o menos), mientras que si el uso es a largo plazo podría existir un aumento del riesgo³³. Y alguna evidencia sugiere que el riesgo para cáncer de seno se aumenta en las usuarias actuales pero no en aquellas mujeres que han utilizado antes la THS^{34,35}. Otra investigación reciente sugiere que el cáncer de seno que se presenta en las mujeres bajo THS, es de mejor pronóstico³⁶.

Otra área de controversia es la utilización de la THS en aquellas mujeres que han padecido cáncer de seno, especialmente porque los tratamientos para el cáncer de seno llevan generalmente a una falla ovárica temprana en mujeres generalmente jóvenes. La preocupación existente es si la THS podría aumentar el riesgo de recurrencia. Muchos científicos cuestionan la validez de esta preocupación. Pero la conclusión importante de la Opinión de Consenso es que estos casos son para ser manejados únicamente en el Nivel III.

Otros factores de riesgo para ser tenidos en cuenta son por ejemplo: Si la mujer bebe más de 2 tragos de alcohol al día su riesgo para Cáncer de Seno aumenta en un 60%. La falta de ejercicio regular también lo aumenta en un 60%. En 2.8% por año se aumenta el riesgo por cada año en que la menopausia se pospone.

Utilizando la THS aumenta sólo 2.3% por año, para cada paciente en forma individual el riesgo absoluto de cáncer de seno es muy bajo, 0.13% por año en los Estados Unidos. Si la mujer utiliza la THS en un año, el riesgo aumenta como antes se anotó en 2.3%, o sea hasta 0.132%.

5. Consideraciones importantes

. Indicaciones y contraindicaciones de la THS: Se recomienda en forma inequívoca _por parte de los Expertos_ la THS en aquellas mujeres en las cuales no está contraindicada. La paciente será informada y participará libre y voluntariamente en la toma de decisión para recibir la THS.

. Anticoncepción durante la perimenopausia: Los métodos temporales deben continuarse hasta 1-2 años después de la menopausia. Los métodos definitivos son también válidos en esta etapa de la vida.

Tabla 5. Contraindicaciones para la terapia con estrógenos / THS

- Ø Hepatopatía activa
- Ø Proceso tromboembólico activo
- Ø Neoplasia activa dependiente de estrógenos
- Ø Enfermedades serias no controladas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.)

Los métodos hormonales no están contraindicados en esta etapa de la vida. Si se utilizan anticonceptivos orales combinados se preferirán aquellos de microdosis. Los dispositivos intrauterinos que contienen gestágeno pueden ser de gran utilidad en aquellas mujeres que presentan irregulardes menstruales.

Con el fin de determinar la falla ovárica y poder iniciar la THS se suspenderán los métodos hormonales 6 a 8 semanas antes y así poder precisar los niveles de FSH y E2.

. Continuidad de la THS: Los beneficios de la THS se obtienen con su uso prolongado. Por esta razón no se debe suspender en aquellas mujeres que la toleran en forma adecuada. Uno de los primeros y principales problemas con la THS _especialmente durante el primer año de tratamiento_ es conseguir su adherencia para garantizar su ulterior continuidad. Con este propósito se deben desarrollar programas de información y educación así como campañas masivas de difusión, dirigidos a las pacientes así como al personal que

trabaja en salud y a la comunidad en general. Se darán a conocer los beneficios y los riesgos de la THS, así como los efectos secundarios que se pueden presentar. Estos últimos llevan a la paciente a abandonar precoz e injustificadamente la THS sin informar al médico. El apoyo comprensivo del médico, el escuchar y la ayuda que siempre esté dispuesto a prestar a la paciente, son puntos claves en la continuidad.

· Reconocimiento y agradecimiento: La Reunión de Expertos para buscar la Opinión de Consenso sobre THS en la Post-Menopausia contó con el apoyo financiero y logístico de Laboratorios Wyeth Inc., lo que posibilitó su realización y este documento.

Referencias

- Chiappe de Villa ML. Demografía actual: Proyecciones sobre la Menopausia y el Climaterio en Colombia. *Rev Col Menop* 1995; 1: 51-56.
- Asociación Colombiana de Menopausia. Declaración de Consenso sobre Menopausia y Climaterio. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo durante el climaterio. *Rev Col Menop* 1995; 1: 8-15.
- República de Colombia - Ministerio de Salud - Dirección de Recursos Humanos: Terapia de Suplencia Hormonal durante la Menopausia. Editorial Maldonado, Bogotá, 1995.
- Richards MA, O'Reilly SM, Howell A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with axillary node-positive breast cancer: an update of the Guy's / Manchester Trial. *J Clin Oncol* 1990; 8: 2032-9.
- McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med* 1985; 103: 350-6.
- Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1031-9.
- Christensen C, MS, Hagen C, Christiansen C, Transbøl I. Dose-response evaluation of cyclic estrogen/gestagen in postmenopausal women. Placebo-controlled trial of its gynecologic and metabolic actions. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 873-79.
- Lindsay R, Hart CM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 759-63.
- Mashchack CA, Lobo RA, Dozono-Takono R et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511-18.
- Hammond CB, Maxson WS. Estrogen replacement therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1968; 29: 407-30.
- Woodruff JD, Pickar JH. For the Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213.
- Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. For the Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686.
- The Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention Trial. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
- Ettinger B, Li De-Kun, Klein R. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril* 1998; 69: 865-9.
- King R, Whitehead M. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986; 46: 1062.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997; 337: 1641.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH. For the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Investigators. Vertebral fracture reduction risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 6: 1752-56.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson J E et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996; 335: 453.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al. For the Heart and Estrogen /

- Progestin Replacement Study (HERS) Research Group: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605.
21. Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *New Engl J Med* 1991; 325: 1196.
 22. Andersson B, Mattsson L, Hahn L et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 638.
 23. Crook D, Cust MP, Gangar KR et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: Effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 166: 950-55.
 24. Gaspard UJ, Gottal JM, van den Br le FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas* 1995; 21: 171-78.
 25. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
 26. Dawson-Hughes B et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1990; 323: 878-83.
 27. Chapuy MC et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
 28. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
 29. Christiansen C, Riis BJ. 17b-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 836-41.
 30. Liberman UA et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
 31. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
 32. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-34.
 33. Doctor Hector Posso- Subdirector de Investigaciones y Epidemiolog a- Instituto Nacional de Cancerolog a - Santafé de Bogotá - Comunicación Personal a Jaime Urdinola M.D., Febrero 4, 1998.
 34. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined Estrogen and Progestin Hormone Replacement Therapy in relation to Risk of Breast Cancer in Middle-Aged Women. *JAMA* 1995; 274: 137-142.
 35. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestogens and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
 36. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
 37. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-97.
 28. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
 29. Christiansen C, Riis BJ. 17b-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 836-41.
 30. Liberman UA et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
 31. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
 32. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-34.
 33. Doctor Hector Posso- Subdirector de Investigaciones y Epidemiolog a- Instituto Nacional de Cancerolog a - Santafé de Bogotá - Comunicación Personal a Jaime Urdinola M.D., Febrero 4, 1998.

34. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined Estrogen and Progestin Hormone Replacement Therapy in relation to Risk of Breast Cancer in Middle-Aged Women. *JAMA* 1995; 274: 137-142.
35. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestogens and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
36. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
37. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-97.