Pautas clínicas para el tratamiento del climaterio

* Juan E. Blümel M.; Director Facultad de Medicina.
Universidad de Chile. Santiago de Chile

Resumen

Para la mujer menopáusica la terapia de reemplazo hormonal (THR) implica, por una parte beneficios como mejor calidad de vida y/o menor riesgo de enfermedades crónicas; y por otra parte, probablemente mayor probabilidad de cáncer de mama. Por lo tanto, se debería indicar cuando los beneficios superen a los riesgos. En la mujer menor de sesenta años el esquema terapéutico incluye estrógeno continuo y progesterona secuencial; en la mujer mayor, son preferibles las terapias combinadas continuas. Para asegurar un buen cumplimiento del tratamiento es fundamental la educación de la paciente, además, hay que estimular a las pacientes a aumentar la actividad física, controlar el peso, ingerir leche y dejar el tabaco. Cuando la paciente no desea usar estrógenos o existan contraindicaciones podemos tratar los trastornos del ánimo con antidepresivos, la pérdida ósea con alendronato o las dislipidemias con estatinas. El efecto terapéutico de la THR debe evaluarse con instrumentos objetivos como la escala de síntomas climatéricos de Greene, la densitometría o el perfil lipídico. Si no hay una respuesta clínica satisfactoria a la terapia, debemos cambiar las hormonas o modificar las dosis de éstas. El tratamiento de la mujer climatérica implica una visión global de la calidad de vida y salud de la mujer.

Palabras clave: Terapia hormonal de reemplazo (THR), Clínica de climaterio, Escala de Greene.

SUMMARY

For postmenopausal women, HRT implies, either important benefits, such as better quality of life and less risks for chronic diseases or increased risks for breast and endometrial cancer, as well. For these reasons, HRT should be offered just when properly indicated, that is to say, when benefits overcome risks. For women younger than 60, HRT should include continuous estrogen plus sequential progesterone. For older women, combined continuous therapies are better. In order to achieve good regime adhesion, education of patients is mandatory, as it is the recommendation for incerased physical activity, weight control, dairy products consumption and quitting tobacco smoking. If the patient does not accept to take estrogens or has any contraindications for HRT, we can treat mood swings with antidepressants, bone loss with bifosfonates and lipid dysfunctions with statins. The therapeutic effect of HRT should be evaluated by objective methods such as the Greene´s Climateric Symptoms Scale, DMO or lipid profile. If there is no satisfactory response to therapy, we should then change HRT or modify its doses. Adequate treatment of climateric implies a global vision of women´s quality of life and health.

Key words: Menopause, HRT climateric clinic, Greenne´s climateric symptoms scale.

La terapia de reemplazo hormonal es un tratamiento ampliamente indicado por los médicos a las mujeres en el período climatérico. Sus beneficios en cuanto a calidad de vida y prevención de enfermedades crónicas parecen indiscutibles. Sin embargo, toda la información disponible en la actualidad orienta hacia la posibilidad que la THR sea capaz de aumentar levemente el riesgo de cáncer de mama, especialmente después de cinco años de uso1. Este riesgo nos obliga a ser cautelosos con la THR e indicarla sólo cuando los beneficios superen a los riesgos; en una mujer que no ha perdido calidad de vida durante la transición menopáusica ni tiene riesgo de enfermedades crónicas, al realizar el reemplazo hormonal podríamos estar aumentándole el riesgo de cáncer de mama, sin obtener beneficio alguno.

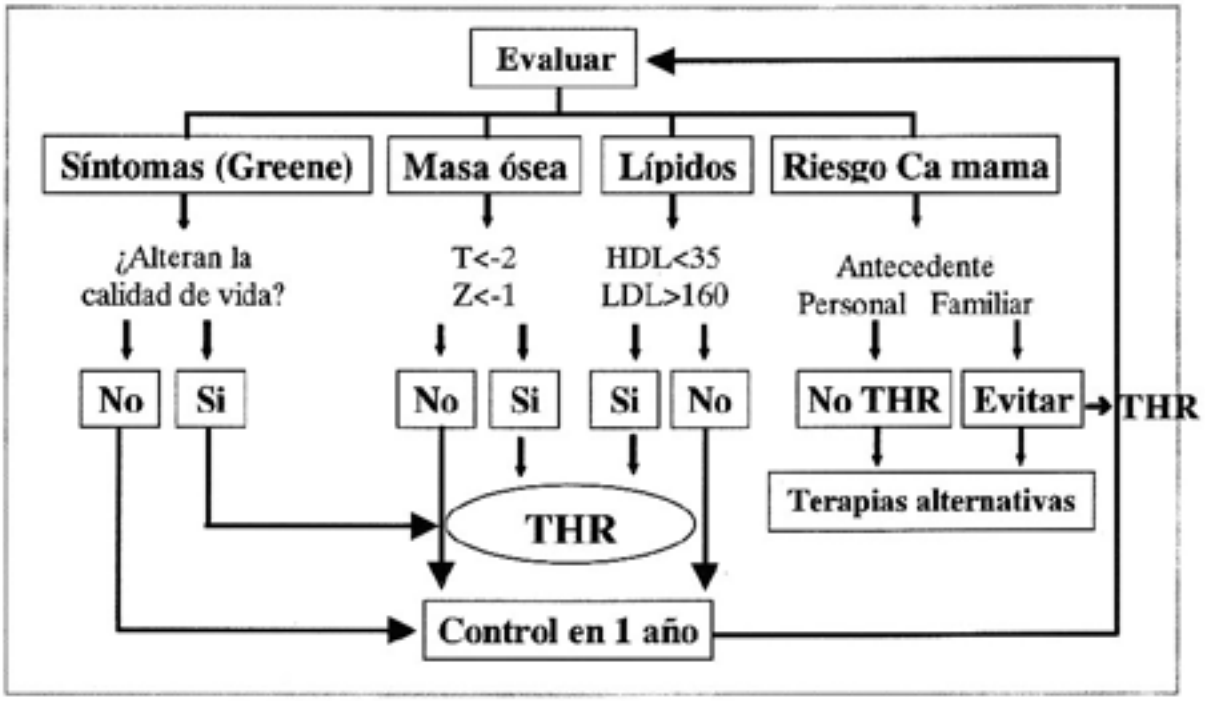
Evaluación clínica

Para indicar la terapia se requiere evaluar clínicamente a la paciente. La Fig 1 muestra las evaluaciones a realizar y las conductas que surgen de éstas. La evaluación más sencilla y a la vez más necesaria es la de la sintomatología, pero la amplitud y variedad de las manifestaciones clínicas hace conveniente el uso de instrumentos estructurados y validados. El clásico test de Blatt-Kupperman carece de base científica y sólo mantiene un valor histórico2. Actualmente el test de Greene es probablemente el test más aceptado y debiera ser en los próximos años el referente para la investigación clínica3. La aplicación de este test permite al clínico apreciar objetivamente la sintomatología y discutir con la paciente la posibilidad de iniciar la terapia. La Tabla 1 muestra la escala de Greene en inglés y castellano. No existe un puntaje final para esta escala; cada dominio o área se analiza independientemente. El área Ansiedad agrupa a las seis primeras preguntas, el de Depresión a las cinco siguientes, y así sucesivamente. Si después de contestar la paciente el test, apreciamos un compromiso significativo de la calidad de vida, podemos indicar el reemplazo hormonal.

Otra evaluación importante es la de la masa ósea. Si encontramos que esta se encuentra por debajo de dos desviaciones estándares con relación a una mujer menor de 30 años, valor que se denomina (T) o por debajo de una desviación estándar del promedio de masa ósea de una mujer de su misma edad (Z) indicamos la terapia de reemplazo hormonal. Una paciente que tenga densidad ósea equivalente a una desviación estándar por debajo del promedio (Z= -1) tiene el doble de riesgo de fractura de cadera, tanto con la medición ultrasónica de calcáneo como con el DEXA de fémur4.

En relación con los lípidos, un estudio mostró que tener niveles de colesterol total mayor de 240 mg/dl aumenta el riesgo de patología cardiovascular entre dos a tres veces5. Los bajos niveles de HDL-colesterol parecen ser en las mujeres el más fuerte predictor de riesgo6, sobre todo cuando se asocia a triglicéridos elevados 7. El uso de estrógenos orales en mujeres climatéricas disminuye los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-colesterol y aumenta los de HDL-colesterol por lo que puede ser una alternativa terapéutica en algunas dislipidémicas8. También, los estrógenos aumentan

Figura 1. Algoritmo para prescribir la THR



los niveles plasmáticos de triglicéridos, motivo por el cual no deberían ser usados en pacientes con hipertrigliceridemia, sin antes corregir este trastorno; otra alternativa para el tratamiento del climaterio en estas pacientes son los estrógenos transdérmicos9 o la tibolona10, fármacos que no aumentan e incluso bajan los triglicéridos.

Otro aspecto que se debe evaluar antes de indicar terapia hormonal de reemplazo es el riesgo de cáncer de mama. Aunque no existan estudios que sugieran que los estrógenos deterioran el riesgo en mujeres portadoras de cáncer de mama tratado, es mejor no indicarlo hasta que tengamos investigaciones concluyentes. DiSaia en estudios con poco número de casos y cortos períodos de seguimiento no ha encontrado deterioro del riesgo en mujeres con cáncer de mama a las cuales les ha administrado estrógenos11-12. En las mujeres que tienen antecedentes de cáncer de mama, en algún familiar de primer grado, es conveniente evitar la terapia estrogénica por el mayor riesgo que tienen estas pacientes13.

La gran variabilidad de los niveles hormonales en las mujeres perimenopáusicas, aún con ciclos regulares, hacen que las determinaciones de estradiol y FSH sean poco confiables para definir la situación ovárica y por lo tanto no las utilizamos14. Santoro en un grupo de mujeres en la transición menopáusica realizó mediciones hormonales diarias, observando hipergonadotropismo, disminución de la secreción de progesterona en la fase luteal y períodos de hiperestrogenismo15. Es por ello que las mediciones de los niveles plasmáticos de hormonas las utilizamos sólo para el diagnóstico de menopausia precoz.

En la primera evaluación es necesario también descartar una serie de condiciones Tabla 2, además del cáncer de mama, que contraindican la terapia de reemplazo16. La mayoría de estas contraindicaciones no tienen una sólida base científica, sino que están avaladas por ser complicaciones de la terapia estrogénica, en especial con los anticonceptivos orales por ejemplo, la información disponible actualmente es que la THR aumenta el riesgo de presentar enfermedad tromboembólica; no existen estudios que muestren que las pacientes con este tipo de enfermedad tengan mayor riesgo al recibir THR. (Hay mayores riesgos informados en el estudio HERS, ¿cuál es su opinión?)

Tabla 1. Escala de Greene

Greene JG. Maturitas 1998; 29(1): 25-31

Marque con un número (0=nada, 1=un poco, 2= bastante, 3=intensamente) la intensidad con la cual usted siente actualmente las siguientes molestias:

	Inglés	Español
1.	Heart beating quickly or strongly	El corazón le palpita rápida o fuertemente
2.	Feeling tense or nervous	Sentimientos de tensión o nerviosismo
3.	Difficulty in sleeping	Dificultad para dormir
4.	Excitable	Excitable
5.	Attacks of panic	Ataques de pánico
6.	Difficulty in concentrating	Dificultad para concentrarse
7.	Feeling tired or lacking in energy	Sentirse cansada o carente de energía
8.	Loss on interest in most things	Pérdida de interés en la mayoría de las cosas
9.	Feeling unhappy or depressed	Sentimiento de infelicidad o depresión
10.	Crying spells	Grita, llora
11.	Irritability	Mal genio
12.	Feeling dizzy or faint	Sensación de vertigos o desmayos
13.	Presure or tightness in head or body	Presión u opresión en la cabeza o cuerpo
14.	Parts of body feel numb or tingling	Siente hormigueo o se le duermen diferentes partes del cuerpo
15.	Headaches	Dolor de cabeza
16.	Muscle and joints pains	Dolores musculares o articulares
17.	Loss of feeling in hands or feet	Pérdida de sensibilidad en manos o pies
18.	Breathing difficulties	Dificultad para respirar
19.	Hot flushes	Bochornos
20.	Sweating at night	Sudores nocturnos
21.	Loss of interest in sex.	Pérdida de interés en el sexo.

1-6 =ansiedad; 7-11=depresión; 12-18=somático; 19-20=vasomotor; 21=sexualidad

Tabla 2. Contraindicaciones para la Terapia Hormonal de Reemplazo

Absolutas	**Relativas**
Cáncer de mama Cáncer de endometrio estadio II o superior Sangrados vaginales de causa no precisada Enfermedades hepáticas severas Trombosis vascular reciente Hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dL	Antecedente familiar de Ca de mama Endometriosis Tromboflebitis Epilepsia Migraña Enfermedad coronaria

Es fundamental discutir con la paciente sus hábitos de vida, ya que estos pueden afectar fuertemente nuestros objetivos terapéuticos. Se le indica que a lo menos ingiera dos tazas de leche diarias, para garantizar un mínimo de calcio, y que aumente su actividad física al menos en treinta minutos de caminata, cuatro días a la semana, para disminuir los factores de riesgo cardiovascular y mejorar la masa ósea17. Igualmente debemos aconsejar el abandono del hábito del tabaco, ya que éste incrementa el riesgo de enfermedades crónicas y además aumenta la depuración (clearance) plasmática de los estrógenos, lo que se refleja en que las fumadoras que usan THR tienen menores niveles plasmáticos de estrógenos que las no fumadoras18. Un último aspecto a considerar es la obesidad; en nuestra población es extremadamente prevalente; en un estudio que realizamos en mujeres trabajadoras de 45 a 49 años de edad encontramos que el sobrepeso y obesidad afectaban al 70.9% (Enviado a publicación a Menopause). El exceso de peso preocupa a la paciente principalmente por el aspecto estético, pero debemos sensibilizarla para que tome conciencia del efecto que tiene sobre la salud; Losonczy encontró que en las obesas aumenta en treinta por ciento la mortalidad19. Bajar 10% de peso en una obesa implica disminuir significativamente la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, cambios que se reflejan en menor incidencia de enfermedad coronaria, enfermedades cerebrovasculares e incremento de la expectativa de vida20.

En la primera consulta hacemos la evaluación sintomática con la escala de Greene; si hay compromiso de calidad de vida o la paciente trae exámenes que nos indican que la terapia tendrá más beneficios que riesgos, sugerimos iniciar el tratamiento. La paciente debe entender los beneficios y riesgo, explicándole claramente las razones médicas que hacen conveniente la THR. La decisión final es de ella.

Si la paciente no requiere terapia la citaremos a control en un año, informándole de las molestias atribuibles al climaterio y advirtiéndole la posibilidad que pueden aparecer algunos de estos síntomas durante el período de observación. Al año controlamos su masa ósea con Ultrasonografía (densitometría) de falange, que por su bajo coeficiente de variación, permite seguimientos anuales21; si se utiliza la densitometría por DEXA el control debe ser aproximadamente a los dos años. Si se comprueba una pérdida ósea superior al 2% anual deberíamos indicarle hormonas, alendronatos o ambos22.

En aquellos casos en que la mujer rechace la terapia estrogénica o exista una contraindicación, podremos tratar los trastornos de ánimo con fluoxetina, las dislipidemias con estatinas o la pérdida ósea con alendronato y calcio23. Siempre hay alternativas.

La indicación de la terapia de reemplazo hormonal

En la Fig 2 mostramos las pautas terapéuticas, señalando las diferentes conductas según la respuesta que tenga la paciente al tratamiento. Iniciamos la terapia con 0.625 mg de estrógenos conjugados todos los días, agregando 5 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 12 a 14 días. Preferimos utilizar estrógenos conjugados, en lugar de estradiol oral, por su largo tiempo de uso clínico, porque la mayoría de las investigaciones que señalan los efectos positivos de la THR están realizados con este tipo de estrógenos y porque tienen mejor tolerancia24.

Los progestágenos pueden inducir síntomas similares al síndrome premenstrual25, razón por la cual en pacientes severamente deprimidas, ocasionalmente preferimos indicarles, aunque exista útero, estrógenos solos en los dos o tres primeros meses. No existe base científica para el uso de progesterona en las pacientes histerectomizadas26. En aquellas, que no deseen tener sangrados vaginales podemos indicar la asociación continua de estrógeno y progesterona; esta alternativa no la aconsejamos en mujeres jóvenes porque presentan una alta incidencia de sangrados irregulares27.

En mujeres jóvenes, cercanas a los cuarenta años, que presenten bochornos y/o trastornos del ánimo, el uso de estrógenos transdérmicos durante seis meses puede ser adecuado, ya que atenúa las oscilaciones propias de la transición menopáusica; incluso en aquellas con ciclos irregulares el uso de estrógenos transdérmicos puede regularizarlos una vez suspendidos28. Si estas mujeres vuelven a presentar sintomatología una vez suspendida la terapia, es el momento de iniciar la terapia hormonal en forma definitiva.

Los andrógenos asociados a los estrógenos son una excelente alternativa para iniciar el tratamiento a pacientes con síntomas climatéricos severos, especialmente en aquellas que han sido ooforectomizadas29; les prescribimos durante uno a tres meses y luego cambiamos a las terapias convencionales.

Los anticonceptivos orales en esta etapa de la vida se indican poco por el temor, tanto de los médicos como de las usuarias, a que aumenten el riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, los anticonceptivos con bajo contenido de estrógenos han demostrado ser seguros y efectivos en mujeres mayores de 40 años, evitando no sólo los embarazos no deseados y su secuencia de riesgos materno-fetales, sino también los sangrados perimenopáusicos, la dismenorrea, la pérdida de masa ósea y el riesgo de cáncer endometrial y ovárico30.

Una situación especial es la mujer con alto riesgo de cáncer de mama. El Instrumento para la Evaluación del Riesgo de Cáncer de Mama desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. (http://bcra. nci.nih.gov/brc/) nos permite detectar a aquellas mujeres con mayor riesgo.

Se considera expuesta la mujer que tenga más de 1.6% de probabilidad de desarrollar cáncer en los próximos cinco años. También debemos considerar la densidad mamográfica; un reciente estudio de Salminen que siguió a más de cuatro mil mujeres de 40 a 47 años durante ocho años, señaló que la densidad aumentada significaba un riesgo 11 veces mayor de desarrollar cáncer de mama en las usuarias de THR31. En ambos casos preferiremos usar terapias alternativas a los estrógenos; si no hay bochornos podremos indicar tamoxifeno en dosis de 20 mg/día, ya que se ha demostrado que su uso durante cinco años disminuye el riesgo en un 49% la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres con alto riesgo32. La tibolona también parece tener algún rol protector en la mama; Gompel mostró en cultivo de células epiteliales mamarias humanas normales y cancerosas que la tibolona disminuye la proliferación y aumenta la diferenciación y la apoptosis, tres mecanismos responsables de la homeostasis celular de la mama33.

En relación con los exámenes diagnósticos, consideramos que una gran cantidad de exámenes implica un costo que no siempre los servicios de salud o la paciente estarán en condiciones de financiar, lo que puede implicar un costo importante e impedir que pueda seguir el tratamiento; en este contexto, pedimos escalonadamente los exámenes. En la primera consulta solicitamos mamografía y perfil lipídico. Además, recomendamos estilos de vida sanos y explicamos los riesgos y beneficios de la terapia en cada caso en particular.

El control de la terapia

Una vez indicada la terapia, controlamos al mes y medio para evaluar la tolerancia al fármaco. La mastodinia es una de las principales quejas de las pacientes que reciben THR34, por lo que es conveniente advertirles en la primera consulta que tendrán esta molestia de uno a tres meses y que luego desaparecerá. Con el fin de evitar el abandono de la terapia.

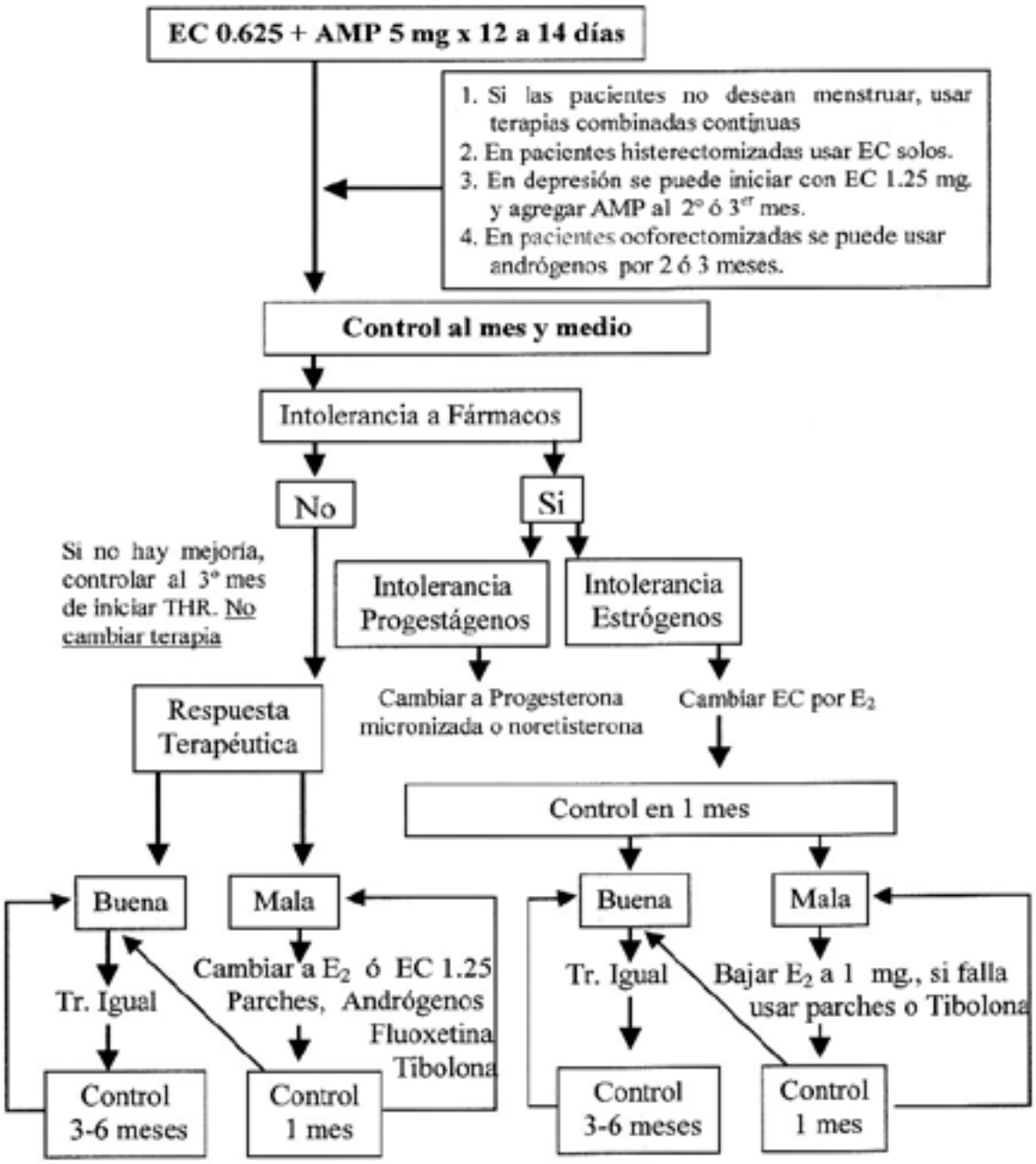
La THR, además de la mastodinia, origina síntomas secundarios no deseables. Este tema prácticamente no figura tratado específicamente en la literatura médica, aunque algunos estudios han estimado que entre el 23 al 36% de las mujeres con THR tienen síntomas y/o signos adversos, distintos a los sangrados, atribuibles a la terapia35. Esta alta prevalencia de efectos colaterales de corto plazo no debiera sorprendernos, ya que tanto la administración de estrógenos como la de progestágenos puede provocar síntomas en algunas pacientes.

Los niveles plasmáticos de estrógenos en la usuarias de THR que reciben un mismo tratamiento pueden variar entre 35 a 130%; esta gran variabilidad en la biodisponibilidad se observa con cualquier tipo de estrógeno, de formulación o de ruta de administración y es consecuencia de las diferencias individuales en la depuración metabólica (clearance) de los estrógenos36. Niveles plasmáticos de estradiol inferiores a 40 pg/ml se asocian a trastornos del ánimo, del sueño y fatigabilidad37; niveles superiores a 150 pg/ml, como los observados en la mitad de la fase luteal, se presentan con mastodinia, variaciones del ánimo e hinchazón38. Los niveles bajos explican la sintomatología climatérica que observamos en la menopausia y los niveles altos la intolerancia a los estrógenos que se aprecia con la THR.

En nuestra experiencia clínica hemos tenido que reducir, en algunas pacientes, la dosis a 12.5 ug de estrógenos transdérmicos para que los toleren y hemos visto casos en que son ellas mismas las que han subido la dosis a 200 ug para dominar los bochornos. Los síntomas que nosotros vemos como característicos de la sobredosis de estrógenos, pero que a la fecha nadie ha descrito científicamente, son: sensación de palpitación cardiaca, mareos, nauseas, crisis de pánico, sensación de muerte, dificultad respiratoria y curiosamente bochornos; este último síntoma nos llevó en varias ocasiones a subir las dosis de estrógenos sin lograr resultados positivos.

En algunas mujeres estas molestias pueden alcanzar gran intensidad y al suspender la terapia, muchas veces por ellas mismas, la sintomatología desaparece. Se ha estimado que entre 40 a 50% de las mujeres obtendrán beneficios con el uso de dosis distintas a las corrientes, las cuales se han establecido con base a resultados promedio36. El ajuste de la dosis se hace de acuerdo a la respuesta clínica de cada paciente; si hay síntomas de déficit, deberíamos subir las dosis; si la clínica sugiere sobredosis, bajarlas. La medición de los niveles plasmáticos de estrógenos es sólo efectiva en la terapia transdérmica; el objetivo en este caso es alcanzar una media de 100 pg/ml, no saliéndonos del rango de 40 a 150. Otra forma de enfrentar los síntomas adversos de los estrógenos es cambiar el tipo de estrógenos, frecuentemente basta esta modificación para que desaparezcan las molestias.

Figura 2. Pautas terapéuticas



Más conocida es la intolerancia a los progestágenos. Con cierta frecuencia se observan pacientes que cuando usan THR presentan síntomas adversos mientras toman los progestágenos; las molestias que se observan más frecuentemente son cefaleas y trastornos del ánimo, resultado de los efectos neuroquímicos de la progesterona en el sistema nervioso central; también se pueden presentar síntomas de retención de líquido como consecuencia de la retención de sodio que producen los progestágenos por sus efectos en el sistema renina-aldosterona39. No podemos bajar las dosis porque perdemos protección endometrial; dosis secuenciales de 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona no son efectivas40. Para evitar los efectos secundarios se debe cambiar el tipo de progestágeno o la vía de administración; una buena alternativa es la progesterona micronizada que produce menos síntomas adversos, tiene mejor acción a nivel de lípidos y puede usarse la misma cápsula por vía oral o vaginal41. Cuando hay hipertrigliceridemia y baja masa ósea podremos agregar a los estrógenos, progestágenos con acción androgénica como la noretisterona o usar tibolona, fármacos que por su leve acción androgénica bajan los triglicéridos y tienen mejor acción sobre el hueso que la medroxiprogesterona42-43.

Tabla 3. Acciones en cada consulta de climaterio

1. Primera consulta

Evaluar síntomas climatéricos y calidad de vida (Tabla 1). Evaluación ginecológica
Indicar THR si es pertinente (Sólo se indica cuando se ha identificado algún beneficio. Fig 1).
Solicitar mamografía y perfil lipídico.
Recomendar actividad física (caminar 30 minutos 4 veces por semana), ingesta de calcio (leche 2 tazas al día). Educación

2. Consulta 1½ mes

Evaluar respuesta clínica (Tab 1).
Si la mamografía muestra nódulos o es densa, pedir ecografía mamaria y/o magnificación;
Si LDL mayor de 130 mg/dl restringir grasas animales; si triglicéridos son mayores de 200 mg/dl, restringir hidratos de carbonos. Derivar a nutricionista.
Pedir densitometría. ECG
Si es necesario, modificar THR (Fig 2).

3. Consulta 3º mes

Evaluar respuesta clínica (Tab 1). Si con una terapia secuencial no hay ciclos evaluar presencia de bochornos, depresión o sequedad vaginal, ya que
podría ser necesario cambiar o subir dosis de estrógenos.
Si la densitometría está alterada (T bajo _2 ó Z bajo _1) agregar 500 mg de calcio en la noche Controlar con densitometría al año.
Controlar lípidos si en primera consulta estaban alterados. Pedir ecotomografía transvaginal postmentrual inmediata y PAP.

4. Consulta 5º a 6 ºmes

Evaluar respuesta clínica (Tab 1).
Si grosor de endometrio en la EcoTV es mayor de 15 mm, solicitar citología o biopsia endometrial. Si EcoTV está entre 10 y 15 mm, subir AMP a 10 mg/día; si en control a 6 meses endometrio no baja de 10 mm, solicitar citología o biopsia.

5. Consultas posteriores

Cada dos meses si la respuesta clínica es pobre y/o la calidad de vida, según la paciente, no retorna al nivel que tenía a los 40 años de edad. En pacientes asintomáticas, control al cumplir el primer año y anuales. En las mujeres que no se indica terapia se hacen controles anuales.
Evaluar respuesta clínica (Tab 1).
Mamografía anual a todas.
Lípidos anuales.
EcoTV y PAP anual.
Densitometría ósea, el primer control anual, luego cada tres años en las pacientes normales y anual en las aquellas con resultados alterados.

Citamos a la paciente para una segunda consulta en mes y medio. En esta consulta evaluamos la tolerancia a la THR y la respuesta sintomática, que a esta altura puede ser escasa; no cambiamos la terapia si no se aprecia mejoría, ya que recién a los tres meses de THR la sintomatología sólo mejora en el 50% de los casos44. Si la mamografía es densa se complementa con ecotomografía mamaria. El ideal es que los niveles plasmáticos de LDL-colesterol estén por debajo de 160 mg/día o 130 mg/dl si hay dos o más factores de riesgo coronario asociado7; si el perfil lipídico tiene LDL superior a 160 mg/dl restringimos grasas de origen animal y lo controlamos en seis meses; normalmente con los estrógenos orales baja significativamente45; si a los seis meses de tratamiento no se logra bajar el LDL, es el momento cuando se indica un fármaco hipolipemiante, por ejemplo 10 mg/día de atorvastatina46. Si los triglicéridos se encuentran en niveles superiores a 200 mg/dl se restringen las calorías, especialmente los hidratos de carbonos, el tabaco, el consumo de alcohol y se indica aumentar la actividad física47; en general con estas simples medidas se normalizan los niveles plasmáticos; si fracasan, se toman otras alternativas para tratar la hipertriglicidemia tal como los estrógenos transdérmicos48, preparados con leve acción androgénica como la tibolona49 o mezclas estrogénicas con noretisterona50; si no logramos normalizar los triglicéridos deberemos indicar fibratos. En esta segunda consulta pedimos densitometría. Si hay síntomas de intolerancia a estrógenos o a progestágenos modificamos la terapia.

En el tercer control, que realizamos aproximadamente a los tres meses, evaluamos la respuesta terapéutica y si es pobre cambiamos la terapia de acuerdo a las pautas esquematizadas en la Fig 2. Aunque no tenemos respaldo científico, cuando no se producen menstruaciones con la terapia secuencial y la respuesta terapéutica ha sido insuficiente, cambiamos el estrógeno conjugado a estradiol o subimos la dosis de estrógenos conjugados a 1,25 mg, porque hemos observado que las pacientes que no responden con sangrados tienen frecuentemente asociados signos de hipoestrogenismos como adinamia, sequedad vaginal, trastornos del sueño y bochornos. Si la densitometría ósea tiene una T por debajo de 2 DE ó Z debajo de 1 DE, agregamos además de dos tazas de leche, 500 mg de calcio en la noche. Un porcentaje de mujeres con terapia de reemplazo hormonal continúan con su pérdida ósea a pesar del tratamiento51, por lo tanto es necesario controlar el resultado terapéutico con otra densitometría, al año con ultrasonido de falange o las dos con DEXA. En cuanto a los exámenes de apoyo diagnóstico en este control solicitamos la ecotomografía transvaginal postmenstrual y PAP.

En la cuarta consulta, entre cinco a seis meses de iniciado el tratamiento, evaluamos la respuesta terapéutica y si a esta altura no hemos logrado hacer desaparecer la sintomatología climatérica u observamos que algunos síntomas reaparecen, lo que no es inusual, cambiamos la terapia. Un concepto central es que no hay que indicar terapia, hay que mejorar las condiciones de salud de la paciente; no porque una paciente utilice THR está bien. Debemos lograr una mejoría. Si nosotros hemos descrito que la calidad de vida de la mujer entre 40 y 60 años depende fundamentalmente de la función ovárica52, el reemplazo hormonal debiera recuperar la calidad de vida que la mujer tenía en la premenopausia. En esta consulta la paciente vuelve con su ecotomografía transvaginal53; después de varios meses de terapia debería haberse normalizado el grosor endometrial si previamente existía un estado proliferativo. No existen puntos de corte exacto para determinar cuando un endometrio puede ser anormal; es así como Archer encontró en mujeres con THR y que tenían informe de biopsia endometrial normal, que el grosor endometrial iba de 1 a 25 mm y cuando tenían patologías endometriales, el grosor fluctuaba entre 2.8 y 23 mm54. Brooks mostró en usuarias de THR que un grosor endometrial superior a 8 mm asociado a sangrados anormales era compatible con mayor patología endometrial55. Con estos antecedentes, consideramos como normal a una mujer cuyo grosor endometrial es menor de 10 milimetros y que no tiene sangrados vaginales anormales. Si el grosor endometrial fluctúa entre 10 y 15 mm, aumentamos la dosis de medroxiprogesterona a 10 mg/día; si a los seis meses no ha alcanzado a su nivel normal, indicamos citología o biopsia endometrial; igual conducta seguimos cuando hay sangrados anormales repetidos.

En las consultas posteriores continuaremos evaluando la calidad de vida de la paciente hasta lograr los máximos beneficios con la terapia. Debemos continuar vigilando el riesgo de cáncer de mama, la respuesta ósea al tratamiento y el riesgo cardiovascular. Especial énfasis damos, una vez controlada la sintomatología climatérica, al control de la obesidad y de la hipertensión arterial. Para tratar la obesidad es necesario el adecuado manejo nutricional (1200 calorías/día), el incremento de la actividad física (caminar 30 a 45 minutos tres a cinco veces por semana) y el uso de anorexígenos como la sibutramina (10 a 15 mg/día); la FDA de Estados Unidos ha aprobado a la sibutramina para tratar la obesidad como medida adjunta a la dieta y actividad física para pacientes con índice de masa corporal (peso/talla[m]2) superior a 30 cuando no existen factores de riesgo cardiovascular y superior a 27 cuando se asocia a hipertensión, diabetes, dislipidemia o enfermedad coronaria56. Un segundo aspecto a considerar es la hipertensión, una condición muy prevalente en la mujer postmenopáusica; así, en un examen de salud de 1200 mujeres trabajadoras encontramos que el porcentaje de hipertensas se eleva desde 6.6% entre las mujeres de 40 años a 48% en las de 60 años57; además, la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo cardiovascular, la primera causa de mortalidad en la mujer; por lo tanto tratarla es básico para la calidad de vida en la vejez; la terapia antihipertensiva tiene por objeto llevar la presión arterial a menos de 140/90 y consiste en restricción calórica, de sodio y el uso de fármacos como diuréticos y/o betabloqueadores o inhibidores de ACE58.

Conclusión

La THR es un recurso terapéutico que debe utilizarse en

cada paciente en forma individual, en quien se deben evaluar los beneficios y riesgos que ella tiene en cada caso en que se prescribe. Su uso implica no sólo la indicación de una hormona, sino que también el ajuste de la terapia a la paciente y la evaluación global de la salud y el tratamiento de otras enfermedades que afectan la expectativa y calidad de vida. Implica una conducta holística, en que el tratamiento farmacológico debe ir asociado a cambios en el estilo de vida y en su educación. Sólo así garantizaremos el seguimiento de la terapia y los beneficios que de ella esperamos para nuestras pacientes.

Referencias

1. 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 (9084): 1047-59
2. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. Maturitas 1998; 29: 19-24.
3. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas 1998; 29: 25-31
4. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. Lancet 1996; 348 (9026): 511-4
5. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. JAMA 2000; 284(3): 311-8
6. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. Ann Epidemiol 1992; 2:161_76
7. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) del National Cholesterol Education Program NIH Publication Nº. 93-3096. 1993
8. Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M y Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. Rev Médica Chile 1990; 118: 382-87
9. Tikkanen MJ. The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. Maturitas 1996; 23 (2): 209-16
10. Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. Obstet Gynecol 1996; 87 (4): 593-9
11. DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174 (5): 1494-8
12. Brewster WR, DiSaia PJ, Grosen EA, McGonigle KF, Kuykendall JL, Creasman WT. An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. International journal of fertility and women's medicine 1999; 44 (4): 186-92
13. Sutcliffe S, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. International journal of cancer. Journal international du cancer 2000; 87 (1): 110-7
14. Burger HG. The endocrinology of the menopause. J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69(1-6):31-5
15. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81 (4): 1495-501
16. NAMS. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of The North American Menopause Society. Menopause 2000; 7 (2): 76-86
17. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease, Prevention and Health Promotion; 1996
18. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. J Clin Pharmacol 1995; 35 (9 Suppl): 18S-24S
19. Losonczy KG, Harris TB, Cornoni-Huntley J, Simonsick EM, Wallace RB, Cook NR, Ostfeld AM, Blazer DG. Does weight loss from middle age to old age explain the inverse

weight mortality relation in old age?. Am J Epidemiol 1995; 141(4): 312-21

20. Oster G, Thompson D, Edelsberg J, Bird AP, Colditz GA. Lifetime health and economic benefits of weight loss among obese persons. Am J Public Health Oct 1999 89 (10) p1536-42
21. Ventura V, Mauloni M, Mura M, Paltrinieri F, de Aloysio D. Ultrasound velocity changes at the proximal phalanxes of the hand in pre-, peri- and postmenopausal women. Osteoporos Int 1996; 6 (5): 368-75
22. Cavalieri TA. Management of osteoporosis in the new millennium. J Am Osteopathic Assoc 2000; 100 (1 Suppl): S16-20
23. Waldman TN. Menopause: when hormone replacement therapy is not an option. Part I. J Womens Health 1998; 7 (5): 559-65
24. Blumel JE. Climaterio: Manual de consulta rápida. Ed. Abaco. Santiago de Chile 1998; 58
25. Lauritzen C. HRT prescribing guidelines: dream or reality?. Int J Gynaecol Obstet 1996; 52 Suppl 1: S3-9
26. Smith RN, Holland EF, Studd JW. The symptomatology of progestogen intolerance. Maturitas 1994; 18 (2): 87-91
27. , Blümel JE, Roncagiolo ME, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A, Tacla F, Brandt A. Estudio doble ciego del efecto sobre la sintomatología menopáusica, el perfil lipídico y el grosor endometrial de una terapia continua de valerato de estradiol más acetato de medroxiprogesterona. Rev Chilena Obstet Ginecol 1994; 59(5): 354-360.
28. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, De Palma P. Transdermal estrogen replacement therapy in normal perimenopausal women: effects on pituitary-ovarian function. Gynecol Endocrinol 1996; 10 (1): 49-53
29. Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens. Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (3 Pt 2): 319-24
30. Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. Am Fam Physician 1998; 58 (6): 1373-7
31. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, Hakama M. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy?. Acta Oncologica 2000; 39 (8): 969-72
32. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin Wmet al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90 (18): 1371-88
33. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. Eur J Cancer 2000; 36 Suppl 4: S76-7
34. Perrone G, Barillaro F, Bazzoffi R, Capri O, Critelli C, Galoppi P, et al. Hormone substitution therapy. Side-effects and compliance of various therapeutic regimens. Minerva Ginecol 1999; 51 (3): 53-8
35. Rozenberg S, Ylikorkala O, Arrenbrecht S. Comparison of continuous and sequential transdermal progestogen with sequential oral progestogen in postmenopausal women using continuous transdermal estrogen: vasomotor symptoms, bleeding patterns, and serum lipids. Int J Fertil Womens Med 1997; 42 Suppl 2: 376-87
36. De Lignieres B. Hormone replacement therapy: clinical benefits and side-effects.. Maturitas 1996; 23 Suppl: S31-6
37. Fourestie V, de Lignieres B, Roudot-Thoraval F, Fulli-Lemaire I, Cremniter D, Nahoul K, Fournier S, Lejonc JL. Suicide atttempts in hypo-ostrogenic phases of the menstrual cycle. Lancet 1986; 8520: 1357-60
38. Moos RH, Kopell BS, Melges FT, Yalom ID, Lunde DT, Clayton RB, Hamburg DA. Fluctuations in symptoms and moods during the menstrual cycle. J Psychosom Res 1969; 13(1): 37-44
39. Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. Hum Reprod Update 1997; 3 (2): 159-71
40. Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Fortuny A, Vanrell JA, Gonzalez-Merlo J. Postmenopausal hormone replacement therapy with low-dose medroxyprogesterone acetate. Endometrium, plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins..J Reprod Med 1995; 40 (4): 305-11
41. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. Fertility and sterility 1999; 72 (3): 389-97
42. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba MJ, Casals E, Pons F, Balasch J, Vanrell JA. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. Maturitas 2000; 34 (2): 161-8

43. Hart DM, Farish E, Fletcher CD, Barnes JF, Hart H, Nolan D, Spowart K. Long-term effects of continuous combined HRT on bone turnover and lipid metabolism in postmenopausal women. Osteoporos Int 1998; 8 (4): 326-32
44. Blümel JE, Roncagiolo ME, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A, Tacla F, Brandt A. Estudio doble ciego del efecto sobre la sintomatología menopáusica, el perfil lipídico y el grosor endometrial de una terapia continua de valerato de estradiol más acetato de medroxiprogesterona. Rev Chilena Obstet Ginecol 1994; 59(5): 354-60.
45. Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M y Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: Cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. Rev Médica Chile. 118: 382-87, 1990.
46. Yee HS, Fong NT. Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias.. Ann Pharmacother 1998; 32 (10): 1030-43
47. National Institutes of Health. Triglyceride, High Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. NIH Consens Statement 1992 Feb 26-28; 10 (2): 1-28.
48. Nieto JJ, Cogswell D, Jesinger D, Hardiman P. Lipid effects of hormone replacement therapy with sequential transdermal 17-beta-estradiol and oral dydrogesterone. Obstet Gynecol 2000; 95 (1): 111-4
49. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review.. Maturitas 1998; 30 (3): 295-305
50. Spencer C, Crook D, Ross D, Cooper A, Whitehead M, Stevenson J. A randomised comparison of the effects of oral versus transdermal 17beta-oestradiol, each combined with sequential oral norethisterone acetate, on serum lipoprotein levels. British J obstet Gynaecol 1999; 106 (9): 948-53
51. Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. Arch Intern Med 2000; 160(20): 3065-71
52. J.E. Blumel, C. Castelo-Branco, L. Binfa, G. Gramegna, X. Tacla, B. Aracena, M.A. Cumsille, A. Sanjuan. Quality of life after the menopause: a population study. Maturitas 2000; 34 (1): 17-23
53. Prado J, López JL. Vigilancia endometrial y terapia de reemplazo hormonal. Rev Chil Obstet Ginecol 2000; 65(3): 215-220
54. Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. Menopause 1999; 6 (3): 201-8
55. Brooks SE, Yeatts-Peterson M, Baker SP, Reuter KL. Thickened endometrial stripe and/or endometrial fluid as a marker of pathology: fact or fancy? Gynecol Oncol 1996; 63 (1): 19-24
56. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults. NIH Publication. Nº 98-4083. 1998.
57. Blumel JE, Roncagliolo ME, Brandt A, Tacla X, Gramegna G. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres. Cambios asociados con la edad, la menopausia y la terapia estrogénica. Rev Soc Argentina Nutrición.1994; 5(1):7-12.
58. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication. Nº. 98-4080. 1997.