

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Utilidad clínica de la combinación 17-b estradiol y acetato de noretisterona en pacientes con menopausia

*Gómez Gustavo Profesor Titular, **Gómez Luz Stella Bacterióloga,

RESUMEN

Objetivo. Se busca determinar la eficacia de un compuesto combinado de 2 mg de 17 beta estradiol y 1 mg de acetato de noretindrona en la sintomatología vasomotora, psicológica, del sueño y muscular en mujeres menopáusicas.

Lugar. Se realizó en pacientes asistentes a la clínica de menopausia del departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario del Valle y la clínica de menopausia del Centro Médico Imbanaco, como parte de un estudio multicéntrico mundial.

Pacientes y métodos. Se incluyeron en el estudio mujeres de al menos un año de menopausia, con útero conservado, en edades entre 45-59 años, sin medicación por lo menos 2 meses antes, en las cuales se descartó cualquier enfermedad hepática severa, cardiovascular o tumoral de mama o útero. Se determinó perfil lipídico completo de base, fosfatasa alcalina, transaminasas pirúvicas y oxaloacética, y se tomó biopsia endometrial o en su defecto, por imposibilidad técnica, se realizó medición del grosor endometrial por ecografía transvaginal. Se valoró la sintomatología vasomotora, psiconeurológica, muscular y el sueño por medio del test de Kupperman. Se repitió el test de Kupperman a 1 - 3 - 6 - 9 - 12 meses. Al final del estudio se hizo de nuevo control de lípidos, pruebas hepáticas y biopsia de endometrio.

Resultados. La edad, peso, talla y años de menopausia promedio al ingreso fueron de 52 años, 61.4 Kg, 158 cm y 5 años, respectivamente. El número de pacientes con niveles de colesterol y LDL normales (< 200 y < 130 mg%, respectivamente) al finalizar el estudio fue mayor con respecto al ingreso con diferencias estadísticamente significativas. Todos los parámetros del índice de Kupperman presentaron mejoría estadísticamente significativa durante el transcurso de la terapia. Los efectos indeseables más frecuentes al primer control fueron sangrado vaginal de moderado a severo en 18 pacientes (55%), mastodinia 11 (33%) y cefalea 4 (12%), con disminución de todos ellos al egreso: sangrado 0 pacientes, mastodinia 2 (7%) y cefalea 2 (7%), diferencia que fue significativa en todos los casos. Al ingreso se le realizó biopsia endometrial a 21 pacientes (64%) las cuales fueron reportadas en 17 (81%) casos como atróficas, 4 (19%) proliferativas, 1 (4%) como secretora tardía y 1 como no representativa. Al egreso se realizó biopsia de endometrio a 25 pacientes de las cuales 20 (80%) fueron atróficas, 3 (12%) proliferativas, 1 (4%) como secretora tardía y 1 (4%) como no representativa. Las diferencias no fueron significativas.

Conclusiones. Los autores concluyen que la combinación de 2 mg de 17 beta estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona, actúa positivamente en los síntomas vasomotores, el insomnio, y los transtroncos psiconeurológicos al cabo de un año de uso. El efecto secundario más frecuente es el sangrado vaginal, que se hace menos frecuente a medida que la terapia avanza y termina por desaparecer. Al final del estudio no se observan cambios significativos en la histología del endometrio.

SUMMARY

Objective. It is looked for to determine the effectiveness of a compound of 2 mg of 17 beta estradiol and 1 mg of noretindrone acetate in the vasomotor symptoms and psychological, sleep related and musculature complains in menopausal women.

Setting. It was carried out in assisting patients to the clinic of menopause of the department of Obstetrics and Gynecology of the Hospital Universitario del Valle and the Clinic of menopause of the Centro Médico Imbanaco, like part of a multicentric world study.

Patients and methods. Were enrolled in the study women with at least one year of menopause, with intact uterus, in ages among 45-59 years, without medication at least 2 months before, in which it was discarded any severe liverwort, or cardiovascular illness or breast or uterus tumor. It was determined complete profile of lipids of base, alkaline fosfatase, piruvic and oxalacetic transaminases, and it was taken endometrial biopsy or in their defect, for technical impossibility, one carries out mensuration of the endometrial gross with transvaginal ultrasound. The vasomotor, psiconeurologic, musculature and sleep related symptomatology was evaluated by means of the test of Kupperman. Kupperman test was repeated at 1-3-6-9-12 months. At the end of the study it was made lipids control, hepatic tests and endometrial biopsy again.

Results. The average, weight, height and years of menopause to the entrance it was of 52 years, 61.4 Kg, 158 cm and 5 years, respectively. The number of patients with levels of normal cholesterol and normal LDL (< 200 and < 130 mg%, respectively) when concluding the study was bigger with regard to the entrance, with differences statistically significant. All the index parameters of Kupperman test presented improvement statistically significant during the course of the therapy. The most frequent undesirable effects to the first control were vaginal bleeding of moderate to severe in 18 patients (55%), mastodinia 11 (33%) and migraine 4 (12%), with decrease of all them at the end of the study: bled 0 patients, mastodinia 2 (7%) and migraine 2 (7%), with significant differences in all the cases. To the entrance it was

carried out endometrial biopsy to 21 patients (64%) which were reported in 17 (81%) cases like atrophic 4 (19%) proliferatives, 1 (4%) as late secretor and 1 like non representative. To the end of the study was carried out endometrial biopsy to 25 patients of those which 20 (80%) they were atrophic, 3 (12%) proliferatives, 1 (4%) as late secretor and 1 (4%) non representative. The differences were not significant.

Conclusions. The authors conclude that the combination of 2 mg of 17 beta estradiol and 1 mg of noretisterona acetate, acts positively in the vasomotor symptoms, the insomnia, and the psiconeurologics dysfunctions after one year of use. The most secondary effect is the vaginal bleeding that becomes less frequent and disappearing as the therapy advance. At the end of the study significant changes are not observed in the histology of the endometrium.

Introducción

La menopausia es la etapa de la vida a partir de la última menstruación (más de 1 año en amenorrea) debido a la disminución en la función ovárica. La edad promedio de aparición es alrededor de los 50 años, con un rango que fluctúa entre los 40 a 55 años, edad que varía según el grupo étnico y otras variables individuales como paridad, estado civil, ocupación, nivel socioeconómico, estado nutricional y hábito de fumar.

La menopausia constituye un hecho fisiológico, el cual conlleva a un verdadero síndrome caracterizado por hipoes-trogenismo, producto de esa pérdida gradual y progresiva de la actividad del ovario, que induce al funcionamiento inadecuado de múltiples órganos y sistemas. Este síndrome o estado de la vida se caracteriza por la aparición de varias alteraciones fisiopatológicas de manifestación cronológica variable:

A corto plazo: Síntomas vasomotores: Oleadas de calor y diaforesis. insomnio, fatiga fácil, disminución de la memoria, irritabilidad, mal genio, inestabilidad emocional, ansiedad y de-

presión. Irregularidades menstruales.

A mediano plazo: Cambios tróficos en el aparato genitourinario, dispareunia, resequedad vaginal, colpitis, disminución de la libido, resequedad de la piel y mucosas. fragilidad y pérdida del cabello, fragmentación ungüeal, aumento de peso corporal (mayor concentración de grasa).

A largo plazo: Cambios metabólicos de los lípidos, con aumento de colesterol total y del LDL, y disminución de HDL. Arterioesclerosis, angina pectoris e hipertensión, aumento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares, osteopenia y osteoporosis, con incremento en el riesgo de sufrir fracturas y enfermedad de Alzheimer.

Dentro del manejo de este trastorno, de sus síntomas y la prevención de las alteraciones a mediano y a largo plazo se utilizan diferentes esquemas terapéuticos, basados en el uso de estrógenos mas progestágenos.

En este estudio con el objetivo de evaluar la utilidad de la combinación de 2 mg de 17b - estradiol y 1 mg de acetato

de noretisterona en pacientes sintomáticas, como también la aparición de efectos indeseables a corto plazo, se realizó el estudio en una cohorte de pacientes durante 1 año de terapia.

Métodos

Pacientes. Criterios de Inclusión y de exclusión

Las pacientes fueron seleccionadas de las clínicas de menopausia del Centro Médico Imbanaco y del Hospital Universitario del Valle, previa aprobación del estudio de los comités de ética. El trabajo se ejecutó entre julio de 1998 hasta enero del 2000.

El estudio incluye una cohorte de pacientes posmenopáusicas quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1. Edad entre 45 - 59 años. 2. Menopausia natural de más de un año. 3. Presencia de 1 o más síntomas vasomotores como fogajes, sudoración nocturna o palpitaciones. 4. Uno o más síntomas psicológicos tales como insomnio, pérdida de la memoria, pérdida de la confianza, ansiedad o disminución de la libido. 5. Útero presente. 6. Firma de consentimiento informado y participación voluntaria. 7. Legrado biopsia de endometrio reportado como normal (proliferativo, inactivo o atrófico) o en su defecto ecografía pélvica transvaginal con eco endometrial de 3 mm o menos.

Los criterios de exclusión fueron: 1. Embarazo 2. Citología cervical anormal 3. Hipertensión arterial 4. Historia de enfermedad hepática 5. Historia de colestasis intra hepática del embarazo 6. Drepanocitosis 7. Masas uterinas o en mama. 8. Consumo de más de 10 cigarrillos día. 9. Historia de uso de estrógenos en los 2 meses anteriores. 10. Antecedentes de enfermedad tromboembólica reciente o activa. 11. LDL > 160 mg/dl, colesterol > 240 mg/dl, triglicéridos > 500 mg/dl.

Ingreso y seguimiento de las pacientes

Una vez la paciente aceptó ser incluida en el estudio se le realizó una historia clínica completa y se le practicaron pruebas hepáticas: aspartato y alanino aminotransferasa; colesterol, triglicéridos, HDL, LDL; ecografía pélvica transvaginal y/o legrado biopsia de endometrio.

Para evaluar la severidad de los síntomas a corto plazo se utilizó el índice de Kupperman que integra 11 parámetros, como son: fogajes, cefalea, depresión, debilidad, artralgias o mialgias, vértigo, insomnio, parestesias, nerviosismo, calambres y palpitaciones los cuales se evalúan subjetivamente por parte de la paciente en una escala de 0 a 3, donde 0 representa ausencia del síntoma, 1 presencia leve, 2 moderado y 3 severo.

A cada paciente se le suministró el medicamento en un blister con 28 tabletas, cada una de ellas con 2 mg de 17 β -estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona, para tomar 1 tableta diaria por vía oral. Se realizaron 5 controles posteriores el primero al primer mes de iniciada la terapia, el segundo al tercer mes, el tercero al sexto mes, el cuarto al noveno mes y el quinto a los 12 meses. En cada control se realizó una entrevista para establecer los cambios en el índice de Kupperman, presencia de efectos indeseables, cambios en peso y tensión arterial, consumo de otros medicamentos y revisión de los blister para determinar la adherencia al tratamiento. Adicionalmente, en el último control se repitieron las pruebas hepáticas, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y ecografía pélvica transvaginal y/o legrado biopsia de endometrio.

Plan de análisis

La información de las variables anteriormente enunciadas se recolectó en un cuestionario prediseñado para tal fin; posteriormente se digitó en una base de datos en Epi_Info 6, la cual se exportó a Stata 6 para su análisis. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba T pareada y las variables categóricas mediante la prueba Chi cuadrado y la prueba de rango con signos de Wilcoxon, dependiendo si la variable se clasificaba como categórica nominal u ordinal. Se consideró como diferencia significativa un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En la fase inicial se seleccionaron 35 pacientes de las cuales se excluyeron 2, una por no haber completado el primer ciclo y otra por irse a vivir fuera de la ciudad. De las 33 pacientes restantes, 28 (85%) permanecieron en el estudio hasta completar el quinto control. Cuatro pacientes abandonaron el estudio en el tercer control (sexto mes) sin que justificaran su retiro, una paciente se retiró después del cuarto control (noveno mes) por haber realizado un viaje al exterior. Las pacientes que se retiraron del estudio fueron incluidas en el análisis hasta su abandono.

La edad, peso, talla y años de menopausia promedio al ingreso fueron de 52 años, 61.4 Kg 158 cm y 5 años, respectivamente. Al clasificar el grupo de pacientes de acuerdo al peso, edad y años de menopausia, se aprecia como 63.6 son mayores de 50 años, 57.6% tienen historia de menos de 5 años de menopausia y 57.6% pesan menos de 60 Kg (Tabla 1).

Durante la permanencia de las pacientes en el estudio no se presentaron diferencias significativas con relación a la tensión arterial (gráfica 1).

Los niveles de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL se dividieron cada uno en dos estratos de acuerdo a los valores reportados por el laboratorio como normales. El número de

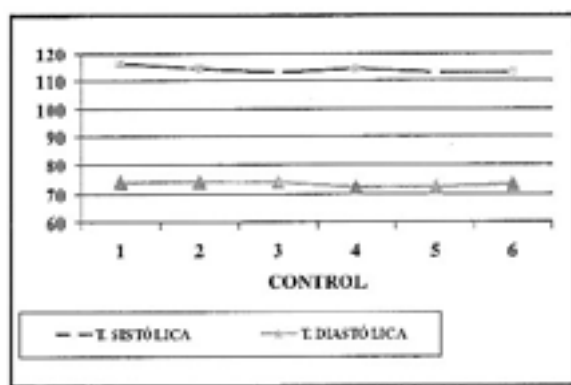
pacientes con niveles de Colesterol y LDL normales (<200 y <130 mg%, respectivamente) al finalizar el estudio, fue mayor con respecto al ingreso, diferencias que fueron estadísticamente significativas. En los niveles de HDL y de triglicéridos, no hubo diferencias. Tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes al ingreso al estudio.

Parámetro	Frecuencia	
	n	%
EDAD (años)	41 - 50	36.4
	51 - 61	63.6
AMENORREA (años)	1 - 5	57.6
	6 - 21	42.4
PESO (Kg)	43 - 60	57.6
	61 - 92	42.4

El índice de Kupperman se agrupó en 4 categorías, tomando como valores de referencia en cada estrato la distribución por cuartiles de las pacientes al momento de ingreso al estudio, cuando sólo 27.3% de las pacientes al ingreso presentaron un puntaje de 5 o menor, mientras que un año después, al egreso del estudio éste aumentó a 92.86% ($p = 0.000$). Tabla 3.

Ninguna paciente presentó un puntaje mayor de 11 al final del estudio y todas presentaron mejoría en su sintomatología. Gráfica 2.



Gráfica 1. Evolución de la tensión arterial durante el estudio.

Al determinar los parámetros individuales según índice de Kupperman el más frecuente al ingreso fueron los fogajes y el menos frecuente los calambres en 30 pacientes que no los presentaron. Todos los parámetros presentaron mejoría estadísticamente significativa durante el transcurso de la terapia, excepto los calambres, síntoma que se presentó al in-

greso sólo en 3 pacientes y todas refirieron disminución en la intensidad de este síntoma al finalizar el estudio. Gráfica 3.

En el caso de los fogajes, las parestesias, el insomnio, el nerviosismo, la depresión, y las artralgias, hubo una disminución significativa del síntoma desde el primer control. En el caso del vértigo y las palpitaciones, la disminución del síntoma se reportó a partir del segundo control y la cefalea sólo a partir del cuarto control, siendo el más tardío de todos los síntomas en desaparecer. Tabla 4.

La adherencia al tratamiento se clasificó como total en el caso de recibir en cada mes más de 90% de las tabletas y parcial en caso de pérdida de más de 10% de la terapia. En cada control la adherencia fue de 96%, 83%, 85%, 93%, 85% respectivamente, con diferencias no significativas a lo largo del estudio.

Al ingreso se le realizó biopsia endometrial a 21 pacientes (64%) las cuales fueron informadas así: 16(76.2%) atróficas, 3(14.2%) proliferativas, 1(4.7%) secretora tardía y 1 (4.7%) como no representativa. En los 12 casos restantes, por imposibilidad técnica de realizar la biopsia, se practicó ecografía transvaginal la cual fue informada con espesor endometrial menor de 3 mm en todos los casos (atrofia).

Al egreso se realizó biopsia de endometrio a 25 pacientes de las cuales 20 (80%) fueron atróficas, 3(12%) proliferativas, 1(4%) secretora tardía y 1(4%) no representativa. Las diferencias no fueron significativas. Tabla 5.

Los efectos indeseables más frecuentes en el primer control fueron sangrado vaginal de moderado a severo en 18 pacientes (55%), mastodinia 11(33%) y cefalea 4(12%), con disminución de todos ellos al final así: sangrado 0 pacientes, mastodinia 2(7%) y cefalea 2 (7%). En todos los casos la diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico. Gráfica 6.

Discusión

Cuarenta por ciento de las mujeres premenopáusicas y el 85% de las postmenopáusicas experimentan síntomas vasomotores o fogajes, los cuales se pueden presentar en cualquier ocasión siendo más frecuentes 5 años antes o después de la menopausia. Clínicamente los fogajes se experimentan como una sensación de calor, seguida de enrojecimiento de la piel de cara y cuello, seguida de sudoración profusa. También se presenta aumento del pulso (100-120 pulsaciones por minuto) cambios en la temperatura corporal y caída de la resistencia periférica que desencadenan mareos e hipotensión. La duración y frecuencia son variables pero los fogajes usualmente duran 1-2 minutos. Se han informado hasta 54 episodios en 24 horas²⁻³.

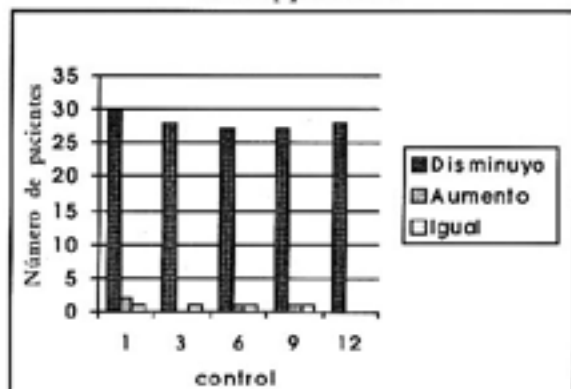
Tabla 2. Valores de lípidos al ingreso y al egreso del estudio

PARÁMETRO	FRECUENCIA – INGRESO		FRECUENCIA – EGRESO		VALOR DE P
	n	%	n	%	
COLESTEROL (mg/dl)					
150-200	12	36.4	18	64.3	0.01
201-238	21	63.6	10	35.7	
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)					
52-150	26	78.8	23	82.1	0.5
151-267	7	21.2	5	17.9	
HDL (mg/dl)					
30-35	3	9.1	5	17.9	0.25
36-60	30	90.9	23	82.1	
LDL (mg/dl)					
70-130	10	30.3	15	55.6	0.03
131-170	23	69.7	12	44.4	

Tabla 3. Evolución del índice de Kupperman

INDICE DE KUPPERMAN	FRECUENCIA - INGRESO		FRECUENCIA - EGRESO	
	n	%	n	%
0 - 5	9	27.3	26	92.8
6 - 8	10	30.3	1	3.6
9 - 11	7	21.2	1	3.6
12 - 22	7	21.2	0	0
Total	33	100.0	28	100.0

Gráfica 2. Evolución del índice de Kupperman.



Prueba de rango con signos de Wilcoxon ($p = 0.000$), en todos los controles

Se ha mostrado con terapia de reemplazo estrogénico TRE, con estrógenos conjugados equinos (ECE) significativa reducción de la presencia de fogajes⁴. La adición de acetato de medroxiprogesterona, AMP, no inhibe ni sinergiza con los estrógenos en la reducción o aumento de los fogajes. También se ha visto igual inhibición con la adición de progesterona micronizada. Además con ECE, comparado con placebo se ha demostrado disminución en el insomnio y la latencia del sueño⁵.

Recientemente se ha reportado disminución de los síntomas vasomotores en frecuencia e intensidad en un período de 12 semanas, con administración continua de estrógenos y acetato de noretindrona transdérmica⁶ y una impacto mayor, y más rápido sobre la reducción de los fogajes con estrógenos orales mas acetato de noretindrona comparado con placebo. También se ha publicado la reducción de los síntomas vasomotores con el uso de estrógenos esterificados o estrógenos esterificados con metiltestosterona, este último, un andrógeno débil⁷.

Gráfica 3. Características del índice de Kupperman al ingreso

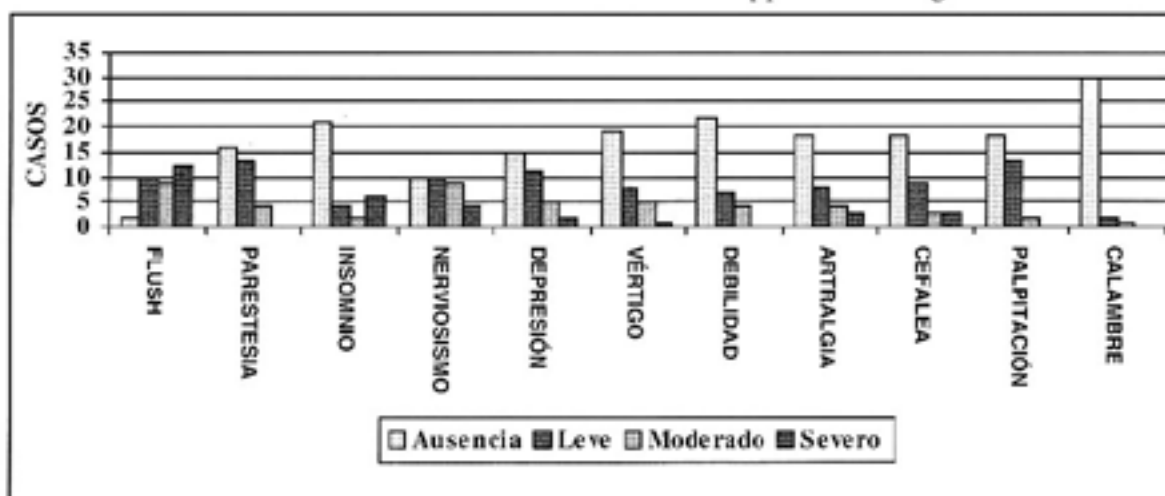


Tabla 4. Valor de P del índice de Kupperman en cada control

Wilcoxon signed-rank test – significancia < 0.05					
Control	# 1	# 2	# 3	#4	#5
Fogajes	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Parestesia	0.0025	0.0038	0.0364	0.4167	0.0107
Palpitación	0.0604	0.0111	0.0166	0.0451	0.0016
Calambres	0.5517	0.5637	0.3088	0.6312	0.1573
Insomnio	0.0054	0.0017	0.0853	0.0202	0.0048
Nerviosismo	0.0001	0.0002	0.0000	0.0001	0.004
Depresión	0.004	0.0021	0.0906	0.0036	0.0021
Vértigo	0.1442	0.0438	0.0246	0.0338	0.0350
Artralgia	0.0203	0.0257	0.045	0.0646	0.0610
Cefalea	0.2805	0.0778	0.0752	0.0460	0.0060

La terapia hormonal de reemplazo con 2 mg de 17 b-estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona, mostró en el presente estudio ser una adecuada alternativa de manejo para la disminución de la sintomatología vasomotora y psicoafectiva en pacientes con síndrome menopáusico instaurado. El índice de Kupperman tanto global, como cada uno de sus parámetros individuales presentaron disminución tanto en la frecuencia como en la severidad de los síntomas a pesar del número reducido de pacientes (n 33) incluidos en el estudio; en la mayoría de estos parámetros, la recuperación se presenta desde el primer control, es decir al primer mes de haber iniciado la terapia. El único síntoma que no mostró disminución estadísticamente significativa fue la presencia de calambres; esto probablemente es debido a falta de poder del estudio por el tamaño reducido de la muestra y que sólo 3 pacientes refirieron este síntoma al ingreso.

Recientes hallazgos del estudio de la enfermeras de Boston⁸ confirman que reduciendo los factores de riesgo a través de la dieta, la modificación del estilo de vida, la TRH y el abandono del cigarrillo, alcanza tremenda reducción en eventos cardiovasculares.

Cincuenta millones de mujeres en los EE UU tienen colesterol por encima de lo deseable, 200 mg/dl; más del 50% de mujeres mayores de 55 años tienen colesterol total > 240 mg/dl⁹.

En estudios observacionales la TRH parece que protege contra la enfermedad cardiovascular (ECV). Un análisis de esos estudios muestran un 38-50% de mejoría en el riesgo de ECV¹⁰.

Por otra parte, el Panel Nacional para la Educación en Colesterol (NCEP) recomienda un tamizaje de lípidos, para todos los pacientes con colesterol > 200 mg/dl y HDL < 35 mg/dl¹¹⁻¹². Sin embargo, aunque niveles de HDL < de 35 mg/dl se identifican como factor de riesgo independiente para ECV, tal vez niveles < 45 mg/dl podrían ser considerados como un factor de riesgo para las mujeres.

En nuestro estudio, además del beneficio en la disminución de la sintomatología, se encontró una disminución en los niveles de colesterol y LDL, lo cual concuerda con otros esquemas y otros tipos de TRH. No hubo diferencias en los niveles de triglicéridos. La concentración de HDL disminuyó

Tabla 5. Evolución del tejido endometrial

Histología Endometrial	INGRESO		FINAL	
	n	%	n	%
Atrófico	16	76.2	20	80
Proliferativo	3	14.2	3	12
Secretor	1	4.7	1	4
No representativa	1	4.7	1	4
Ecografía	12		3	
Total	33	99.8	28	100.0

Wilcoxon signed-rank test $p < 0.1$

en algunas pacientes sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, este resultado no es concluyente por falta de poder del estudio, lo cual se dilucidará cuando la muestra sea de mayor tamaño.

En el esquema combinado continuo, el sangrado anormal se presenta indistintamente como metrorragias, menorragias e hipermenorreas.

La hipermenorrea es consecuencia de un aumento relativo de estrógenos. Se presenta principalmente cuando se administra la terapia combinada en tomas separadas. En presentaciones que tienen ambos componentes en la misma píldora, es menos frecuente este tipo de sangrado.

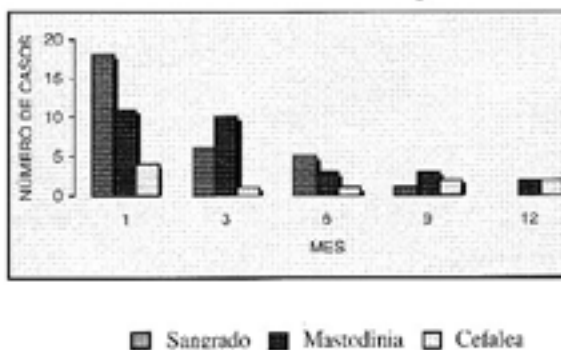
El manejo del sangrado en estos casos esta orientado a disminuir la dosis del estrógeno o aumentar la del progestágeno, lo cual es más fácil de llevar a cabo cuando el estrógeno y el progestágeno se administran en dosis separadas.

En la terapia continua con medicación combinada en una dosis, se presentan más frecuentemente, metrorragias y menorragias. La histología endometrial ha sido de tipo proliferativo en estas pacientes y por consiguiente lo indicado sería el incremento del progestágeno¹³.

Con este esquema, el 56% de los pacientes muestran atrofia a los seis meses de tratamiento.

A pesar de la alta frecuencia de sangrado vaginal al inicio de esta terapia combinada de 17 b estradiol y acetato de noretisterona, como se ha reportado con otros esquemas terapéuticos, a medida que aumenta el tiempo de la terapia ésta tiende a desaparecer sin que se requiera complementar con otras medidas terapéuticas. Adicionalmente no se altera con el transcurso del tiempo la adherencia al tratamiento probablemente por la marcada mejoría en los síntomas vasomotores y en el estado emocional de los pacientes. Por lo anterior podemos concluir que la presencia de efectos indeseables

Gráfica 6. Efectos indeseables según control



al inicio de la terapia no es una indicación para suspender la medicación, sino por el contrario, nos habla de la necesidad de una adecuada educación para la paciente, enfatizando en la desaparición de los síntomas con el transcurso del tiempo.

Algunos autores han recomendado la toma de la biopsia de endometrio antes del inicio de la TRE/TRH, pero la baja incidencia del cáncer de endometrio en una población de mujeres sin irregularidades, es muy bajo (1.5%) para justificarlo como un procedimiento de rutina. Una condición premaligna se presenta aproximadamente en un 5% o menos, en pacientes con sangrado postmenopáusico inexplicable¹⁴⁻¹⁵.

En mujeres postmenopáusicas asintomáticas la incidencia de hiperplasia atípica o de cáncer de endometrio es de 0.76%. Además el grado histológico del tumor es bajo y la sobrevivida a los 5 años es de 98%. Estas estadísticas limitan la utilización rutinaria de la biopsia sólo a pacientes con sangrado anormal sin explicación.

En pacientes con tratamiento combinado cíclico quienes reciben progestágenos durante 10-14 días, la biopsia del endometrio sólo sería necesaria cuando hay un sangrado abundante, irregular y prolongado.

En este estudio no se presentaron alteraciones patológicas a nivel endometrial, sin embargo para establecer una clara seguridad se requiere seguimiento de un mayor número de pacientes, como también un mayor período de seguimiento por la baja frecuencia de patología endometrial reportada en la literatura con esquemas terapéuticos similares; sin embargo, es importante resaltar que ninguna de las pacientes que finalizó el estudio mostró cambios neoplásicos en el estudio patológico.

En el caso de las 5 pacientes que se retiraron del estudio, una se retiró después del cuarto control por salida del país refiriendo mejoría en los síntomas con una disminución en el índice de Kupperman de 11 a 5 y sin referir ningún efecto

indeseable; una paciente se retiró después del primer mes de terapia (40 días) en su primer control por el hallazgo de cifras de tensión arterial diastólica mayor de 110 mm de Hg., que no consideramos se pueda atribuir al tratamiento. La paciente no refirió ningún efecto indeseable relacionado con la medicación. Tres pacientes no asistieron al tercer control y no se logró determinar la

causa del abandono, sin embargo las tres refirieron en el segundo control la presencia de síntomas indeseables como sangrado vaginal moderado y mastodinia, que consideramos son efectos esperados en los primeros meses de terapia que no justifican la interrupción del medicamento.

Reconocimiento

Este trabajo fue realizado con un aporte de Laboratorios Schering de Colombia como parte de un "grant" de investigación mundial.

Referencias

1. Bachman GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S312-6.
2. Konenberg F. Hot flashes. IN: Lobo RA, editor. *Treatment of the postmenopausal woman: Basic and clinical aspects*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 157-77.
3. Dennerstein L, Dudley EC, Hoper JL et al. A prospective population _based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351-8.
4. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: Results from the postmenopausal Estrogen/progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-8.
5. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D et al. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women *JAMA* 1979; 242: 2405-14.
6. Notelovitz M, Cassel D, Hille D et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 7-12.
7. Watt NB, Notelovitz M, Timmons MC et al. Comparison of oral estrogens plus androgens on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529-37.
8. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle *N Engl J Med* 2000; 343:16-22.
9. American Heart Association. 2000 heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 2000; 11-21.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
11. National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994; 89: 1333-445.
12. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
13. Gómez G, Bueno M, Cuadros A & col. TRH y sangrado anormal. *Rev Col Menopausia* 2001; 7: 159.
14. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS. Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy: a Review. *Human Reprod* 2000 Aug 15 Suppl 3:7-17.
15. Ettinger B, Li DK, 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.