Conclusiones de la 2a Reunión de Consenso en Menopausia. Atenas mayo 1-4 2003. Federación Europea de Sociedades de Menopausia, FEMS.

Introducción

Para cada publicación es indispensable definir los tipos de tratamiento TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal), significa en general el uso de estrógenos más progestinas.

TRE (Terapia de Reemplazo Estrogénico) significa el uso de estrógenos solos. TH (Terapia Hormonal) es un término recientemente propuesto en reemplazo de TRH. Como con TRH, sí el término TH es usado, es indispensable especificar si se relaciona al uso de estrógenos solos o estrógenos más progestinas.

En general, es igualmente importante especificar el tipo de molécula, la dosis, el método y la ruta de administración.

Sesión I: Aspectos epidemiológicos

En vista de los resultados del Women's Health Initiative (WHI), hay urgente necesidad de nuevos estudios con estrógenos (p.e estradiol) y progestinas más usadas en Europa, por vía oral y no oral. Los estudios deben ser suficientemente grandes y con objetivos clínicos.

Sesión II: Cerebro y aspectos mentales

Hay evidencia limitada de estudios clínicos randomizados que la terapia estrogénica ayude a mantener la memoria verbal, después de menopausia inducida. Hay evidencia limitada de estudios clínicos randomizados que la terapia con estrógenos más progestinas o SERMs no mejoran la memoria cuando se inician en la postmenopausia tardía. Hay evidencia limitada de estudios clínicos randomizados, que la terapia estrogénica iniciada en mujeres con enfermedad de Alzheimer no mejora los síntomas de demencia o disminuye la progresión de la enfermedad. Una decisión de consenso sobre la terapia de estrógenos más progestinas y prevención de enfermedad de Alzheimer, se debe preparar después de la publicación de los relevantes resultados del WHI el 28 de mayo.

Sesión III: ; Piel, estética y estilo de vida

Después de la menopausia hay pérdida generalizada de colágeno, lo que se traduce en una piel delgada y uñas quebradizas. La terapia estrogénica aumenta el colágeno de la piel, el grosor de la piel y el flujo sanguíneo, pero la evidencia relacionada al efecto cosmético de los estrógenos en las mujeres postmenopáusicas, es limitado.

Sesión IV: Huesos y articulaciones

Huesos

La terapia estrogénica previene la pérdida ósea en la cadera y la columna y subsecuentemente reviene las fracturas óseas. Este efecto se debe a una normalización del recambio, a niveles premenopáusicos. El efecto es dosis dependiente.

- Todos los estrógenos tienen probablemente el mismo efecto, pero algunos progestágenos tienen un efecto aditivo a los estrógenos.

- Existen alternativas para la prevención y el tratamiento de osteoporosis, pero la terapia hormonal constituye la primera línea de tratamiento para la mujer con menopausia temprana y con síntomas menopáusicos.

Las alternativas son: bisfosfonatos, SERMs, calcitonina y PTH.

Articulaciones

Investigación epidemiológica sugiere un aumento de la incidencia de osteoartritis y artritis reumatoidea después de la menopausia. Las mujeres postmenopáusicas en terapia hormonal pueden tener una menor incidencia, pero existen resultados conflictivos y el papel de la terapia hormonal requiere investigación adicional.

Sesión V: Enfermedad cardiovascular

Infarto del miocardio IM, accidente cerebro vascular, ACV.

- La evidencia disponible no apoya el uso de EEC más

AMP para la prevención de ECV. Los efectos del uso de otros estrógenos y progestinas se desconoce y se necesitan estudios clínicos posteriores investigando las preparaciones de 17 b estradiol, la preparación más comúnmente usada en Europa.

- Dos grandes estudios realizados sobre EEC más AMP no encontraron reducción de las tasas de IM y muertes por enfermedad cardíaca coronaria, ECC. El estudio de prevención secundaria HERS sugiere un aumento en estas tasas durante el primer año de tratamiento. El estudio WHI observó un aumento en eventos de enfermedad coronaria y ACV, que fue sostenido durante los 5 años de tratamiento. No se han realizado estudios randomizados con objetivos de enfermedad, con estradiol y otras progestinas diferentes a AMP. Es posible que esas preparaciones hormonales tengan efecto favorable en los resultados de enfermedad coronaria. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos grandes para demostrar si este es el caso. Hasta que estos no estén disponibles, ninguna de estas hormonas deberían prescribirse para prevenir la enfermedad cardíaca coronaria.

Tromboembolismo venoso

- Estudios clínicos observacionales y randomizados han mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en mujeres que reciben EEC, estradiol y raloxifeno.

- Marcadores de riesgo venoso, tales como la antitrombina y la proteína S, no cambian durante el tratamiento con estradiol transdérmico y tibolona. Un estudio reciente de casos-controles, multicéntrico (estudio

ESTHER) no han mostrado aumento significativo del riesgo con estradiol transdérmico. No hay en la actualidad evidencia disponible sobre las progestinas.

- Las trombofilias hereditarias tales como el factor de Leiden, han mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo profundo durante el tratamiento con estrógenos orales.

Sesión VI: Uroginecología

Con el avance de la edad hay un aumento en los desórdenes del tracto urinario en forma de infecciones, urgencia urinaria e incontinencia de urgencia, debido a inestabilidad del detrusor después de la menopausia. Hay evidencia conflictiva de si esto puede ser tratado con estrógenos locales o sistémicos.

- La verdadera incontinencia de estrés no mejora con la terapia estrogénica.

Sesión VII: Menopausia y cánceres hormono dependientes

- Estudios observacionales han mostrado un pequeño pero significante aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que usan terapia estrógenos/progestágenos de acuerdo a la longitud del tratamiento.

- De acuerdo a el meta-análisis publicado en Lancet de 1997, el aumento del riesgo fue evaluado en 6 casos más por 1000 mujeres tratadas en un período de 10 años.

- El WHI confirma este exceso de riesgo en mujeres asignadas a tomar EEC más AMP.

- El riesgo absoluto observado durante este ensayo: 8 casos más por 10.000 mujeres de 63 años promedio, está de acuerdo con datos ya conocidos.

- En el estudio WHI, este aumento fue observado después del 5° año de tratamiento entre mujeres que habían sido tratadas con terapia hormonal y no entre aquellas que nunca habían sido tratadas.

- La mayoría de los estudios que miran mortalidad, han mostrado un aumento de la supervivencia de cáncer de mama en las mujeres que toman terapia hormonal posiblemente debido a un diagnóstico más temprano.

- Estudios observacionales y el estudio WHI, han demostrado que la terapia hormonal con estrógenos/progestágenos está asociada con una disminución de la incidencia de cáncer de colon, y el WHI confirmó esta reducción del riesgo en mujeres asignadas a EEC con AMP. Sin embargo, la TRH no es recomendada para esta indicación.

Sesión VIII: Aspectos sexuales y sicológicos

- La atrofia vaginal y la dispareunia resultante también como la pérdida de la líbido, son usualmente tratables con estrógenos. Sin embargo, cualquier pérdida residual de la líbido se puede beneficiar con la adición de testosterona.

- Hay un problema de aumento de la depresión relacionado con la función reproductiva en la forma de depresión postnatal, depresión premenstrual, y depresión perimenopáusica, la cual puede ocurrir en mujer vulnerable.

- El tratamiento con estrógenos en dosis moderadamente altas puede ser efectiva. La mayoría de los estudios han usado estrógenos transdérmicos. Se necesitan más estudios para aclarar esta área controversica. Paciente con depresión que responden a los estrógenos son a menudo intolerantes a los progestágenos.

Esquemas cíclicos más cortos o uso local vaginal o intrauterino pueden ser preferibles.

Sesión IX: SERMS

- El SERMS raloxifeno, mejora la masa ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

También reduce el riesgo de cáncer de mama positivo para receptores estrogénitos.

El raloxifeno no tiene efecto en los síntomas menopáusicos.

- Como con la terapia estrogénica, el raloxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, y diferente a los estrógenos y al tamoxifeno, no causa cáncer endometrial.

- Están en proceso grandes estudios para determinar si el raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama, como pareció ser en el estudio MORE.

Sesión X: Fitoestrógenos

- Las isoflavonas de la soya y del trébol rojo son productos OTC (venta libre) y no están sujetos a control de calidad. Tienen muy poco o ningún efecto sobre los síntomas menopáusicos. Con relación a las mamas, los hallazgos han sido inconsistentes.

- No se han realizado estudios para cáncer de mama como objetivo final, y los estudios con objetivo de los lípidos sanguíneos y enfermedad cardiovascular no son concluyentes.

- Las isoflavonas parecen tener un efecto positivo sobre el hueso, pero sólo esto no justifica el uso como reemplazo de la TH.

Otras alternativas como extractos del "Black cohosh" o aceite de PRIMROSE necesitan estudios posteriores.

Sesión XI: Tibolona

- La tibolona tiene un complejo efecto estrogénico, antiestrogénico, progestacional y androgénico. Alivia los fogajes y mejora la fusión sexual. No causa nostalgia.

- La tibolona aumenta la masa ósea pero su efecto sobre el riesgo de fractura no ha sido reportado. Esto va a ser probado en un estudio randomizado grande.

- Su efecto sobre el riesgo de tromboembolismo venoso, enfermedad cardiovascular y cáncer de seno, es incierto y necesita estudio en ensayos randomizados. Estando pendientes los datos sobre beneficios y seguridad, la tibolona puede ser una alternativa útil para los síntomas vasomotores.

Sesión XII: Andrógenos y DHEA

- La testosterona, una hormona secretada por el ovario, es necesaria en mujeres que muestran síntomas del síndrome de deficiencia de andrógenos en la mujer (FADS), particularmente en aquellas sometidas a castración química o quirúrgica. Los síntomas de pérdida de la líbido, pérdida de energía, depresión y pérdida de seguridad se pueden corregir con testosterona, la cual está disponible corrientemente en medicaciones transdérmicos, inyectables y orales o en implantes.

- No hay buena evidencia si la DHEA es benéfica o dañina en mujeres con menopausia natural.

Sesión XIII: Aspectos prácticos

Las contraindicaciones para el uso de terapia hormonal permanecen sin cambios:

- Porfirias cutáneas
- Cáncer de mama conocido o sospechado
- Tumores estrógeno-dependientes
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad venosa trombo-embólica
- Hemorragia genital sin causa establecida
- Enfermedad hepática severa

La indicación de la terapia hormonal

Síntomas menopáusicos tales como fogajes, disturbios del sueño y sequedad vaginal, constituyen las indicaciones esenciales de terapia hormonal. La terapia hormonal debe ser empleada en la menor dosis efectiva, solamente hasta cuando persistan los síntomas. La ruta de administración se escogerá teniendo en cuenta las preferencias de la mujer.

- En caso de riesgo de osteoporosis, la terapia hormonal constituye el tratamiento efectivo más simple durante la menopausia. Una prevención real contra las fracturas supone tratamiento a largo plazo, las ventajas y desventajas de la terapia hormonal deben ser frecuentemente reevaluadas pasados 5 años de tratamiento, reconociendo que hay alternativas (SERMs, bifosfonatos).

- La terapia hormonal no se debe prescribir con el fin de prevención primaria o secundaria de ECV o prevención de pérdida de la memoria o demencia en la mujer menopáusica tardía.

- En el caso de historia personal de trombosis venosa o de historia familiar de trombosis antes de los 50 años, con búsqueda sistemática de un estado trombofílico con eventual opinión especializada. Si la terapia hormonal se prescribe, una ruta diferente a la oral debe ser preferida.

- Se deben preferir rutas no orales de administración en casos de disturbios metabólicos como hipertrigliceridemia.

- La relación riesgo/beneficio debe ser reevaluada cada año y discutida con la paciente.

Nota: estas guías fueron preparadas por los miembros del jurado del consenso, bajo la coordinación del Dr. Henry Rozenbaum.