

## Documentos

# RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN LA MENOPAUSIA

*Marina Arriagada M.<sup>1</sup>, Eugenio Arteaga U.<sup>2</sup>, Marcelo Bianchi P.<sup>3</sup>, Sergio Brantes G.<sup>3</sup>, René Montaña V.<sup>3</sup>, Eduardo Osorio F.<sup>3</sup>, Mario Pardo S.<sup>4</sup>, Carlos Rencoret del V.<sup>4</sup>, Eugenio Suárez P.<sup>5</sup>, Oscar Valderrama C.<sup>5</sup>, Isabel Valdivia B.<sup>3</sup>, Paulina Villaseca D.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. <sup>2</sup>Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo. <sup>3</sup>Sociedad Chilena de Climaterio. <sup>4</sup>Sociedad Chilena de Mastología. <sup>5</sup>Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

## RESUMEN

El objetivo de este documento es entregar una guía práctica de tratamiento del climaterio, debido a la confusión producida por el estudio WHI en 2002. La TH debe ser solo utilizada cuando exista una indicación clara para su uso. La paciente sintomática es la principal beneficiada del tratamiento. No existe un tratamiento alternativo a los estrógenos o estrógeno/progestina tan eficaz en el alivio de la sintomatología y en reducción de fracturas. La indicación de un tratamiento prolongado debe ser revisada anualmente.

**PALABRAS CLAVES:** *Climaterio, menopausia, terapia hormonal de reemplazo, estudio WHI*

## SUMMARY

The objective of this document is to give a practical guide for the treatment of the climacterium, due to the confusion produced by the WHI study in 2002. The hormone replacement therapy must be used when a clear indication for its use exists. The symptomatic patient is the main beneficiary of the treatment. An alternative to estrogens or estrogen/progestin in the effective treatment of symptoms and reduction of fractures does not exist. The indication of a prolonged treatment must be reviewed annually.

**KEY WORDS:** *Climacterium, menopause, hormone replacement therapy, WHI study*

## INTRODUCCIÓN

En Santiago, el 16 de octubre de 2004 se juntó un grupo de médicos pertenecientes a la directiva de diferentes sociedades científicas relacionadas con el tema de la salud femenina, para elaborar en conjunto una guía práctica de tratamiento durante el climaterio. El objetivo es entregar un documento claro y de consenso dada la confusión

que se produjo en los médicos y pacientes posterior a la aparición del estudio WHI en el año 2002.

## NOMENCLATURA

En este documento se utilizará la siguiente nomenclatura: TH: Terapia hormonal; TE: Terapia con estrógenos; TEP: Terapia con estrógenos + progestinas; TEPs: secuencial; TEPc: continua; TA:

Terapia con andrógenos; TEA: Terapia con estrógenos + andrógenos; TT: Terapia con tibolona.

## IMPACTO DE LA MENOPAUSIA EN LA SALUD

El climaterio produce un cambio en la fisiología de la mujer que puede ser desfavorable en aspectos de su salud y calidad de vida.

## CONSECUENCIAS DE LA MENOPAUSIA

1. **Amenorrea, infertilidad.**
2. **Síntomas vasomotores.**
3. **Atrofia urogenital.**
4. **Efectos sobre la sexualidad:**

*Asociados a hipoestrogenismo:* disminución del trofismo vaginal, dispareunia y trastorno de la integridad sensorial

*Asociados a hipoandrogenismo:* disminución de la libido y del funcionamiento del órgano eréctil femenino.

5. **Cambios cognitivos:** En estadios iniciales de la post-menopausia se pueden observar cambios adversos en la memoria y en la capacidad de concentración, cambios en la forma del pensamiento y en la capacidad de análisis.

6. **Síntomas de tipo depresivo:** El climaterio puede provocar síntomas de tipo depresivo sin constituir una depresión crónica o depresión mayor. La TH no es tratamiento de depresión crónica ni de depresión mayor, pero puede ser un coadyuvante a la terapia específica.

7. **Trastornos del sueño:** Asociado a síntomas vasomotores.

8. **Riesgo de demencia:** Hay controversias al comparar los estudios de efectos de TH, según ésta se inicie cerca del comienzo de la vida postmenopáusica, o se inicie después de quince años de la menopausia (estudio WHIMS). Mientras el tratamiento precoz y mantenido parece reducir la incidencia de diversas demencias a largo plazo, la TH puede aumentar levemente el riesgo de demencia, vascular y no vascular, y la incidencia de accidente vascular encefálico (AVE) en mujeres mayores de 65 años.

9. **Osteoporosis:** Debida al aumento de la resorción ósea, que depende directamente del grado de hipoestrogenismo. Condiciona un mayor riesgo de fracturas, especialmente de columna, cadera y antebrazo.

10. **Riesgo cardiovascular:** El hipoestrogenismo aumenta el riesgo coronario afectando negativamente diversos factores de riesgo cardiovascular.

11. **Coagulación:** La post-menopausia se asocia a un aumento desfavorable de algunos factores de coagulación (fibrinógeno, factor VII, PAI-1).

12. **Composición corporal:** Ocurre un aumento y redistribución de la masa grasa (tendencia centrípeta) y una disminución de la masa muscular. Asimismo puede aparecer o empeorar una resistencia a la insulina.

13. **Efectos sobre la piel:** Pueden ocurrir alteraciones tróficas de la piel con disminución del colágeno y elastina.

## INDICACIONES DE TH

1. **Sintomatología climática:** Los síntomas derivados de la inestabilidad vasomotora (bochornos, diaforesis, insomnio), y la labilidad emocional relacionada a este período se alivian con la TH.

2. **Atrofia Urogenital:** La sequedad vaginal, dispareunia, infecciones vaginales, prurito vaginal, disuria y urgencia miccional mejoran con TH. Si la única indicación de TH es la atrofia urogenital se debe considerar el uso de estrógenos locales.

3. **Prevención y tratamiento de osteoporosis:** La terapia estrogénica o estrógeno/progestina es eficaz en la prevención de osteoporosis y disminuye el riesgo de fractura vertebral, de caderas y otras fracturas osteoporóticas. La terapia con raloxifeno disminuye el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. La terapia con tibolona mejora los marcadores de recambio óseo y aumenta la densidad ósea, no habiendo aún publicaciones relativo al impacto sobre el riesgo de fractura osteoporótica (estudio LIFT en curso). La mujer postmenopáusica con síndrome climatérico que requiere tratamiento hormonal está previniendo la osteoporosis y el riesgo de fractura osteoporótica. En la mujer asintomática desde el punto de vista del síndrome climatérico, que requiera tratamiento para la osteoporosis, se debe preferir una alternativa terapéutica anti-resortiva ósea no hormonal como bisfosfonatos, raloxifeno, calcitonina. En prevención o tratamiento de osteoporosis, siempre es mandatorio recomendar una ingesta adecuada de calcio (lácteos/suplemento) y vitamina D (exposición solar/suplemento) y actividad física regular.

4. **Falla ovárica prematura:** La falla ovárica prematura se asocia a síntomas climatéricos severos, deterioro de la sexualidad y calidad de vida, alto riesgo de osteoporosis y posiblemente elevado riesgo cardiovascular. Las mujeres afectadas por esta patología tienen indicación de TH al me-

nos hasta la edad promedio de presentación de la menopausia.

#### CONTRAINDICACIONES DE TH

Hay un grupo de estados clínicos en el que la TH puede producir riesgos mayores que beneficios:

- Inicio en edad mayor o luego de largo tiempo de evolución desde la menopausia (en mujeres asintomáticas)
- Estados protrombóticos o trombosis activa
- Enfermedad coronaria
- Accidente vascular encefálico
- Historia personal de cáncer de mama
- Historia o sospecha de tumor estrógeno - dependiente (hiperplasia endometrial, adenocarcinoma de endometrio o cuello uterino)
- Sangrado uterino de etiología no precisada
- Insuficiencia hepática aguda

#### TRATAMIENTO

##### ESTRÓGENOS

La dosis de estrógeno debe ser la menor que alivie la sintomatología vasomotora, evite la pérdida ósea y prevenga la atrofia urogenital.

Dosis de inicio:

- 0,5-1,0 mg Estradiol oral
- 0,3-0,625 mg Estrógenos conjugados
- 25-50 µg Estradiol transdérmico
- 0,5-1,0 mg Estradiol gel

La dosis puede ser ajustada aproximadamente a los 3 meses dependiendo de la respuesta sintomática.

##### Duración

- La duración depende de la indicación del tratamiento.
- El tipo, la dosis y la vía de administración deben ser reevaluados anualmente.
- La mantención del tratamiento para el alivio de la sintomatología puede ser evaluada con la suspensión temporal de la terapia (o disminución de la dosis) después de 2 ó 3 años de uso.
- Para prevención y tratamiento de osteoporosis la TH es una buena alternativa. En el tratamiento de osteoporosis a largo plazo deben considerarse alternativas terapéuticas no hormonales.
- El uso de estrógenos de acción local por vía vaginal pueden indicarse a cualquier edad y utilizarse por períodos prolongados de tiempo para alivio de la sintomatología urogenital.

##### PROGESTINAS

- En mujeres con útero se debe usar una progestina para proteger el endometrio.
- No se requiere el uso de progestina en pacientes sin útero.
- En esquemas secuenciales la progestina debe ser usada en dosis adecuada por 10-14 días al mes.
- La evidencia médica actual aún no avala el uso de progestinas en ciclos largos cada 3 meses.
- Con dosis baja de sustitución estrogénica se puede utilizar dosis menores de progestina.
- El uso de progestinas por vía vaginal parece una interesante alternativa pero su seguridad aún no se encuentra suficientemente respaldada.
- Existe información creciente que las progestinas comúnmente usadas en TH están involucradas en el riesgo de cáncer de mama y afectan negativamente los factores de riesgo cardiovascular.

##### Vías de administración

- La vía oral es la de mayor experiencia. Tiene como desventaja el efecto de primer paso hepático que puede provocar un aumento de factores de coagulación, triglicéridos, angiotensinógeno y proteína C reactiva (PCR).
- La vía transdérmica es de elección en pacientes con hipertrigliceridemia, enfermedad hepática y migraña. No aumenta la PCR y no aumentaría los factores de coagulación, puede ser ventajosa en hipertensas. Tiene como desventaja la posibilidad de irritación dérmica.
- La vía vaginal es adecuada y segura para mujeres con sintomatología urogenital y sin sintomatología climática sistémica.

##### TIBOLONA

Es un esteroide sintético clasificado como STEAR (regulador tisular selectivo de la actividad estrogénica), siendo una pro-droga con actividad progestagénica, androgénica y estrogénica. Alivia los síntomas vasomotores de la menopausia, protege los tejidos urogenitales, tiene efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo y la libido, conserva la masa ósea, y no aumenta la densidad mamaria radiológica en la mayoría de las usuarias. Su efecto sobre el riesgo de cáncer mamario no se encuentra aclarado (Estudio LIBERATE en curso). Su efecto sobre la prevención de fracturas aún no se ha establecido, pero está siendo evaluada en el estudio LIFT.

## SERMs (Raloxifeno)

Autorizado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas. Sin acción sobre la sintomatología vasomotora ni sobre el tejido urogenital. Existen estudios en desarrollo sobre su efecto sobre el sistema cardiovascular (Estudio RUTH) y en quimioprevención de cáncer de mama (Estudio STAR). En el estudio MORE en mujeres osteoporóticas, demostró reducción del riesgo cardiovascular en mujeres con factores de riesgo cardiovascular y prevención de cáncer de mama.

## FITOESTRÓGENOS

No son considerados medicamentos, por lo que no se les exige estudios de eficacia y seguridad. La mayoría de los estudios clínicos publicados no demuestra acción significativa sobre los síntomas vasomotores y sobre el hueso. Tampoco se encuentra suficientemente avalada su seguridad clínica.

## REEMPLAZO HORMONAL Y CANCER

### Mama

– El riesgo de cáncer de mama aumenta en forma proporcional con la edad de la mujer.

– En mujeres entre 50 – 59 años de edad el riesgo de cáncer de mama invasor es aproximadamente 27 por 10.000 mujeres / año.

– Los múltiples estudios observacionales publicados muestran una asociación débil entre el uso de TH y el riesgo de cáncer de mama.

– En el estudio WHI, en su rama de estrógenos y progestinas combinadas, en mujeres entre 50 y 79 años (promedio 63,2 años), se señala un aumento discreto del riesgo absoluto de cáncer de mama, de 8 casos extra por 10.000 mujeres año (equivalente a 0,08% de riesgo individual).

– El leve aumento del riesgo se ha relacionado con un efecto promotor del crecimiento de tumores pre-existentes que se diagnostican en forma precoz y no con un efecto carcinogénico.

– El riesgo aumentado de cáncer de mama se asocia a la duración de la exposición a la TH combinada y vuelve a ser el de una no usuaria de TH dentro de los 2 a 5 años siguientes a la discontinuación del tratamiento.

– La segunda rama del estudio WHI, mayor estudio aleatorizado con estrógenos solos en mujeres hysterectomizadas, no muestra un incremen-

to del riesgo de cáncer de mama invasor a 6,8 años de uso.

– Existe información creciente del rol negativo de algunas progestinas en el riesgo de cáncer de mama

– No existen evidencias científicas que demuestren que los resultados del estudio WHI sean extrapolables al uso de otros esquemas, con distintos tipos de estrógenos y progestinas, vías de administración y otras dosis.

### Ovario

– Algunos estudios publicados han sugerido un leve aumento de la incidencia. Sin embargo no existe suficiente evidencia para establecer una relación del uso de TH y riesgo de cáncer de ovario en la post-menopausia.

– La mortalidad en Chile por cáncer de ovario no ha tenido cambios notables durante la última década.

### Endometrio

– Existe suficiente evidencia sobre el riesgo aumentado de cáncer de endometrio con el uso de estrógenos solos. El riesgo es dependiente de la dosis y tiempo de exposición.

– El agregar una progestina en dosis y duración adecuada revierte el riesgo a su valor basal.

### Cérvicouterino

– No existen evidencias sobre una posible relación entre cáncer cervicouterino y TH.

– En pacientes con éste tipo de cáncer no habría contraindicación actual para el uso de TH, salvo en caso de adenocarcinoma que es dependiente de estrógenos.

### Colon

– Existe numerosos estudios publicados que sugieren una disminución del riesgo con el uso de TH.

– El estudio WHI en su rama de terapia combinada demostró reducción significativa del riesgo de cáncer de colon. Sin embargo, la rama de estrógenos no demostró cambio en el riesgo.

## TH Y RIESGO CARDIOVASCULAR

– Enfermedad coronaria, accidentes vasculares encefálicos y enfermedad tromboembólica aumentan con la edad.

– El hipoestrogenismo afecta en forma negativa diversos factores de riesgo cardiovascular y la TH modifica favorablemente la mayoría de estos factores de riesgo. Sin embargo, estudios de prevención primaria y secundaria demostraron aumento del riesgo coronario, de accidentes cerebro-vasculares y de enfermedad tromboembólica en usuarias de TH.

– El aumento de infarto del miocardio en las mujeres del estudio WHI, rama E+P, ocurrió principalmente en aquellas que iniciaron TH con más de 10 años de postmenopausia y en aquellas que tenían marcadores inflamatorios (PCR, IL-6) más altos. No hubo aumento del riesgo de infarto del miocardio en la rama E puros del estudio WHI.

– No hay evidencias suficientes sobre el efecto de la TH y el riesgo cardiovascular en los años de postmenopausia iniciales, pero el riesgo cardiovascular en esa etapa es bajo. La información disponible en prevención primaria con TH desde el inicio de la menopausia sugiere cardioprotección pero no hay estudios aleatorizados concluyentes.

– No debe iniciarse TH con el objetivo único de prevenir o tratar enfermedad coronaria, ni tampoco en mujeres con antecedente de enfermedad coronaria, con alto riesgo de enfermedad tromboembólica o con antecedente de accidente vascular encefálico. En estas mujeres se debe evaluar el riesgo/beneficio individual para decidir el inicio y/o mantención de la TH en presencia de síndrome climatérico.

## CONCLUSIÓN

La TH debe ser solo utilizada cuando exista una indicación clara para su uso. La paciente sintomática es la principal beneficiada del tratamiento. No existe un tratamiento alternativo a los estrógenos o estrógeno/progestina tan eficaz en el alivio de la sintomatología y en reducción de fracturas. La indicación de un tratamiento prolongado debe ser revisada anualmente y requiere de una vigilancia estrecha de la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 17; 288(3): 321-33.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1701-12.
3. Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S312-6.
4. Vardy MD, Lindsay R, Scotti RJ, Mikhail M, Richart RM, Nieves J, Zion M, Cosman F. Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 81-8.
5. Connell K, Guess MK, Bleustein CB, Powers K, Lazarou G, Mikhail M, Melman A. Effects of age, menopause, and comorbidities on neurological function of the female genitalia. *Int J Impot Res* 2005; 17(1): 63-70.
6. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 2004; 11(1): 120-30.
7. Tchernof A, Desmeules A, Richard C, Laberge P, Daris M, Mailloux J, Rheume C, Dupont P. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3425-30.
8. Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, Di Carlo C, Bifulco G, Arienzo MP, Nappi C. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas* 1999; 33(3): 239-47.
9. Shumaker SA, Legault C, Kuller L *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291(24): 2947-58.
10. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA *et al.* Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004 Jun 23; 291(24): 2959-68.
11. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-53.
12. Gabriel SR, Carmona L, Roque M *et al.* Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD002229. Review.
13. Hulley S, Grady D, Bush T *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7): 605-13.
14. Grady D, Herrington D, Bittner V *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 49-57. Erratum in: *JAMA* 2002; 288(9): 1064.
15. Cauley JA, Robbins J, Chen Z *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone

- mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
16. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A *et al.* Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287(7): 847-57.
  17. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR *et al.* Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(4): 683-90.
  18. Mosca L, Barret-Connor E, Wenger NK *et al.* Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001; 88: 392-5.
  19. Jordan VC, Gapstur S, Morrow M. Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis, and coronary heart disease. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(19): 1449-57. Review.
  20. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(8): 904-11.
  21. Canbaz M, Vural P, Akgul C. Effects of tibolone on thromboxane B(2) levels in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53(1):13-5.
  22. Hanifi-Moghaddam P, Gielen SC, Kloosterboer HJ, De Gooyer ME *et al.* Molecular portrait of the progestagenic and estrogenic actions of tibolone: behavior of cellular networks in response to tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 973-83.
  23. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005; 83: 558-66.
-