

5.5

MENOPAUSIA Y AVANCES EN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.

Frank J. Ospina Morales

Ginecólogo y Obstetra

Universidad Pontificia Javeriana

Presidente Capítulo Antioquia, Asociación Colombiana de Menopausia

El diagnóstico de menopausia es retrospectivo y solo podemos hacerlo después de una amenorrea de 12 meses; a nivel mundial, en promedio, se presenta entre los 49 y 52 años. Con el aumento de la expectativa de vida, la mujer puede pasar más de una tercera parte de su vida en un estado de hipoestrogenismo, el cual se asocia a síntomas propios de la menopausia y a un incremento de los riesgos para la salud.

La sintomatología relacionada con el declinar de la función ovárica se presenta desde pocos años antes de la menopausia, donde pueden hacerse evidentes trastornos del ciclo menstrual y aparición de síntomas vasomotores, caracterizados por oleadas de calor y sudoración nocturna (Síntomas vasomotores-SVM-), que se asocian a trastornos del sueño. Esta etapa la conocemos con el nombre de transición de la menopausia y tales síntomas los presentan hasta el 75% de las pacientes.

La menopausia está dada por la privación estrogénica secundaria al agotamiento de la carga de oocitos que la mujer presenta desde antes de su nacimiento y que debido a un proceso de atresia progresiva, lleva al agotamiento de la producción estrogénica que genera

normalmente la foliculogénesis.

La menopausia puede presentarse prematuramente en algunas pacientes, bien sea por agotamiento temprano de la función ovárica, o artificialmente por remoción de los ovarios o por efecto de algunas terapias, como por ejemplo la quimioterapia y radioterapia en pacientes tratadas por cáncer.

El hipoestrogenismo en la mujer mayor origina también importantes cambios en el epitelio urogenital, originando el Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGM). El SGM a diferencia de los SVM, que tienden a disminuir y hasta desaparecer en el tiempo, es un alteración progresiva y que no se detiene con el paso de los años, lo que impacta profundamente la calidad de vida de muchas mujeres, dadas la sequedad vaginal, la dispareunia que

se le asocia, la estenosis progresiva de la vagina, la afectación de la sexualidad y los múltiples síntomas irritativos urinarios. La caída en los estrógenos que se presenta en la menopausia se asocia también a una acelerada pérdida de la masa ósea, que conduce a la aparición de osteoporosis post menopáusica, generada por un incremento en la resorción ósea. Los estrógenos tienen efectos benéficos, ya que son hormonas vasoactivas que promueven la elasticidad y regulan la dilatación de las estructuras vasculares. La deficiencia posmenopáusica de estrógenos conduce a la activación del sistema renina-angiotensina, la regulación hacia arriba del potente vasoconstrictor endotelina y el deterioro de la vasodilatación mediada por óxido nítrico. El estrés oxidativo, que aumenta por la endotelina y la angiotensina II, puede

fomentar el proceso aterosclerótico. Por lo tanto, después de la menopausia, las mujeres presentan aumentos en la presión arterial, así como enfermedad vascular subclínica, que se manifiesta por aumento del espesor de la íntima y la media de las arteria carótida y femoral, acumulación de calcio en las arterias coronarias, rigidez arterial y la alteración de la dilatación mediada por el flujo.

La mujer en menopausia pierde la protección que le brindaban los estrógenos sobre el sistema cardiovascular y comienza una etapa de incremento progresivo en el riesgo. Por lo general, las consecuencias clínicas de la enfermedad cardiovascular suelen manifestarse 10 años más tarde que en los hombres.

El riesgo de accidente cerebrovascular se duplica durante la primera década después de la menopausia y, en última instancia, después de los 90 años supera al de los hombres. La menopausia precoz y la insuficiencia ovárica primaria se asocian con mayor riesgo de mortalidad, secundaria a cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular.

En Junio de 2002 se publicaron en JAMA los resultados del WHI (Womans Health Initiative Study), el cual, a pesar del impacto negativo sobre la terapia de reemplazo hormonal (TRH), ha permitido al día de hoy planear una estrategia de manejo más racional que beneficie a la mujer en esta etapa de su vida. A la fecha existe consenso sobre el manejo más adecuado de la paciente en menopausia, donde una herramienta muy importante es la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), si bien es cierto que esta es solo una más de las que tenemos para el manejo de la misma.

El considerar la posibilidad de TRH para mantener la salud de mujeres peri y postmenopáusicas debe ser parte de una estrategia global que incluya

recomendaciones de estilo de vida en materia de alimentación y ejercicio, no fumar y consumo de alcohol en rangos seguros. La TRH debe ser individualizada y ajustada según los síntomas y la necesidad de prevención y también según la historia personal. La TRH incluye una amplia diversidad de productos hormonales y vías de administración, con riesgos y beneficios potencialmente diferentes.

La terapia hormonal la damos con o sin progestinas, dependiendo si la paciente tiene o no útero, para evitar patología endometrial. El riesgo de tromboembolia venosa (TEV) y accidente cerebrovascular isquémico aumenta con la TRH oral, pero el riesgo absoluto es raro por debajo de los 60 años y es aún menor con la terapia transdérmica. El riesgo de cáncer de seno es también muy pequeño y parece estar asociado a la progestina que se emplea. Los beneficios del tratamiento hormonal menopáusico para SVM tienen más probabilidades de superar los riesgos para las mujeres antes de la edad de 60 años o dentro de los 10 años después de la menopausia. Hoy en día preferimos utilizar dosis bajas de TRH con menos efectos adversos y más favorable relación riesgo-beneficio que las dosis estándar. Recientemente aparecieron los TSEC (complejo de estrógenos selectivo de tejidos o estrógenos equinos conjugados y bazedoxifeno [BZA / CE]), diseñados para no solo mejorar los síntomas de la menopausia, sino también para prevenir la pérdida ósea. Por lo tanto, mantiene los beneficios de la terapia de estrógeno, mientras que antagoniza los efectos de la estimulación en el endometrio y en la glándula mamaria sin los efectos asociados con progestinas. El estudio SMART 2 evaluó los efectos de BZA 20 mg / CE 0,45 mg y BZA 20 mg / CE 0,625 mg en la mejora de VMS, en comparación con placebo a las 12 semanas de tratamiento. Este estudio demostró que con BZA 20 mg / CE 0,45 mg y BZA 20 mg / CE 0,625 mg hubo una disminución significativa (p

<0,001) a las 2 y 4 semanas en el número de sofocos moderados a severos por día, en comparación con placebo.

La Tibolona es un esteroide sintético derivado de 19-nortestosterona. Tiene la capacidad de unirse a los receptores de estrógeno, progesterona y andrógenos. La Tibolona es igualmente eficaz en los síntomas climáticos y en la prevención de la pérdida ósea como la terapia con estrógenos y progesterona (EPT). No hubo estimulación del endometrio y hubo menos sangrado que el EPT.

El tratamiento de mediano a largo plazo no se recomienda debido al mayor riesgo de cáncer de mama y TEV. En general, tienen los mismos efectos secundarios, riesgos asociados y contraindicaciones que la terapia combinada de estrógeno-progestina. La Tibolona es válida como una alternativa para pacientes con SVM y deseo sexual hipoactivo.

Lo gestágenos solos son moderadamente eficaces, pero pueden estimular la proliferación epitelial del seno, pudiendo aumentar el riesgo de cáncer de mama. Es tratamiento de segunda línea en condiciones especiales.

Los fitoestrógenos no tienen una eficiencia clara para el manejo de éstas pacientes.

No podemos terminar sin mencionar las opciones no hormonales para el manejo de los SVM, donde destacan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, destacándose los efectos favorables de la paroxetina 7.5 mg/d y venlafaxina. La desvenlafaxina requería 100 mg/d, doble de la dosis utilizada para la depresión, por lo que no fue aprobada por la FDA. También se han utilizado veralipride, colonidina y gabapentina.

Bibliografía

1. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA. 2002;288:321-333
2. C. A. Stuenkel, M. L. S. Gass, J. E. Manson, R. A. Lobo, L. Pal, R. W. Rebar, J.E. Hall, A decade after the Women's Health Initiative—the experts do agree . Fertility and Sterility Vol. 98, No. 2, August 2012 0015-0282
3. Avrum Z. Bluming, MD, and Carol Tavaris, PhD , Hormone Replacement Therapy: Real Concerns and False Alarms . The Cancer Journal • Volume 15, Number 2, March/April 2009
4. S. Aedo, G.Cavada, J.E. Blümel, et al, Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: a study that does not allow establishing relevant clinical risks. Menopause, Vol. 22, No. 12, 2015 .
5. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline, 12 November 2015. nice.org.uk/guidance/ng23
6. Menopause Full guideline. Clinical Guideline Methods, evidence and recommendations. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute for Health and Care Excellence. UK
7. S. Palacios, A. Mejias, An update on drugs for the treatment of menopausal symptoms. Expert Opin. Pharmacother. (2015) 16(16):2 437-2 4 4 7
8. H. Roberts, M. Hickey / Maturitas 86 (2016) 53–58
9. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric 2013;16(2):203-4