



ASOCIACION COLOMBIANA DE FACULTADES
DE MEDICINA- ASCOFAME -

• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA
BASADAS EN LA EVIDENCIA



MENOPAUSIA

Dr. Germán Uriza Gutiérrez
Dr. Rolf Alwers Cock
Dr. Oscar Eduardo Guerra Ardila
Dr. William Onatra Herrera

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Germán Uriza Gutiérrez
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Pontificia Universidad Javeriana
Profesor Titular Pontificia Universidad Javeriana
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario de San Ignacio
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dr. Rolf Alwers Cock
Médico especialista en Medicina Interna
Universidad Nacional de Colombia
Instructor Asociado Universidad El Bosque
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital Santa Clara
Instructor Asociado Fundación Universitaria San Martín

Dr. Oscar Eduardo Guerra Ardila
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Pontificia Universidad Javeriana
Fellow Ship en Endocrinología y Biología de la Reproducción
Instituto Mexicano del Seguro Social
Universidad Nacional Autónoma México
Instructor Pontificia Universidad Javeriana
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario de San Ignacio

Dr. William Onatra Herrera
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Universidad Nacional de Colombia
Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Instituto Materno Infantil

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Jaime Alvarado Bestene
Decano Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana
Decano Coordinador

Dr. Antonio Cano Sánchez
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Instituto Valenciano - Universidad de Valencia
Valencia, España
Asesor Internacional

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	16
PRIMERA PARTE	15
1. MARCO TEORICO DE LA MENOPAUSIA	15
1.1. Introducción	15
1.1.1. Definiciones	15
1.2. Fisiología de la menopausia	16
1.3. Fisiología hormonal	17
1.4. Manifestaciones clínicas	21
1.4.1. Hemorragias uterinas disfuncionales	21
1.4.2. Crisis vasomotoras	22
1.4.3. Alteraciones del aparato genitourinario	23
1.4.4. Modificaciones en la piel y el cabello	24
1.4.5. Trastornos cardiovasculares	24
1.4.6. Osteoporosis:	25
1.4.7. Cambios psicológicos y emocionales	26
1.4.8. Modificaciones de la sexualidad	26
1.4.9. Otras manifestaciones	27
1.5. Diagnóstico	27
SEGUNDA PARTE	29
GUIAS DE PRACTICA CLINICA	29
1. GENERALIDADES	29
2. GUIAS DE TRATAMIENTO	30
2.1. Definición de términos	30
2.1.1. Indicaciones de la terapia hormonal de suplencia (THS)	30
2.1.2. Contraindicaciones de la THS	30
2.1.3. Condiciones en las cuales la THS no está contraindicada en forma absoluta	31
3. MANEJO DE LA PERIMENOPAUSIA	32
3.1. Manejo expectante	32
3.2. Manejo médico	32
3.2.1. Subgrupo I (sangrados disfuncionales sin temor a un embarazo no deseado)	33

3.2.2. Subgrupo II (sangrado disfuncional con temor de embarazo no deseado)	33
3.2.3. Subgrupo III (manejo no hormonal)	33
3.3. Manejo quirúrgico	34
4. MANEJO FARMACOLOGICO DE LA MENOPAUSIA	34
4.1. Pruebas diagnósticas	34
4.1.1. Laboratorio clínico	35
4.1.2. Imágenes diagnósticas	35
4.1.2.1. Mamografía bilateral	35
4.1.2.2. Ecografía pélvica	35
4.1.2.3. Densitometría ósea	36
4.2. Terapia hormonal	37
4.2.1. Estrógenos y cáncer de seno	38
4.2.2. Terapia hormonal y osteoporosis	38
4.2.3. Terapia hormonal y enfermedad cardiovascular	39
4.2.4. Estrógenos y síndrome climatérico	40
4.2.5. Elección de la vía y dosis	40
4.2.5.1. Esquemas terapéuticos vía oral	40
4.2.5.1.1. Esquemas cíclicos por vía oral	41
4.2.5.1.2. Esquema continuo por vía oral	41
4.2.5.2. Vía transdérmica	41
5. TERAPIA NO HORMONAL	42
5.1. Calcio	42
5.2. Vitamina D	42
5.3. Bifosfonatos	42
5.4. Calcitonina	43
5.5. Fluoruro sódico	43
6. CONCLUSION	44
7. ANEXO	44
BIBLIOGRAFIA	47

1. MARCO TEORICO DE LA MENOPAUSIA

1.1. Introducción

La menopausia es un proceso fisiológico normal en la mujer, que implica la desaparición de las menstruaciones. El climaterio es el período de transición entre los últimos años de la etapa reproductiva y la vida postreproductiva, que se inicia con la desaparición progresiva de la función ovárica.

Ambos procesos están marcados por la disminución gradual de la secreción estrogénica y diversas alteraciones hormonales relacionadas, que dan lugar a una serie de cambios orgánicos y psicológicos, los cuales pueden llegar a ser tan significativos que constituyen una fuente importante de discapacidad y malestar.

Cuando las modificaciones hormonales propias de la menopausia se convierten en un problema de salud tan importante como para deteriorar la calidad de vida de la mujer, es imprescindible ofrecer alivio y tratar esta condición, con todas las estrategias disponibles hoy en día.

En las postrimerías del siglo XX, la mujer ocupa un lugar preponderante dentro de la sociedad y permanece activa hasta edades más avanzadas. Es por ello que, en la actualidad, un número creciente de mujeres debe afrontar los síntomas del climaterio y están expuestas a problemas de salud, poco usuales entre las mujeres hasta hace unas décadas, como son el infarto agudo del miocardio, los eventos cerebrovasculares y las fracturas óseas.

El abordaje de toda mujer que consulta por trastornos relacionados con la cesación de la actividad ovárica comprende una labor educativa encaminada, por una parte, a que la paciente viva su menopausia de la mejor manera posible, asimilando los cambios que se suceden en su organismo; y por otra, a introducir cambios en el estilo de vida tales como ejercicio físico regular, abandono del cigarrillo y modificaciones de la dieta (que incluyan la reducción en el contenido de grasas saturadas).

Parte de la función del médico estriba en la educación de los familiares, orientada sobre todo a que éstos entiendan la situación por la que pasa la mujer perimenopáusica, sean comprensivos y constituyan una sólida red de apoyo para la paciente.

1.1.1. Definiciones

La suspensión completa de las menstruaciones o menopausia propiamente dicha, acontece por lo general entre la quinta y la sexta década de la vida (edad promedio de 52 años, en la actualidad) y está precedida por una etapa durante la cual se presentan ciclos irregulares y una serie de manifestaciones físicas características, conocida como premenopausia.

La premenopausia suele comenzar a partir de los 35 años, o desde el momento en que la mujer comienza a detectar irregularidades del ciclo menstrual, asociadas a otros síntomas del climaterio.

Este período de transición tiene una duración promedio de 6 a 8 años y se tipifica por una creciente variabilidad en las características de los ciclos menstruales, los cuales, por una parte se vuelven más cortos o más largos (en especial durante las etapas iniciales), y por otra, aumenta el intervalo entre unos y otros. También es corriente la aparición de sangrado irregular o manchado intermenstrual, debido a la maduración alterada y no uniforme de los folículos ováricos y al estímulo persistente del endometrio, debido a la pérdida de las fluctuaciones cíclicas en los niveles de progesterona.

El criterio clínico para establecer la presencia de menopausia es la ausencia total de menstruaciones durante un período de doce meses. Por último, la postmenopausia es la etapa comprendida entre el establecimiento definitivo de la menopausia y el final del climaterio, alrededor de los 60 a 65 años.

El incremento en la expectativa de vida de la población femenina, como resultado, entre otros factores, de los continuos avances tecnológicos y científicos de la medicina, durante el presente siglo, ha ocasionado que cada día un mayor número de mujeres experimenten los signos y síntomas del climaterio y no es infrecuente que éstos sean en extremo pronunciados, lo que se traduce en un incremento en el número de consultas por condiciones clínicas relacionadas con la depleción de estrógenos.

Aunque la menopausia es un proceso absolutamente normal y no una enfermedad, está acompañada de connotaciones negativas y muchas mujeres experimentan la pérdida de la función reproductiva como un proceso de duelo, que afecta profundamente su feminidad. Por esta razón, una parte importante de la función del médico durante esta etapa de la vida está dirigida a escuchar con atención y ofrecer información clara y oportuna sobre los cambios fisiológicos, pues de esta manera contribuye a aliviar la ansiedad e incertidumbre que experimentan las pacientes.

1.2. Fisiología de la menopausia

La menopausia consiste en la cesación del funcionamiento cíclico del ovario, por lo que desaparece la ovulación y se termina la etapa reproductiva en la mujer. Junto con la falta de ovulación, acontecen una serie de cambios en el organismo femenino, como resultado del desequilibrio en los niveles de hormonas circulantes y de la disminución progresiva de estrógenos y progestágenos. Este desbalance se refleja en cambios a nivel del metabolismo lipídico, la aterogénesis, la distribución de la grasa corporal y la remodelación del hueso, entre otros.

La historia natural del ciclo reproductivo de la mujer comprende la reducción en el número de los folículos primordiales, localizados en los ovarios. Es así como de 2'000.000 de folículos presentes al momento del nacimiento, para la pubertad, su número se ha reducido a 350.000, en promedio, como resultado de fenómenos de atresia. Ahora bien, durante la vida reproductiva, menos de 400 folículos alcanzan a madurar por completo y son liberados del ovario como oocitos secundarios (ovulación).

Con cada ciclo menstrual, numerosos folículos primordiales inician la secuencia de crecimiento, pero sólo uno alcanzará un estado adecuado

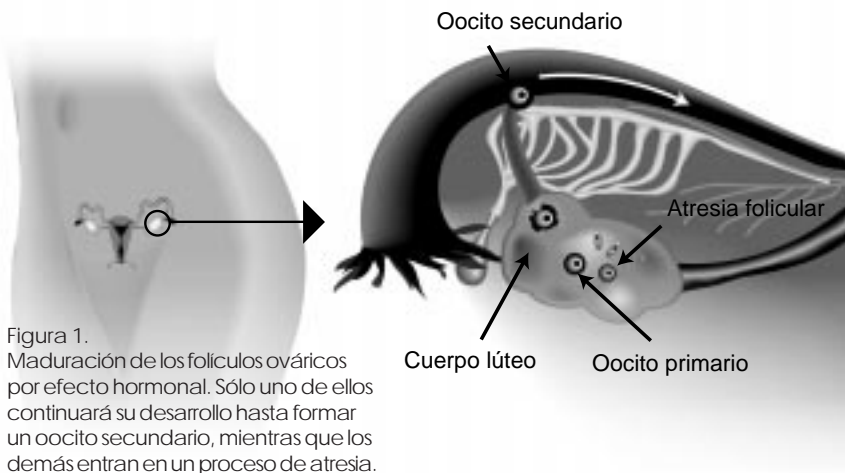


Figura 1.
Maduración de los folículos ováricos por efecto hormonal. Sólo uno de ellos continuará su desarrollo hasta formar un oocito secundario, mientras que los demás entran en un proceso de atresia.

de maduración, en tanto que los demás entrarán a una fase de atresia folicular (**figura 1**).

Con el paso de los años, se reduce el total de ovogonias en el ovario y la gran mayoría se hacen refractarias a la acción de las gonadotropinas hipofisarias. Como resultado de ello, aparece una creciente disminución de los niveles circulantes de estradiol y la producción de progesterona, por parte del cuerpo lúteo se torna irregular, en primera instancia, y luego desaparece.

Como consecuencia de la deficiente síntesis ovárica de estrógenos, se produce un aumento de la secreción de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). Al mismo tiempo, las células del estroma ovárico y de las glándulas suprarrenales aumentan la síntesis de androstenediona, un andrógeno débil que es transformado a estrona en los tejidos periféricos (sobre todo a nivel del tejido adiposo) y se convierte en el estrógeno primordial de la mujer postmenopáusica (**figura 2**).

1.3. Fisiología hormonal

Para comprender a cabalidad las alteraciones, que en mayor o menor grado aparecen durante la menopausia es preciso conocer las funciones que desempeñan cada una de las hormonas involucradas en el ciclo reproductivo.

Los estrógenos naturales son moléculas derivadas de estratrieno y aunque en el ser humano existe una gran variedad de ellos, son tres los más importantes, a saber: estradiol, estrona y estriol. La estrona es producida a partir de androstenediona, en tanto que el estradiol es un derivado de la testosterona y en ambos procesos interviene un sistema enzimático irreversible, dependiente de aromatasa. Empero, entre estrona y estradiol existe un mecanismo de reconversión dependiente de la enzima 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa, cuyo equilibrio se inclina hacia la síntesis del compuesto hidroxisteroide, es decir que tiende a convertir más estrona en estradiol, que éste en la primera.

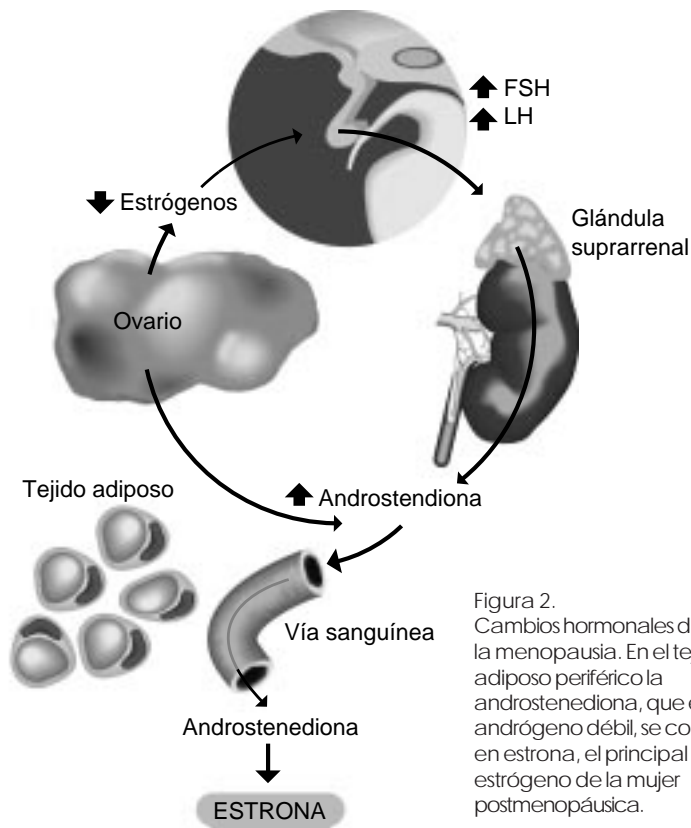


Figura 2. Cambios hormonales durante la menopausia. En el tejido adiposo periférico la androstenediona, que es un andrógeno débil, se convierte en estrona, el principal estrógeno de la mujer postmenopáusica.

El estriol se obtiene a partir de estrona, en una secuencia unidireccional, realizada en el hígado y que implica la hidroxilación de la posición 16 alfa y la reducción del carbono 17.

Los estrógenos ocasionan efectos muy diversos a distintos niveles. En el ovario, a lo largo de la fase folicular, estimulan la síntesis de receptores para la hormona foliculoestimulante (FSH), de forma que contribuyen al desarrollo y crecimiento de los folículos. A nivel endometrial inducen la proliferación del epitelio y el crecimiento de las capas esponjosa y compacta, favoreciendo el incremento en el número de glándulas, vasos sanguíneos y tejido estromal.

En el miometrio promueven la síntesis de proteínas, la hiperplasia y la hipertrofia. Incrementan los niveles locales de fosfoamidasa y fosfolípidos, promueven la producción de actinomiocina y contribuyen a aumentar las concentraciones intracelulares de potasio y a reducir las de sodio, de forma que elevan el potencial de membrana. Ello conduce a la génesis de contracciones uterinas caracterizadas por un aumento de la amplitud y baja frecuencia. Al estimular la liberación local de histamina, contribuyen a la hiperemia y a la retención tisular de agua.

Como resultado del influjo estrogénico, el epitelio de las trompas de Falopio experimenta una fase de proliferación, aparecen células vibrátiles que contribuyen a conducir el óvulo y se estrecha el istmo tubario. El cuello uterino también responde a estas hormonas y así, las glándulas mucosas comienzan a producir un moco filante, con alto contenido de agua, y se dilata el conducto endocervical.

En la vagina, los estrógenos llevan a proliferación epitelial, con escamación de las células superficiales y acumulación de glicógeno en el epitelio. Los labios mayores y menores se hacen turgentes y elásticos.

A nivel de la glándula mamaria, los estrógenos estimulan la proliferación de los conductos glandulares, el desarrollo del estroma y la acumulación de tejido adiposo; aumentan la pigmentación de los pezones y activan el epitelio acinar, para que pueda responder a la acción de progesterona y prolactina.

En la hipófisis, las altas concentraciones circulantes de estrógenos ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la síntesis de hormona foliculostimulante, mientras que tienen una acción positiva sobre la producción de hormona luteinizante.

Los estrógenos desempeñan un papel destacado en la gran mayoría de los procesos metabólicos del organismo. Elevan la retención de agua y sodio en los tejidos, producen hiperglicemia, hipercetonemia, y disminuyen los niveles de glucógeno. Modifican el perfil lipídico, favoreciendo la producción de lipoproteínas de alta densidad y reduciendo los niveles circulantes de colesterol total y triglicéridos, Desde el punto de vista vascular, los estrógenos estimulan la circulación periférica, producen hemodilución por retención hídrica y disminuyen la hemoglobina y el número de eritrocitos (**figura 3**)

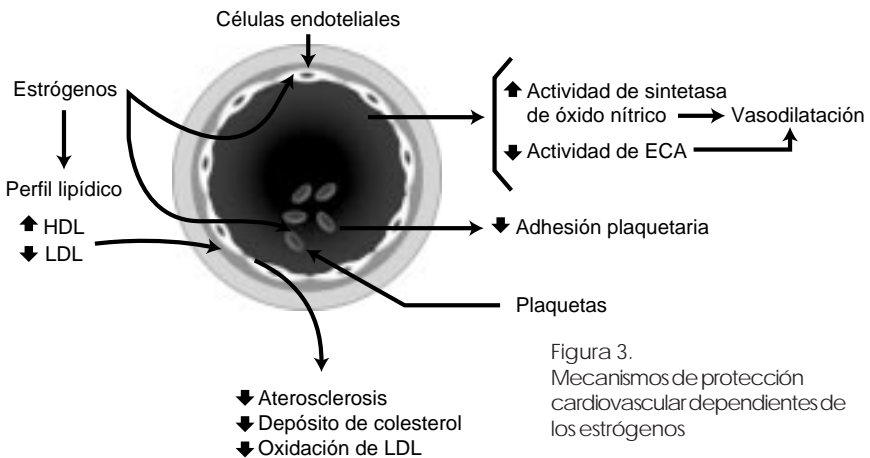


Figura 3.
Mecanismos de protección cardiovascular dependientes de los estrógenos

En los huesos, estimulan la fijación y mineralización de la matriz ósea, promueven el depósito de calcio y aumentan el índice de masa del tejido; además, estimulan el cierre de las epífisis. Tienen una acción trófica significativa sobre la piel y los epitelios, pues favorecen la síntesis de fibras elásticas (**figura 4**).

Las acciones de los estrógenos en el sistema nervioso central son bastante complejas y guardan una estrecha relación con la actividad de las

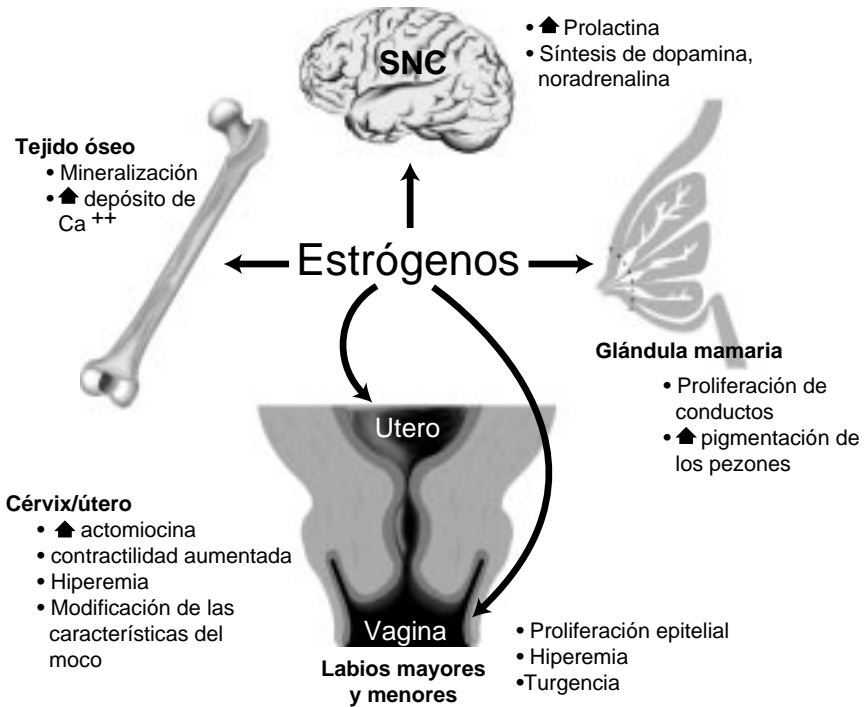


Figura 4.

Esquema que ilustra algunas de las acciones periféricas de los estrógenos, en los órganos diferentes al ovario

catecolaminas y los catecolestrógenos, que son metabolitos derivados del estradiol. Mientras algunos de estos compuestos estimulan la liberación de prolactina, sin modificar la de gonadotropinas, otros tienen un efecto inhibitorio. También modulan la síntesis y degradación de dopamina, noradrenalina y diversas endorfinas.

En cuanto hace relación a los progestágenos, es importante recordar que su actividad depende de la sensibilización previa de los tejidos efectores por intermedio de estrógenos. Los efectos más destacados de la progesterona se observan en el endometrio, donde desencadena la fase secretora, que facilita la nidación ovular. Por otro lado, disminuye el potencial de acción de las células miometriales, inhibiendo la contractilidad y cerrando el canal endocervical; también modifica las características del moco cervical, que se torna más espeso y viscoso.

En las trompas de Falopio estimula los movimientos centrípetos, que contribuyen al desplazamiento del óvulo hacia el útero e introduce cambios en el epitelio tubario, consistentes en la liberación de secreciones ricas en nutrientes. En la glándula mamaria, induce la proliferación de los acinos.

A nivel central tiene un efecto de retroalimentación negativo sobre la producción de hormona luteinizante y al actuar sobre los centros termorreguladores, induce un incremento de la temperatura corporal. Por otra parte, tiene un importante efecto anabólico, aumentando el depósito tisular de lípidos y carbohidratos, estimula la síntesis de proteínas y disminuye la retención de sodio y agua en los tejidos.

Por último, en la mujer los andrógenos tienen una acción antagónica de los estrógenos, cuya importancia depende de las concentraciones circulantes. Antes de la menopausia, carecen de acción importante, mientras que una vez han descendido los niveles de estrógenos, asumen un papel más destacado, induciendo grados variables de masculinización.

El efecto androgénico durante la menopausia se manifiesta en la atrofia de los labios mayores y menores, el crecimiento del clitoris, la aparición de vello y los cambios en la tonalidad de la voz, que puede tornarse más grave. Sus efectos metabólicos más prominentes comprenden: aumento de la síntesis proteínica elevación del glucógeno hepático, disminución de la cetogénesis e incremento de la retención de agua y sodio.

1.4. Manifestaciones clínicas

La menopausia se presenta entre los 40 y los 59 años de edad, pero algunas mujeres pueden experimentar los primeros síntomas a partir de la cuarta década de la vida. A medida que disminuye la actividad del ovario y se reducen los niveles de estrógeno, aumenta la secreción de hormonas gonadotrópicas hipofisarias (FSH y LH) como un mecanismo transitorio de compensación, dirigido a estimular la maduración de los pocos oocitos remanentes.

La depleción hormonal comienza en el periodo premenopáusico, (entre los 40 y los 50 años) y se caracteriza por diversos trastornos menstruales que comprenden desde polimenorreas hasta oligomenorreas y aumento progresivo del intervalo entre uno y otro ciclo.

El desbalance endocrino altera el metabolismo de los lípidos, promueve la aterogénesis, modifica los procesos de remodelación ósea, induce cambios en los órganos genitales y se asocia a variaciones en el estado de ánimo y trastornos del comportamiento

Las modificaciones que acompañan la desaparición de la actividad del ovario pueden ser tan relevantes que ameritan la instauración oportuna de un manejo médico similar al de cualquier enfermedad. En este sentido, hay que considerar que entre 25% a 30% de las mujeres experimentan sintomatología significativa, mientras que para el porcentaje restante, la interrupción de la actividad ovárica apenas si se acompaña de trastornos menores y, por demás, tolerables. Los cambios fisiopatológicos más significativos incluyen (**tabla 1**):

1.4.1. Hemorragias uterinas disfuncionales

La reducción en los niveles sanguíneos de estrógenos, junto con la resistencia de los receptores ováricos a las gonadotropinas y el aumento en la liberación de FSH, inducen una serie de alteraciones en el volumen y frecuencia del sangrado (polimenorrea, hipo o hipermenorrea, oligomenorrea).

Modificaciones fisiopatológicas en la menopausia

- Hemorragias uterinas disfuncionales
- Crisis vasomotoras
- Sequedad vaginal
- Incontinencia urinaria
- Aumento de aterosclerosis
- Mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares
- Osteoporosis
- Fracturas
- Cambios del comportamiento

Tabla 1.

El estado hipoestrogénico asociado a ausencia de progesterona, genera ciclos anovulatorios, promueve la proliferación del endometrio y el desarrollo de hiperplasia del mismo, que puede conducir a carcinoma en alrededor de 7% de las mujeres.

1.4.2. Crisis vasomotoras

Afectan a 85% o más de las mujeres durante la perimenopausia y se conocen como "oleadas de calor". Su duración es variable, pero constituyen un motivo importante de preocupación e incomodidad; suelen durar alrededor de un año en 80% de las mujeres, pero en un 25% a 50% de ellas pueden extenderse por tres o más años.

Las crisis vasomotoras consisten en una sensación súbita de rubor (que en los primeros episodios sólo compromete la cara y el cuello, pero que luego se extiende a los hombros y el tercio superior del tórax), acompañada de un incremento real de la temperatura corporal (hasta en 1 o 2 grados centígrados), sudoración, taquicardia transitoria, palpitaciones, irritabilidad y ansiedad.

Por norma general, el episodio dura un total de 10 minutos y puede repetirse a intervalos variables, con una frecuencia de uno a dos por hora, hasta apenas uno o dos por semana.

Su causa aún no se ha definido con exactitud, pero los estudios realizados hasta la fecha indican que está relacionada con la activación de neuronas noradrenérgicas en el *locus ceruleus* y el área preóptica. Como resultado de ello, disminuye la secreción de opioides endógenos y aumenta la liberación de dopamina.

A nivel periférico, se presenta estímulo adrenérgico de las glándulas sudoríparas y bloqueo de los receptores α -adrenérgicos en los vasos

sanguíneos de la piel. En su génesis interviene la supresión brusca e intermitente de la actividad de los centros termorreguladores, ubicados en el hipotálamo anterior; ello se traduce en vasodilatación brusca, taquicardia e hipertermia.

El aumento transitorio de la secreción de gonadotropinas hipofisarias - en particular hormona luteinizante (LH)- y otras hormonas como GH (por *Growth Hormone* u Hormona del crecimiento) y ACTH (Hormona adrenocorticotrópica), es un fenómeno que también participa en el desarrollo de las oleadas de calor.

1.4.3. Alteraciones del aparato genitourinario

La ausencia de estímulo estrogénico sobre los órganos del tracto genitourinario se manifiesta por atrofia del epitelio, menor producción de moco y sequedad de la vagina (fenómenos que pueden ocasionar dispareunia), así como por disuria, urgencia urinaria e incluso, incontinencia de esfuerzo.

También aumenta la predisposición de estas estructuras a las infecciones locales, ya sea uretritis, vaginitis o cistitis, de diversa etiología. La pérdida del tono uretral se acompaña de prolapso de la mucosa a través del meato urinario y, en veces, puede formarse una carúncula a este nivel (**figura 5**).

El epitelio vaginal se hace más seco y fino, los tejidos de la vulva disminuyen de tamaño y empiezan a atrofiarse. No es infrecuente que se presente prurito o dolor local. La atrofia vaginal se evidencia por el aplanamiento del epitelio, acompañado de ruptura de capilares y aparición de Petequias. Muchas pacientes refieren una característica sensación de plenitud en el introito vaginal.

La pérdida de elasticidad de los tejidos del piso pélvico se traduce en descenso de las estructuras internas, que puede llevar a histeroceles, cistocele

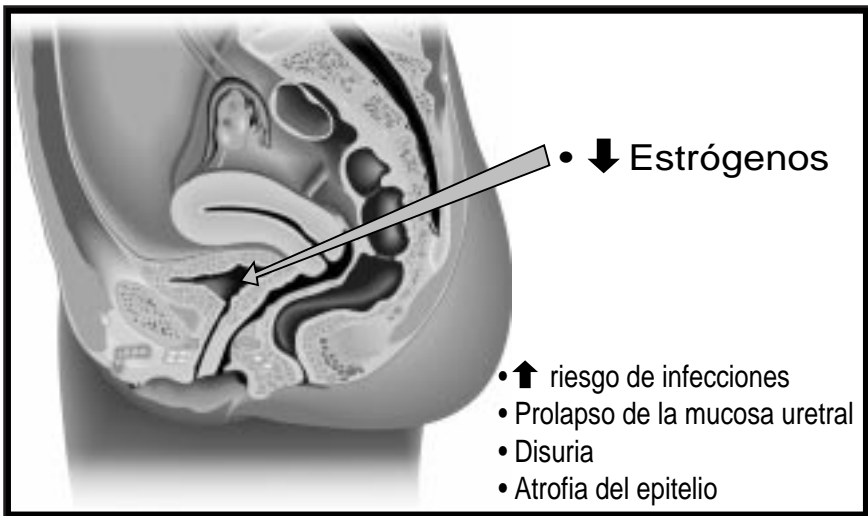


Figura 5. Efectos de la ausencia de estrógenos en las estructuras genitourinarias.

y rectocele.

El compromiso uterino se manifiesta por una importante reducción en el tamaño del órgano y aplanamiento de los fondos de saco; además, el endometrio se vuelve atrófico. De otro lado, la reducción en el tamaño de los ovarios es tan significativa, que tales estructuras se hacen imposibles de palpar durante el tacto vaginal y macroscópicamente se aprecian corrugados y pálidos, cubiertos de circunvoluciones y surcos profundos.

1.4.4. Modificaciones en la piel y el cabello

La caída de los niveles circulantes de estrógenos hace que disminuya el contenido de fibras colágenas y elásticas de la piel, con lo que ésta se hace más fina y frágil, perdiendo elasticidad y firmeza. La epidermis se adelgaza, aumenta la pérdida de agua y disminuye el número de vasos sanguíneos, con lo que se ve comprometido el aporte de oxígeno y nutrientes. Todo ello se traduce en la formación de arrugas, sobre todo en las zonas del cuerpo expuestas a la acción de los rayos solares.

Se puede presentar pérdida de cabello y del vello axilar y pubiano; a la vez que, debido al predominio relativo de los andrógenos circulantes, se pierde el lanugo femenino y es reemplazado por pelos más gruesos.

1.4.5. Trastornos cardiovasculares

Los estrógenos ejercen un significativo papel protector contra diversas enfermedades cardiovasculares, el cual se pierde a medida que disminuye la producción de la hormona durante la perimenopausia. Es por eso que la cardiopatía coronaria es una de las principales causas de muerte entre las mujeres ancianas.

Si bien los cambios hormonales propios de la menopausia no parecen afectar las cifras de tensión arterial, el peso o la tolerancia a la glucosa, al disminuir los niveles de estrógenos circulantes se presenta una desviación del perfil lipídico, ya que aumenta el colesterol total y unido a proteínas de baja densidad (LDL), en tanto que disminuyen las HDL. Así, se ve favorecida la formación de placas de ateroma y la progresión de la aterosclerosis coronaria y, por ello, la incidencia de enfermedades cardiovasculares se incrementa de forma sustancial en las mujeres postmenopáusicas (tabla 2).

Cambios en el perfil lipídico durante la menopausia

- Aumento de colesterol total
- Aumento de triglicéridos
- Aumento de colesterol-LDL
- Disminución de colesterol-HDL

Tabla 2.

1.4.6. Osteoporosis:

Es la alteración más significativa relacionada con la menopausia, ya que afecta alrededor de 30% de las mujeres mayores de 60 años y se acompaña de una alta tasa de morbilidad asociada.

En condiciones normales, el hueso presenta un proceso continuo de remodelación y resorción. La masa ósea está compuesta en un 70% por el depósito de diferentes minerales, tales como calcio, fosfato, magnesio, carbonato, citrato, cloro y flúor, en tanto que el porcentaje restante corresponde a una densa matriz colágena, líquido y elementos celulares (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos).

La remodelación del hueso y el reemplazo del tejido antiguo por uno nuevo, requiere una serie de pasos que comienzan con la disolución de la matriz mineral como resultado de la acción de los osteoclastos, células derivadas de los monocitos circulantes y que son reclutadas hacia el hueso gracias a la presencia de interleucina 6 y factor estimulante de colonias monocito-macrófago, liberados por los osteoblastos. Diversos compuestos, como hormona paratiroidea, interleucina 1 y factor de necrosis tumoral, contribuyen a la diferenciación del monocito hacia osteoclasto.

Este proceso de remodelación depende, en buena medida, de la actividad de las hormonas sexuales. Los estrógenos, al actuar sobre las células estromales mesodérmicas, interfieren con la liberación de interleucina 1 e interleucina 6, las cuales atraen y activan a los osteoclastos. Al disminuir la concentración local de dichas citocinas, por influjo

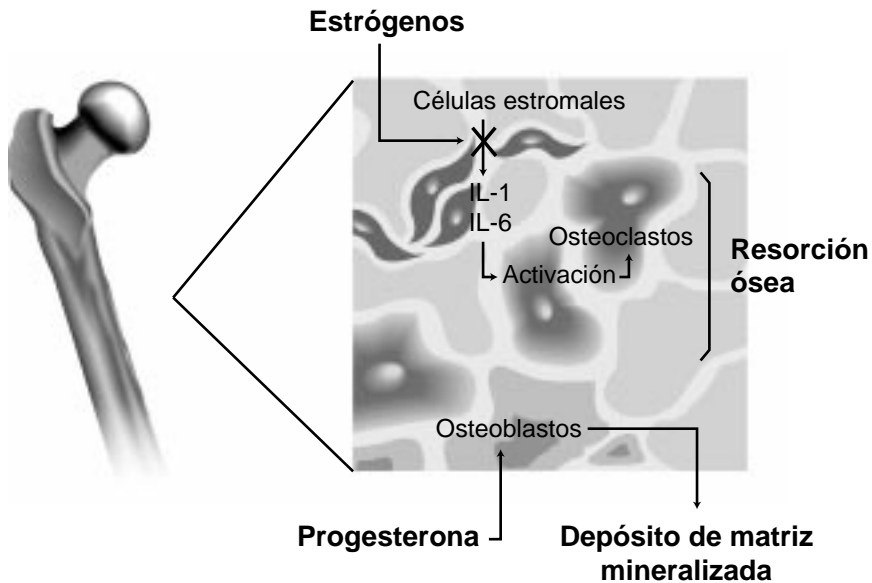


Figura 6.

Papel regulador de los estrógenos y progesterona, sobre el proceso de remodelación ósea. En la menopausia, está aumentada la resorción de matriz mineralizada, debido a la ausencia de estrógenos.

estrogénico, se reduce la resorción ósea. Por su parte, la progesterona estimula los osteoblastos y promueve el depósito de nueva matriz mineralizada. En consecuencia, durante la menopausia y debido a la ausencia de estrógenos, se presentan dos fenómenos concomitantes: por una parte, aumento de la resorción ósea y por otra, disminución en la formación de hueso (figura 6).

La deficiencia hormonal introduce profundos cambios en el metabolismo del hueso, que se manifiestan por un incremento de la actividad osteoclástica y una disminución en el depósito de minerales, con el subsecuente incremento de la fragilidad del tejido. Aunque la matriz mineral ósea comienza a perderse a partir de los 30 a 35 años de edad, esta pérdida se acelera, de manera muy significativa, en los primeros años de la menopausia, debido a la caída en los niveles de estrógenos. Es más, se estima que durante los primeros cinco años de la menopausia, se pierde alrededor de la tercera parte del contenido mineral del hueso, lo que incrementa el riesgo de fracturas (sobre todo vertebrales y del cuello del fémur).

Las fracturas relacionadas con osteoporosis son una causa importante de morbilidad, afectando cada año alrededor de 5'000.000 de mujeres mayores de 60 años, tan sólo en los Estados Unidos. El riesgo de fractura está relacionado directamente con la edad, llegando a ser de 35% para el compromiso de cadera en las mujeres de 90 años o más y de 45% para los aplastamientos vertebrales en aquellas de 80 años.

En muchas mujeres, la osteoporosis cursa asintomática o apenas se manifiesta por dolor lumbar bajo y disminución discreta de la estatura, como resultado del progresivo aplastamiento vertebral. Las estructuras óseas más comprometidas y, por ende, aquellas más susceptibles a las fracturas son las vértebras, el cuello del fémur, el húmero, el cúbito y el radio. Puesto que la prevención es una estrategia fundamental para el control de la osteoporosis y mucho más efectiva que el tratar de frenar el proceso una vez se ha instaurado, se recomienda medir, con regularidad, la estatura de todas las pacientes postmenopáusicas, pues la reducción de 0.5 cm de altura/año es una indicación muy sugestiva de osteoporosis.

1.4.7. Cambios psicológicos y emocionales

Durante la perimenopausia, entre 70% y 90% de las mujeres experimentan cambios en su esfera psíquica que incluyen irritabilidad, depresión, alteraciones de la memoria reciente, gran variabilidad en el estado de ánimo y pérdida del interés sexual. En estos trastornos parecen estar implicados receptores para estrógenos localizados en el hipotálamo, la hipófisis, el sistema límbico y la corteza cerebral.

Los trastornos más relevantes comprometen la esfera afectiva, presentándose una marcada tendencia a la depresión, acompañada de un sentimiento de incapacidad e impotencia.

1.4.8. Modificaciones de la sexualidad

Las mujeres menopáusicas tienden a experimentar una importante disminución de la libido y el interés por la actividad sexual. A ello se suman ciertos cambios físicos que hacen molestas o inclusive dolorosas las

relaciones sexuales, tales como la atrofia vaginal. No es inusual que conflictos represados desde la adolescencia, sean exacerbados y hagan de nuevo aparición durante la menopausia; así no es inusual el resurgimiento de las dependencias.

Todas estos trastornos de la esfera síquica interfieren con la vida emocional, afectiva y social de la mujer perimenopáusica, aumentan los problemas de pareja, que requieren de particular atención. Es indudable que en este aspecto en particular, es primordial la actitud comprensiva del compañero y los miembros del entorno familiar, para aliviar parte del sufrimiento emocional de las pacientes.

1.4.9. Otras manifestaciones

Además de los cambios mencionados, la menopausia se acompaña de otras alteraciones diversas que incluyen modificaciones disautonómicas tales como parestesias, mareos, crisis disneicas, pérdida de la conciencia y otras más. También se presentan otros síntomas generales e inespecíficos que incluyen fatiga, debilidad, náusea, vómito, alteraciones gastrointestinales (constipación y/o diarrea), anorexia, altralgias y mialgias generalizadas.

Las manifestaciones clínicas de la menopausia pueden dividirse en dos grandes grupos: agudas y tardías. Las primeras están relacionadas con el cese inmediato de la menstruación y la actividad del ovario, en tanto que las segundas corresponden a aquellas alteraciones que aparecen al cabo de algunos años y que se asocian a la reducción del efecto estrogénico sobre los tejidos.

De esta manera, se consideran como síntomas agudos las crisis vasomotoras y las hemorragias uterinas disfuncionales, mientras que las demás alteraciones mencionadas (como osteoporosis, dispareunia, uretritis y enfermedad cardiovascular) se consideran síntomas tardíos.

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de menopausia, por norma general, no es difícil, en las pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 50 años y suele realizarse en forma retrospectiva, después de un año sin menstruaciones y es facilitado

Niveles séricos de hormonas sexuales antes y después de la menopausia		
	Antes	Después
FSH (mU/ml)	1-30	40-250
LH (mU/ml)	1-27	30-105
Estradiol (pg/ml)	50-500	5-25
Testosterona (ng/ml)	0.3-0.8	0.1-0.5
Estrona (pg/ml)	30-300	20-60

Tabla 3.

por la presencia de otras manifestaciones, como crisis vasomotoras e irritabilidad. Empero no hay que olvidar que existen otras entidades que cursan con la suspensión de las menstruaciones, como el embarazo; es más, en la actualidad las gestaciones en mujeres aÑosas no son un fenómeno infrecuente.

Algunas pruebas de laboratorio, Útiles para confirmar el diagnóstico de menopausia, son las determinaciones de los niveles séricos de estradiol, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante.

En la menopausia, los niveles de estradiol se sitúan entre 5 a 25 pg/ml, mientras que aumentan los títulos de las gonadotropinas, de manera que los valores de FSH fluctúan entre 40 y 250 mU/ml y los de LH, entre 30 a 150 mU/ml, con valores promedio de 100 mU/ml y 75 mU/ml, respectivamente (**tabla 3**).

1. GENERALIDADES

El término menopausia se refiere específicamente al cese de la menstruación, ya sea fisiológica o quirúrgica, en este caso cuando se extirpan los ovarios.

Se considera que la paciente ha entrado en menopausia cuando han transcurrido doce meses después de la última menstruación, teniendo lugar en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 52 años.

Existe un periodo premenopáusico que se inicia a partir de los 40 años y que se caracteriza por alteraciones del ciclo menstrual y síntomas neurovegetativos. No siempre es necesaria la intervención médica durante esta etapa, a menos que la sintomatología sea muy severa o las alteraciones menstruales representen hemorragias uterinas anormales sospechosas de patologías de tipo uterino, endometrial o anexial, que justifiquen un manejo médico, farmacológico o quirúrgico.

Establecida la menopausia, la evidencia epidemiológica demuestra que la terapia hormonal de suplencia (THS) se asocia con un efecto benéfico sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas postmenopáusicas, con una reducción aparente del riesgo de enfermedad coronaria. Es igualmente eficaz en la prevención y tratamiento de la atrofia genital y del síndrome uretral, con un efecto favorable sobre la sintomatología del síndrome climérico.

La indicación principal no debe ser únicamente la de prevenir los síntomas climatéricos, sino evitar las patologías derivadas del déficit estrogénico, a mediano y largo plazos.

El mejoramiento de las condiciones de salud de la población colombiana ha traído consigo un aumento en la expectativa de vida con la consecuente transición epidemiológica, que se traduce en un aumento de la franja poblacional de mujeres menopáusicas.

Este cambio poblacional se acompaña de la aparición de patologías propias de este periodo de la vida y justifican una intervención médico social que propenda por una mejor calidad de vida en este grupo de mujeres.

Para lograr lo anterior, se deben desarrollar políticas de salud con énfasis en aspectos educativos, preventivos y terapéuticos, que produzcan un impacto benéfico en la salud de las mujeres postmenopáusicas.

La presente guía comprende un marco teórico sobre la fisiopatología de la menopausia y una serie de recomendaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia epidemiológica existente sobre el tema, que permitan desarrollar programas de manejo integral de la mujer menopáusica.

2. GUIAS DE TRATAMIENTO

2.1. Definición de términos

Con el objeto de poder establecer pautas de tratamiento hormonal y no hormonal, se han adoptado una serie de definiciones y clasificaciones de acuerdo con los diferentes consensos de algunos expertos.

El término menopausia se refiere específicamente al cese de la menstruación y éste puede suceder de manera espontánea o tras una intervención quirúrgica en la que se extirpan los ovarios.

La menopausia espontánea no suele aparecer de manera brusca; el cese de la menstruación es en muchos casos, un proceso gradual: los períodos se hacen menos frecuentes, las pérdidas más pequeñas, los ciclos son anovulatorios y más cortos. Por ello debe pasar un espacio de tiempo sin que la mujer presente la menstruación para que podamos decir que ha tenido lugar la menopausia. Sobre la duración de este lapso no hay acuerdo, se habla de seis, nueve y doce meses, siendo este último el criterio más aceptado. La menopausia espontánea tiene lugar en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 52 años. Algunas definiciones son importantes antes de abordar los diferentes manejos:

Perimenopausia: Incluye el período inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas indicativas de que se aproxima la menopausia), y el primer año siguiente a la menopausia, como mínimo.

Postmenopausia: Se refiere al período que comienza a partir de la menopausia, si bien este momento no se puede determinar hasta que se haya observado doce meses de amenorrea espontánea.

Climaterio: es la fase de envejecimiento de la mujer que marca la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva de la vida.

Síndrome climatérico: El climaterio en ocasiones se acompaña de síntomas vegetativos, metabólicos y psíquicos que constituyen el llamado «síndrome climatérico».

Falla ovárica prematura: Suspensión de la función ovárica antes de los 40 años.

2.1.1. Indicaciones de la terapia hormonal de suplencia (THS)

1. Síntomas climatéricos severos
2. Falla ovárica prematura
3. Alto riesgo de osteoporosis
4. Alto riesgo de enfermedad coronaria isquémica

2.1.2. Contraindicaciones de la THS

- Tumores hormonodependientes malignos no tratados

- Insuficiencia hepática o hepatopatías activas (porfiria, Dubin Johnson, Rotor).
- No aceptación por parte de la paciente para recibir TSH.

En relación a los estrógenos naturales, entidades que eran consideradas tradicionalmente como contraindicación absoluta, han sido reevaluadas, pasando a ser hoy más bien relativas; sin embargo, merecen consideración especial y evaluación del especialista en conjunto con la paciente para considerar el riesgo beneficio del empleo de la terapia hormonal de suplencia, las siguientes:

- Antecedente de cáncer de seno.
- Antecedente de cáncer endometrial.
- Antecedente de disfunción hepática.
- Lupus eritematoso sistémico no activo.
- Enfermedad tromboembólica venosa.

2.1.3. Condiciones en las cuales la THS no está contraindicada en forma absoluta

Prolactinoma.

Melanoma maligno.

Adenoma hepático.

Várices.

Diabetes mellitus.

Otoesclerosis.

Hipertiroidismo.

Anemia de células falciformes.

Hiperplasia endometrial simple sin atipias.

Miomatosis uterina.

Endometriosis.

Mastopatía.

Migraña.

Hipertrigliceridemia familiar (puede usarse por vía transdérmica).

Colelitiasis (puede usarse por vía transdérmica)

Epilepsia.

Riesgo aumentado de cáncer de seno por antecedente familiar.

En la actualidad, ginecólogos y oncólogos especialistas en seno están formulando terapia hormonal de suplencia a pacientes a quienes se les ha practicado mastectomía unilateral por cáncer de seno. En mujeres hysterectomizadas por cáncer endometrial, al igual que en las mastectomizadas por cáncer de seno, sería contraindicación absoluta la terapia hormonal de suplencia si existiesen ganglios positivos dentro del vaciamiento ganglionar.

La enfermedad tromboembólica venosa es una contraindicación absoluta para el empleo de estrógenos sintéticos, no así para los estrógenos naturales recomendados en la THS. En caso de trombosis está indicada la remisión al

especialista, para considerar la determinación de los niveles de factor IV Layden, antitrombina III, fibrinógeno y proteínas C y S; si están dentro de límites normales se podrá utilizar un estrógeno natural por vía oral, pero si existe anormalidad se podrá recurrir a la vía transdérmica. Los progestágenos no inducen actividad anormal de la coagulación.

La enfermedad hipertensiva y la diabetes mellitus no constituyen contraindicación para el empleo de la THS, siempre y cuando estén adecuadamente controladas. Cuando la terapia estrogénica oral agrava la enfermedad vascular hipertensiva (EVH), está indicada la vía transdérmica para la administración de los preparados hormonales.

3. MANEJO DE LA PERIMENOPAUSIA

Las opciones de tratamiento para las alteraciones del ciclo menstrual en la mujer perimenopáusica, dependen del conocimiento de la eventual patología subyacente. Cuando no se encuentra ninguna causa orgánica que explique la hemorragia, el manejo de la misma puede ser dividido entre expectante, médico y quirúrgico.

3.1. Manejo expectante

Se recomienda en mujeres con examen pélvico normal y que presenten alteraciones del ciclo que no signifiquen hemorragias anormales (ciclos menores de 21 días, sangrados abundantes en cantidad o mayores a ocho días de duración) o pacientes sin sintomatología neurovegetativa severa que comprometa o disminuya la calidad de vida y que no tengan factores de riesgo para enfermedad cardiovascular u osteoporosis.

Para este grupo la evidencia epidemiológica indica que existen ciertas medidas no farmacológicas que pueden tener un efecto favorable sobre la calidad de vida, tales como la dieta rica en calcio (1 a 1.5 g/día) y baja en grasas saturadas, el ejercicio regular de bajo impacto y la abolición del tabaquismo con limitación en el consumo de alcohol; esta recomendación deberá extenderse a la población general de mujeres. Este grupo se dejará en observación, hasta que espontáneamente alcance la menopausia. No existe evidencia epidemiológica que respalde el uso rutinario en todas estas mujeres de terapia hormonal de suplencia o suplemento de calcio más vitamina D.

3.2. Manejo médico

A continuación se enumeran los grupos de pacientes que **pueden ser candidatas** a un manejo médico hormonal o no hormonal:

- Pacientes sin patología ginecológica evidente
- Alteraciones del ciclo menstrual con deseo de regularización por parte de la mujer.
- Alteraciones del ciclo menstrual y riesgo de embarazo.
- Sintomatología neurovegetativa severa que interfiera con la calidad de vida, el patrón del sueño o las actividades cotidianas.
- Alteraciones del ciclo que signifiquen hemorragia uterina anormal (ver 3.1).

3.2.1. Subgrupo I (sangrados disfuncionales sin temor a un embarazo no deseado)

Diversos estudios han demostrado que las alteraciones del ciclo en esta etapa de la vida se deben a un estro persistente, sin oposición de progesterona como consecuencia de ciclos anovulatorios frecuentes, que se traducen en endometrios proliferativos que escaman irregularmente.

Basados en esta evidencia se puede hacer manejo farmacológico con progestágenos en la segunda mitad del ciclo durante 12 a 14 días, a un régimen de 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona, a partir del día 14 del ciclo. Esta terapia se extenderá hasta la desaparición del sangrado menstrual que sugiera la presentación de la menopausia.

En la paciente con persistencia de irregularidades en el sangrado, a pesar del manejo con progestágenos en la segunda mitad del ciclo, se recomendará manejo con terapia hormonal combinada o secuencial, iniciando el día 5 del ciclo y durante 21 días con reinicio al 7° día de la toma de la última gragea. Las posibles combinaciones disponibles en Colombia, más recomendables, son:

Estrógenos conjugados equinos 1.25 mg, durante 21 días a partir del 5o. día del ciclo, más 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, a partir del día 12 de haber iniciado el estrógeno y durante diez días.

Valerato de estradiol 2 mg durante 21 días y los últimos diez días norgestrel 0.5 mg.

Valerato de estradiol 2 mg durante 21 días y los últimos diez días acetato de ciproterona, 1 mg.

Las pacientes que no presenten regularización de los ciclos deben ser estudiadas, para descartar patología endometrial, con biopsia o en su defecto legrado, y patología uterina o anexial con ecografía pélvica transvaginal, idealmente. Las recomendaciones no farmacológicas de este grupo son iguales a las del grupo de manejo expectante (Nivel de Evidencia III y IV).

3.2.2. Subgrupo II (sangrado disfuncional con temor de embarazo no deseado)

Con la actual disponibilidad de píldoras de dosis bajas, puede ser una opción su uso en mujeres perimenopáusicas no fumadoras, que no tengan factores de riesgo o contraindicación para su uso y en quienes existe el temor de un embarazo no deseado.

Al igual que en el subgrupo anterior, a las pacientes que no presenten ciclos regulares con esta terapia se les deberá descartar patología endometrial, uterina o anexial (Nivel de Evidencia III y IV).

3.2.3. Subgrupo III (manejo no hormonal)

La paciente con ciclos regulares y sintomatología vasomotora severa, se beneficiará de un manejo no hormonal basado en medicamentos de acción a nivel del sistema adrenérgico (clonidina, alfa metil dopa) o del sistema dopaminérgico (sulpiride, veralipride, metoclopramida y domperidona). Si persiste la sintomatología se recurrirá a manejo con terapia hormonal, similar a la empleada en el grupo anterior para pacientes

que tengan alguna contraindicación absoluta de terapia hormonal o se nieguen a su uso.

Por otra parte, a la paciente premenopáusica con ciclos irregulares y sintomatología neurovegetativa, se le deberá practicar biopsia de endometrio si tiene factores de riesgo para hiperplasia endometrial, tales como obesidad o diabetes mellitus, iniciándose el manejo médico de acuerdo al resultado de anatomía patológica.

La paciente con ciclos irregulares y síntomas neurovegetativos severos que interfieran con la calidad de vida, el patrón de sueño o las actividades cotidianas, amerita tratamiento hormonal combinado con estrógeno y progestágeno en forma cíclica. Si la paciente tiene un factor de riesgo para hiperplasia endometrial (obesidad, diabetes mellitus), deberá contar con biopsia de endometrio previa a la terapia.

Las pacientes con ciclos menores a 21 días y con sangrados superiores a los ocho días de duración, deberán contar con biopsia de endometrio antes de iniciar cualquier manejo médico; como primera opción se podrán dar progestágenos durante la segunda mitad del ciclo (día 14 al 25 del ciclo) (Nivel de Evidencia III y IV).

3.3. Manejo quirúrgico

Paciente con hiperplasia endometrial compleja atípica o adenocarcinoma de endometrio que se haya diagnosticado en el estudio endometrial, o paciente con otra patología ginecológica uterina u ovárica que amerite cirugía mayor, se le practicará histerectomía abdominal más salpingo-ooferectomía bilateral si el caso lo justifica y posteriormente se dará la THS (Nivel de Evidencia III y IV).

4. MANEJO FARMACOLOGICO DE LA MENOPAUSIA

Recomendamos que toda mujer, tan pronto le sea diagnosticada la menopausia, ingrese a un programa preventivo, integral e interdisciplinario, cuyo objetivo primordial sea el de mejorar la calidad de vida a través de modificaciones de factores de riesgo, que eviten posteriormente el desarrollo de enfermedades de reconocida morbimortalidad, tales como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

En esta etapa de la vida es necesaria una consejería de apoyo integral, que abarque recomendaciones sobre aspectos de índole personal, familiar y laboral. Dicha consejería debería desarrollarse al menos en una ocasión antes de la menopausia y nuevamente en el momento en que ingrese al programa preventivo. Estos grupos de apoyo deben contar como mínimo con un profesional en medicina familiar, psicología y enfermería, con el concurso de programas educativos dirigidos a la comunidad.

4.1. Pruebas diagnósticas

Se consideran como exámenes mínimos para una paciente que ingresa al manejo preventivo de la menopausia, los que a continuación se enumeran y que se dividen en laboratorio clínico e imágenes diagnósticas:

4.1.1. Laboratorio clínico

- Cuadro hemático, que permita establecer la posibilidad de anemia y trastornos hematológicos.
- Glicemia en ayunas (valores por encima de 140 mg/dL ameritan comprobación con una nueva prueba diagnóstica específica y eventual control por medicina interna o endocrinología).
- Perfil lipídico mínimo (triglicéridos, colesterol total), la fracción HDL y LDL calculado, según la fórmula de Friedewald donde $LDL = CT - TG / 5 - HDL$; válido con valores de TG inferiores a 400 mg/dL). Estos se realizan sólo si el colesterol total (CT) y los triglicéridos (TG) son anormales. Para la toma del perfil lipídico se recomienda que la paciente guarde ayuno de 12 a 14 horas, sin ingesta de alcohol el día anterior.

En caso de alteraciones en el perfil lipídico y para fines de evaluación y diagnóstico, el médico podrá ceñirse a las recomendaciones de ILIB para el tratamiento y diagnóstico de las dislipidemias en Latinoamérica (anexo 1).

Es importante anotar que quedará a criterio del médico tratante solicitar exámenes adicionales, individualizando los casos y de acuerdo a la patología sospechada (por ejemplo, pruebas de función tiroidea, renal, electrocardiograma, radiografía de tórax, etcétera).

4.1.2. Imágenes diagnósticas

4.1.2.1. Mamografía bilateral

En la práctica clínica, antes de iniciar una THS deberá realizarse una mamografía con el fin de detectar un carcinoma de mama (recordando que se escapan a la mamografía 10% de los cánceres de seno); por lo tanto, no reemplaza el autoexamen ni el examen médico periódico.

Pacientes entre 40 y 50 años, con factor de riesgo que lo justifique, debe hacerse una mamografía anual; sin factor de riesgo, su justificación es discutible.

La mayoría de los autores recomiendan que toda mujer por encima de los 50 años, debe practicarse como tamizaje de cáncer de seno, en lo posible, una mamografía cada dos años. En pacientes que reciben THS y sin factor de riesgo, se recomienda realizar la mamografía cada dos años.

El grueso de la información epidemiológica no permite sacar conclusiones definitivas sobre el riesgo de aparición de cáncer de seno y la terapia hormonal de suplencia, considerándose este riesgo entre 1.01 y 1.3 según diversos autores y estudios.

4.1.2.2. Ecografía pélvica

La ultrasonografía que se recomienda es la transvaginal, ya que es la única que permite la valoración adecuada del eco medio endometrial y de los anexos. Idealmente, se debe practicar en pacientes con factores de riesgo para patología endometrial, como obesidad, hipertensión arterial o diabetes mellitus, o en aquellas en quienes existan dudas de los hallazgos al examen ginecológico.

Pacientes que sangren de manera no cíclica durante la administración de THS cíclica, o que presenten sangrados con duración superior a los diez días o una intensidad mayor a la de una menstruación normal, deberán contar con evaluación endometrial, en primera instancia por medio de ecografía transvaginal. En caso de que esté recibiendo THS cíclica el máximo grosor endometrial total (suma de las dos capas) es de 10 mm y en pacientes con THS combinada continua, el máximo grosor endometrial es de 5 mm. Si se sobrepasan estos límites endometriales, requiere estudio histológico.

4.1.2.3. Densitometría ósea

Han sido importantes los avances tanto en los métodos de diagnóstico de osteoporosis como en el establecimiento de riesgo de fracturas. Actualmente se dispone de tecnología que determina la densidad o masa ósea del esqueleto axial y apendicular, de una manera segura, conveniente y a unos costos relativamente bajos, con una exactitud que supera 95% y un error en la precisión menor a 1%.

La densitometría de fotón simple (SPA) y de rayos X simple (SXA) son aplicables para el hueso cortical; la de rayos X duales (DXA) ha reemplazado ampliamente a la de doble fotón, como el método óptimo para estimar el hueso trabecular, cortical y la masa ósea total, teniendo como desventaja que el equipo es notoriamente más costoso que el de doble fotón.

La tomografía computadorizada cuantitativa ha sido adaptada a la densitometría ósea, pero su limitada accesibilidad y altos costos han impedido su uso de rutina y en forma masiva.

El ultrasonido del calcáneo es un poco menos preciso que la absorciometría de doble fotón y la absorciometría dual de Rx (DXA), pero su fácil manejo, bajo costo, cero irradiación, lo hace un método bueno de tamizaje, que en caso de detectar posible osteoporosis, se pasaría a realizar ADF y DXA para seguimiento.

La evidencia substancial de estudios prospectivos indica que la medición de la masa ósea es el predictor disponible más exacto de riesgo de fractura.

Los factores de riesgo reconocidos para osteoporosis son los siguientes: falla ovárica prematura, ooforectomía quirúrgica o por irradiación, nuliparidad, inmovilización prolongada, raza blanca o amarilla, bajo índice de masa corporal, tabaquismo, alcohol, sedentarismo, baja ingesta de calcio, consumo de café, síndrome de mala absorción, deficiencia de vitamina D o gastrectomía, así como administración de corticoides, difenilhidantoína, heparina y tiroxina.

En adición a los métodos bioquímicos clásicos (hidroxiprolina urinaria y la excreción de calcio, fosfatasa alcalina sérica y osteocalcina), han sido desarrollados nuevos métodos para el estudio de la resorción ósea (deoxipiridinolina urinaria y sérica) y de la formación ósea (fosfatasa alcalina específica para hueso y péptidos de extensión procolágena).

Estos métodos, solos o en combinación, pueden ser útiles solamente en la predicción del riesgo, la elección de la terapia, el seguimiento de la pérdida ósea y la eficacia del tratamiento de enfermedades que lleven a

osteoporosis secundaria, pero no deben ser solicitados para tamizaje en el grueso de la población postmenopáusica con riesgo de osteoporosis.

Para detectar el grupo de riesgo, idealmente se deberá contar con una valoración de la masa ósea en el momento de la menopausia.

Aunque muchos factores influyen en el riesgo de osteoporosis, establecer dichos factores no predice con exactitud la posibilidad de fractura. Por lo tanto, la medición de la masa ósea está recomendada como el mejor método de tamizaje individual para el riesgo de desarrollar osteoporosis. Basados en lo anterior, en pacientes con densitometría normal para la edad y que no recibe THS, es recomendable como tamizaje una densitometría de control a los dos o tres años del primer examen, para valorar si es una pérdida rápida de masa ósea.

En pacientes con densitometría anormal (osteopenia u osteoporosis), es conveniente repetirla a los dos años del primer examen para valorar la eficacia y respuesta a la terapia instaurada. Si a pesar de la THS la pérdida de masa ósea continúa acelerada, la paciente debe ser remitida al especialista.

4.2. Terapia hormonal

Existe evidencia de que la terapia estrogénica sin adición de progestágeno disminuye el riesgo de enfermedad coronaria y de fracturas de cadera, pero su uso a largo plazo incrementa el riesgo de cáncer endometrial y puede estar asociada con un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de seno. El incremento en el riesgo de cáncer endometrial puede ser evitado por la adición de un progestágeno al régimen estrogénico en mujeres con útero, pero los efectos de la combinación de hormonas sobre el riesgo de otras enfermedades no ha sido adecuadamente estudiado.

Desde 1970, por lo menos 35 estudios epidemiológicos han examinado la asociación del tratamiento de estrógenos exógenos y el cáncer de endometrio. La gran mayoría de estos estudios muestran un incremento significativo del riesgo de cáncer endometrial en mujeres que han tomado estrógenos sin oposición hormonal. El riesgo relativo de cáncer de endometrio en mujeres que han usado estrógenos comparado con aquellas quienes no lo han hecho, es de 2.31 (95% CI, 2.13 a 2.51). Solamente dos estudios proporcionan información acerca del riesgo de cáncer endometrial en mujeres que tomaban 0.625 mg de estrógenos conjugados, durante por lo menos cinco años, y mostraban relaciones de riesgo relativo de 4.8 y 4.3.

Cinco estudios han examinado el efecto de la terapia de estrógenos más progestágenos sobre el riesgo de cáncer endometrial. Ninguno de ellos muestra un incremento significativo del riesgo comparado con las no usuarias y uno mostró una disminución significativa del riesgo de cáncer endometrial entre mujeres usuarias de estrógenos más progestágenos. La mejor evidencia epidemiológica disponible es un estudio de casos y controles que no mostró incremento en el riesgo de cáncer endometrial cuando los estrógenos fueron usados con progestágenos durante por lo menos 10 días al mes.

La evidencia de que la terapia estrogénica sin oposición hormonal aumenta el riesgo de cáncer endometrial es extensa, fuerte y consistente.

Sobre la base de los datos recolectados se puede establecer que el riesgo beneficio de la terapia estrogénica sola, tiene un promedio relativo estimado de 8.22 para el cáncer endometrial entre mujeres con uso de estrógenos a largo plazo y de 1.0 en usuarias de la terapia hormonal combinada.

Al momento del diagnóstico, los cánceres endometriales en mujeres que han usado estrógenos son generalmente de estadios tempranos, de bajo grado y con menor invasión miometrial que los tumores en mujeres quienes no han usado estrógenos, siendo su sobrevida mejor que en las no usuarias con la enfermedad.

Por lo tanto, el riesgo de cáncer endometrial con la terapia estrogénica aumenta, no así el de muerte por la enfermedad.

Los estudios utilizados están basados en evidencia de nivel I y II.

4.2.1. Estrógenos y cáncer de seno

Por lo menos 39 estudios epidemiológicos de terapia estrogénica y riesgo de cáncer de seno han sido realizados desde 1970. Los hallazgos de estos estudios no son consistentes.

No hay una evidencia clara de que el riesgo de cáncer de seno se aumente con el incremento de la dosis de estrógenos entre diferentes esquemas de tratamiento.

Algunos metaanálisis no han mostrado un aumento en el riesgo de cáncer de seno, relacionado con la terapia estrogénica a las dosis recomendadas de 0.625 mg al día, mientras que otros informan un incremento en el riesgo relativo que oscila entre 1.25 y 1.3 en usuarias a largo plazo, entre ocho y 15 años respectivamente.

Estas inconsistencias pueden explicarse parcialmente por las limitaciones inherentes a los metaanálisis de estudios observacionales, y la respuesta definitiva sobre el riesgo relativo de cáncer de seno y terapia estrogénica, probablemente sólo se obtendrá a partir de los resultados de estudios aleatorizados prospectivos como el *Women's Health Initiative*.

Nuestras recomendaciones sobre la THS están basadas en todas las consideraciones anteriormente expuestas y en los efectos benéficos que la misma tiene sobre patologías relacionadas con la menopausia. Los estudios utilizados están basados en evidencia de niveles I y II.

4.2.2. Terapia hormonal y osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, con una alteración en el equilibrio de las unidades de remodelación ósea e incremento consecuente en la fragilidad ósea y en la susceptibilidad a la fractura.

El mejor predictor de la osteoporosis es la densitometría ósea que permite establecer si existe osteopenia u osteoporosis, medidos en dos sitios clínicamente importantes, como son la columna lumbar y la cadera.

La osteoporosis es un problema de salud pública; no se cuenta con estadísticas sobre su prevalencia e incidencia en Colombia, pero se sabe que afecta en los Estados Unidos a más de 25 millones de personas y es la causa de la mayor parte de las fracturas en las mujeres postmenopáusicas.

Cálculos económicos han revelado que en la población estadounidense se presentan más de 1.5 millones de fracturas al año con un costo que excede los 10 millones de dólares por año.

Evidencia observacional limitada pero consistente, muestra que la terapia estrogénica reduce el riesgo de fractura de cadera en las mujeres postmenopáusicas por lo menos en un 25%. Sobre la base de estos resultados se ha establecido un riesgo relativo de 0.75 para el desarrollo de fractura de cadera y muerte en las usuarias de estrógenos, comparado con las no usuarias.

Nunca es tarde para iniciar la terapia estrogénica, cuando el objetivo fundamental es proteger a la mujer de la osteoporosis. Para lograr dicho objetivo su uso debe ser a largo plazo, mínimo siete años, empezando lo más cerca posible al inicio de la menopausia, ya que en los primeros años de establecida la misma es cuando mayor pérdida de masa ósea se presenta.

La dosis de estrógeno usado en la mayoría de los estudios que mostró protección para fractura de cadera, fue de 0.625 mg/día de estrógenos conjugados, pero los datos son inadecuados para evaluar el efecto de dosis respuesta. Algunas evidencias sugieren que el riesgo de fractura disminuye con el aumento en la duración del uso de estrógenos; es así como mujeres que usan estrógenos por uno o dos años, tienen un riesgo relativo de fractura de 0.8, mientras que aquellas que toman estrógenos por 10 o más años, tienen un riesgo relativo de 0.5. Cuando la terapia estrogénica se suspende, la pérdida ósea ocurre de una forma tan acelerada como la que se presenta en la postmenopausia temprana, sugiriendo que la terapia estrogénica deberá continuarse por un período prolongado.

No existe evidencia epidemiológica de que la adición de un progestágeno, tanto en la terapia secuencial como en la continua disminuya el efecto protector del estrógeno; sin embargo, su adición está basada exclusivamente en la protección contra el cáncer de endometrio. Los estudios utilizados son de nivel de evidencia I, II, y III, siendo las recomendaciones de grado A.

4.2.3. Terapia hormonal y enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres postmenopáusicas, de manera que es necesario implementar las medidas conducentes a disminuir su incidencia.

Más de 30 estudios epidemiológicos, de tipo observacional acerca del uso de estrógenos naturales en mujeres postmenopáusicas, muestran una disminución en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica en comparación con mujeres que nunca lo han usado. La disminución de dicho riesgo oscila entre 40% y 50%, teniendo en cuenta que la mayor parte de los estudios que soportan este beneficio se han hecho con terapia hormonal estrogénica solamente.

En general se acepta que los mecanismos que explican la menor frecuencia de enfermedad isquémica en la mujer postmenopáusica con terapia estrogénica son múltiples, pero el principal mecanismo parece ser el efecto benéfico sobre el perfil lipídico que es responsable en un 25 a

50% de la reducción del riesgo. Además de la modificación sobre el perfil lipídico, se han postulado como mecanismos protectores, relacionados también con la terapia estrogénica, la acción vasodilatadora y calcio antagonista de los estrógenos, la síntesis de óxido nítrico a nivel endotelial, la disminución de los niveles de fibrinógeno y una mayor actividad fibrinolítica, entre otros. Los estrógenos además incrementan la producción de prostaciclina a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos y disminuyen la producción de tromboxano A2 por parte de las plaquetas, reduciendo la adhesión plaquetaria.

Los estrógenos causan aumento del colesterol de alta densidad (HDLc), de un 10 hasta un 20% y reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc), con la consecuente mejora del perfil aterogénico, dado por los índices (LDLc/HDLc y CT/HDL).

La mayor elevación del colesterol HDLc se ha observado en los regímenes que sólo emplean estrógenos conjugados sin oposición hormonal y se atenúa en un 15% con la terapia hormonal combinada (estrógenos más progestágenos), siendo similar la reducción de los niveles de colesterol LDL con ambos esquemas terapéuticos. Con relación a los triglicéridos, su elevación es menor con la terapia combinada que con los estrógenos sin oponente hormonal.

El grueso de la evidencia epidemiológica, basado en metaanálisis de estudios observacionales, muestra un efecto favorable de la THS sobre la morbimortalidad cardiovascular que nos permite hacer una recomendación de grado A sobre su uso, pero la conclusión definitiva sobre este punto probablemente se encontrará en los resultados de estudios prospectivos que se están llevando a cabo tanto en mujeres sanas (*Women's Health Initiative*), como en mujeres con enfermedad isquémica establecida (*Hormone Estrogen/Progestin Replacement Study*).

4.2.4. Estrógenos y síndrome climatérico

Existe suficiente evidencia de que la THS mejora los síntomas vegetativos, metabólicos y psíquicos; en orden de frecuencia se reducen las oleadas de calor, diaforesis, artralgias, insomnio, palpitaciones, dispareunia, cefaleas, síndrome uretral, nerviosismo, pérdida de la libido, prurito vaginal, depresión y fatiga (Nivel de Evidencia II), (Recomendación grado A).

4.2.5. Elección de la vía y dosis

Los estrógenos que se deben utilizar son los naturales, como estrógenos equinos conjugados y el 17 β estradiol o sus derivados, como el valerato de estradiol. El progestágeno deberá también ser lo más natural posible, con el mínimo efecto androgenizante, idealmente derivado de la 17 OH progesterona, como el acetato de medroxiprogesterona. En un futuro cercano estará disponible en Colombia la progesterona natural micronizada. Pueden utilizarse esquemas vía oral o esquemas vía transdérmica.

4.2.5.1. Esquemas terapéuticos vía oral

En pacientes con útero, la terapia estrogénica debe ir combinada con un progestágeno con el fin de disminuir el riesgo relativo de carcinoma endometrial. En paciente histerectomizada se recomienda el estrógeno solo

a dosis de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados, o su equivalente en valerato de estradiol 1 mg; dicha presentación no está disponible en Colombia.

En la falla ovárica prematura y en la de origen quirúrgico por ooforectomía bilateral se deberán emplear los estrógenos equinos conjugados a dosis de 1.25 mg día hasta los 50 años, disminuyéndoles luego a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados o su equivalente en 17 β estradiol o valerato de estradiol, con la adición de acetato de medroxiprogesterona, 10 mg durante 14 días al mes en pacientes con útero hasta los 50 años, bajando a 5 mg durante 14 días, a partir de esta edad. Tal recomendación es de tipo general, siendo la respuesta de la paciente a la pauta la que indique posteriores ajustes a la dosis

En la terapia hormonal sistémica existen dos esquemas terapéuticos: la terapia cíclica y la continua. En la terapia cíclica se puede presentar en un 80% de los casos un sangrado regular cíclico por privación, que mientras no sea un sangrado con las características anormales previamente mencionadas que sugieran patología endometrial no tiene un significado clínico importante. Cuando la paciente no desee continuar con sangrados cíclicos, se recomienda la terapia continua, con la cual la frecuencia de éstos se reduce en forma importante en un tiempo de seis a ocho meses.

4.2.5.1.1. Esquemas cíclicos por vía oral

Estrógenos equinos conjugados 0.625 mg o valerato de estradiol de 2 mg por 28 días, combinándolos con acetato de medroxiprogesterona 5 mg. durante los últimos 14 días.

El estrógeno se toma en forma ininterrumpida en este esquema. Otra forma de administrar el estrógeno en forma cíclica es dando los estrógenos durante 21 días y los últimos 12 días el progestágeno, descansando siete días para reiniciar.

4.2.5.1.2. Esquema continuo por vía oral

Consiste en dar el estrógeno y el progestágeno en forma ininterrumpida y en igual dosis. Se pueden administrar diariamente estrógenos conjugados 0.625 mg o valerato de estradiol 2 mg combinados con acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg.

4.2.5.2. Vía transdérmica

En razón de su costo se debe reservar esta vía para las pacientes que tienen intolerancia a la vía oral del estrógeno, o en aquellas con trastornos hepáticos que constituyan una contraindicación para el uso de estrógeno por vía oral, por los efectos potenciales inherentes al metabolismo de primer paso o una hipertrigliceridemia manifiesta (400mg/dL o más). Las presentaciones en discos disponibles en Colombia son de 25 mcg., 37.5 mcg, 50 mcg y 75 mcg de liberación diaria. 50 mcg diaria de 17 β estradiol en disco corresponden a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2 mg de valerato de estradiol.

Los discos se aplican alternando su sitio de fijación dos veces por semana, en forma continua o durante tres semanas con una de no aplicación. Últimamente salió al comercio un disco de 17 β estradiol para aplicación una vez por semana.

En paciente hysterectomizada se empleará el estrógeno solo y en la que tenga útero se adicionará al estrógeno un progestágeno, a las dosis antes mencionadas en los esquemas vía oral.

No hay evidencia epidemiológica suficiente que justifique el uso continuo y a largo plazo del estrógeno por vía vaginal, pero sí se sabe que su absorción es equivalente e inclusive superior a la del estrógeno conjugado por vía oral. Este efecto no se ha descrito con el estriol, pero su alto costo impide su empleo generalizado.

5. TERAPIA NO HORMONAL

5.1. Calcio

Basados en la evidencia epidemiológica existente, se recomienda una ingesta de 1.000 mg de calcio elemental por día, para las mujeres entre los 25 y 50 años de edad y para aquellas mujeres postmenopáusicas que reciban terapia de reemplazo de sustitución; las que no reciban dicha terapia hormonal deberán ingerir 1.500 mg al día.

A esta dosis total de calcio se deberá llegar a través de la ingesta de alimentos ricos en calcio, tales como los derivados lácteos. Alimentos fortificados con calcio o suplementos de calcio constituyen una medida adicional, con la cual se puede lograr este objetivo en personas que no alcanzan los requerimientos con la alimentación convencional.

Una adecuada ingesta de calcio ha demostrado reducir la pérdida ósea y la incidencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Algunos estudios sugieren, igualmente, que como consecuencia de esta menor pérdida ósea se reduce la incidencia de fracturas, hallazgos que se deberán confirmar con estudios a largo plazo.

La ingestión de calcio hasta los dos gramos al día es segura, pero cifras por encima de ella pueden llevar a complicaciones, como litiasis renal e hipercalcemia. En Colombia se encuentran disponibles cuatro tipos de sales de calcio, fosfato, carbonato, gluconolactato y últimamente citrato.

5.2. Vitamina D

Con base en un nivel de evidencia tipo I, la recomendación sobre el uso de vitamina D o sus análogos en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis es de grado C, es decir que existe poca evidencia que sustente su indicación.

La adición de vitamina D a la administración de calcio lleva además a un aumento en el costo de la terapia, asociándose de otro lado a un incremento en el riesgo de efectos adversos, como hipercalcemia y litiasis renal.

5.3. Bifosfonatos

Los bifosfonatos han venido siendo investigados desde hace dos décadas para el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con el hueso o el metabolismo de calcio, caracterizadas por el incremento de la resorción ósea, incluyendo la osteoporosis.

La evidencia basada en diferentes investigaciones ha demostrado que de todos los bifosfonatos hasta ahora conocidos y empleados, probablemente el más recomendado y de elección sea alendronato sódico, por su potente inhibición de la resorción ósea, reducción de los marcadores de remodelado óseo e incremento significativo de la densidad mineral ósea total, a nivel de la columna lumbar y la cadera. Es bien tolerado a dosis ya establecidas de 10 mg al día en ayunas y con abundante ingesta de agua (6 onzas).

A diferencia de otros bifosfonatos, como etidronato, alendronato, además de inhibir la resorción ósea no afecta la mineralización, con el consiguiente menor riesgo de osteomalacia. Se desconocen sin embargo los efectos de su uso a largo plazo.

Existen estudios que demuestran disminución del riesgo de fracturas con el empleo del alendronato, pero se requiere aún de un mayor número de ensayos prospectivos y aleatorizados que confirmen este efecto benéfico. No existe por otra parte evidencia epidemiológica que justifique el uso simultáneo de THS y otro agente antirresortivo.

El empleo de alendronato está limitado a las pacientes postmenopáusicas que tienen contraindicación absoluta para recibir THS, o para aquellas que no desean tomarla.

La recomendación para la utilización de los bifosfonatos en osteoporosis en mujeres postmenopáusicas es de grado B, sustentada en estudios con evidencia epidemiológica de tipo II.

5.4. Calcitonina

Otro fármaco antirresortivo es calcitonina, que actúa por varios mecanismos en la osteoporosis. Disminuye la reabsorción ósea que se evidencia en la disminución de la fosfatasa alcalina sérica y de la hidroxiprolina urinaria. Con ella, se reduce el número de fracturas vertebrales y por sus efectos analgésicos, produce también reducción del dolor lumbar, acelerando la calcificación de fracturas recientes.

La dosis utilizada son 50 unidades/día, durante 10 días cada mes. Se recomienda asociar 1 g/día de calcio como suplemento. Su uso se encuentra reservado al igual que el alendronato a las pacientes que tienen contraindicación para recibir THS o no desean tomarla, siendo además una limitante adicional su costo y vía de administración (intranasal o subcutánea).

5.5. Fluoruro sódico

La mayor experiencia se ha encontrado con la administración en dosis de 40-80 mg/día, con las cuales aumenta la densidad del hueso trabecular, aunque no la del hueso cortical. La administración simultánea de calcio minimiza los efectos de mineralización que han sido descritos, así como alteraciones del sistema hematopoyético o articular.

Aunque el hueso tratado con fluoruro puede ser menos denso que un hueso normal, el aumento sustancial de la masa de hueso trabecular tras la terapéutica, permite un aumento neto de la fortaleza ósea y la reducción de la ocurrencia de nuevas fracturas.

Tradicionalmente se ha considerado al fluoruro como relativamente tóxico; más o menos el 30% de las pacientes pueden tener síntomas gastrointestinales y un 10% dolores en extremidades inferiores. Como su margen de seguridad es pequeño, las nuevas presentaciones que se encuentran en desarrollo son de liberación lenta y de menor biodisponibilidad, lo cual le proporcionaría un uso más seguro.

6. CONCLUSION

La evidencia epidemiológica demuestra que la terapia hormonal de suplencia se asocia con un efecto benéfico sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas postmenopáusicas, con una reducción aparente del riesgo de enfermedad coronaria. Es igualmente eficaz en la prevención y tratamiento de la atrofia genital y del síndrome uretral con un efecto favorable sobre la sintomatología del síndrome climatérico.

La indicación principal no debe ser únicamente la de prevenir los síntomas climatéricos, sino evitar las patologías derivadas del déficit estrogénico, a mediano y largo plazo.

Otra indicación claramente establecida de la THS es la menopausia prematura (falla ovárica prematura) y la de origen quirúrgico por ooforectomía bilateral.

En las pacientes con osteoporosis y riesgo aumentado de fracturas que no desean la THS, o ella está contraindicada, quedan como alternativas los bifosfonatos o la calcitonina.

Si tratáramos de encontrar la paciente ideal a quien formular la THS, ésta sería la paciente histerectomizada con factores de riesgo para osteoporosis o enfermedad coronaria isquémica; sin embargo, con el debido seguimiento y ajustándonos a las indicaciones y contraindicaciones de la THS, la mayoría de las mujeres postmenopáusicas sanas se verán beneficiadas con esta terapia.

El manejo integral de la menopausia debe ser multidisciplinario, involucrando medidas preventivas, educativas y terapéuticas, tanto hormonales como no hormonales, que se traduzcan en una mejor calidad de vida para este grupo de mujeres.

7. ANEXO

Recomendaciones de ILIB para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en Latinoamérica

Interpretación del perfil lipídico mínimo Gráfica N° 1			
L pico (mg/dL)	Deseable	Riesgo potencial	Alto riesgo
CT	<200	200-239	>240
LDL	<130	130-159	>160
HDL			
Hombres	>35	25-35	<25
Mujeres	>45	40-45	<40
TG	<200	>200	>200

Puntos de corte para intervención Gráfica N°2			
L pico (mg/dL)	Prevención primaria		Prevención secundaria
	Bajo riesgo	Alto riesgo	
Iniciar dieta y cambios de estilo de vida			
CT	>240	>200	>160
LDL	>160	>130	>100
HDL	<35	<35	<35
TG	>400	>200	>150
Iniciar terapia farmacológica individualizada			
LDL	>190	>160	>130
TG	>500	>200	>150

Si la hipertrigliceridemia se acompaña de HDL<35 y/o relación CT/HDL >5 se debe iniciar terapia farmacológica con TG>200 (Bajo riesgo) o >150 (Alto riesgo)

Metas Gráfica N° 3

L pico (mg/dL)	Prevención primaria		Prevención secundaria
	Bajo riesgo	Alto riesgo	
Iniciar dieta y cambios de estilo de vida			
CT	<240	<200	
LDL	<160	<130	<100
HDL			
Hombres	>35	>35	>40
Mujeres	>45	>45	>50
TG	<400	<200	>150

Nota: Si hay HDL <35 mg/dL y/o CT/HDL >5 se debe buscar Tg < 200 (Bajo riesgo)
o <150 (Alto riesgo)

Recomendaciones de ILIB para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en
Latinoamérica. Cardiovascular Risk Factors, 1994; 3(1): 10-27

PRIMERA PARTE

Giannini S, D'Angelo A, Sartori L et al. Continuous and cyclical clodronate therapies and bone density in postmenopausal bone loss. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88: 431-436

Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88: 437-441

Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flushes. *Fertility and Sterility*, 1996; 65: 1141-1144

Penotti M, Farina M, Sironi L et al. Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88: 106-109

Mikkola T, Ranta Varpu, Orpana Arto. Hormone replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Fertility and Sterility*, 1996; 66: 389-393

Rackley CE. Estrogen and coronary artery disease in postmenopausal women. *American Journal of Medicine*, 1995; 99: 117-118

Volterrani M, Rosano G, Coats A et al. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *American Journal of Medicine*, 1995; 99: 119-122

SEGUNDA PARTE

1. Grady D, Rubin SM, Petitti D, Fox S et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine*, 1992; 117: 1016-1033.
2. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY. Combined continuous hormone replacement therapy: A critical review. *Obstetrics & Gynecology*, 1995; 86: 306-316.
3. Lindsay R, Bush T, Grady D, Speroff L, Lobo R. Therapeutic Controversy. Estrogen replacement in menopause. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996; 81: 3829-3838.
4. Hammond Ch. Menopause and hormone replacement therapy: An overview. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 87: 2S-15S.
5. Hemminki E, Sihvo S. A review of postmenopausal hormone therapy recommendations: Potential for selection bias. *Obstetrics & Gynecology*, 1993; 82: 1021-1028.
6. Tosteson AN, Weinstein MC, Schiff I. Cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy. En: Lobo RA (ed). *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press, Ltd. 1994; 40: 405-412.
7. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstetrics & Gynecology*, 1993; 81: 968-975.
8. Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: A review. *Cancer Investigation*, 1995; 13: 287-295.
9. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 87: 44S-54S.
10. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA*, 1995; 274: 137-142.

11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 1955; 332: 1589-1593.
12. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation*, 1987; 75: 1102-1109.
13. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Archives of Internal Medicine*, 1991; 151: 75-78.
14. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *New England Journal of Medicine*, 1991; 325: 756-762.
15. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 1993; 328: 1069-1075.
16. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: A long-term cohort study. *American Journal of Medicine*, 1994; 97: 66-77.
17. Folsom AR, McGovern PG, Nabulsi AA, Shahar E et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins associated with starting or stopping postmenopausal hormone replacement therapy. *American Heart Journal*, 1996; 132: 952-958.
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 1996; 335: 453-461.
19. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*, 1995; 273: 199-208.
20. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1994; 5(3).
21. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine*, 1993; 94: 646-650.
22. Advances in the treatment of the menopause and osteoporosis. Report of a RCOG Meeting: 18 June 1993. *British Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1994; 101: 170-174.
23. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Annals of Internal Medicine*, 1995; 122: 9-16.
24. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA*, 1996; 276: 1389-1396.
25. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *American Journal of Medicine*, 1995; 98: 331-335.
26. Optimal Calcium Intake. NIH Consensus Statement 1994 Jun 6-8, 12(4): 1-31.
27. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and Vitamin D analogues in the prevention of fractures in involutional and post-menopausal osteoporosis. En: Gillespie WJ, Madhok R, Swiontkowski M, Robinson CM, Murray GD (eds). *Musculoskeletal Injuries Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews* [updated 25 November 1996]. Available in the Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
28. Pak ChY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 1995; 123: 401-408.

29. Chesnut Ch, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *American Journal of Medicine* 1995; 99: 144-152.
30. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, 1995; 17: 383-390.
31. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 1995; 333: 1437-1443.
32. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J et al. Design of the fracture intervention trial. *Osteoporosis Int*, 1993; 3: S29-39.
33. Kirk JK, Spangler JG. Alendronate: A Bisphosphonate for Treatment of Osteoporosis. *American Family Physician*, 1996; 54: 2053-2060.
34. Giannini S, D'Angelo A, Sartori L et al. Continuous and cyclical clodronate therapies and bone density in postmenopausal bone loss. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88: 431-436.
35. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88: 437-441.
36. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flushes. *Fertility and Sterility*. 1996; 65: 1141-1144.
37. Penotti M, Farina M, Sironi L et al. Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88: 106-109.
38. Mikkola T, Ranta, Orpana A. Hormone replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Fertility and Sterility*, 1996; 66:389-393.
39. Rackley CE. Estrogen and coronary artery disease in postmenopausal women. *American Journal of Medicine*, 1995; 99: 117-118.
40. Volterrani M, Rosano G, Coats A et al. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *American Journal of Medicine*, 1995; 99: 119-122.