

IMS 2016: RECOMENDACIONES PARA LA SALUD DE MUJERES DE MEDIANA EDAD Y TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016): 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, DOI: [10.3109/13697137.2015.1129166](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166). <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>

INTRODUCCIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la salud de las mujeres de la mediana edad para lograr una mayor claridad en lo que respecta a terapia de reemplazo hormonal (TRH), no sólo en la mejoría sintomática, sino también en la prevención de enfermedades. El formato de las recomendaciones de 2016 cambió con respecto a las anteriores, cada sección contiene un breve resumen de los puntos clave y los grados de recomendación.

CAMBIOS CORPORALES DE LA MEDIANA EDAD

El aumento ponderal de 0,5 kg por año se asocia con la edad y factores ambientales, no con la menopausia en sí. La primera intervención para minimizar el aumento ponderal es la restricción calórica y la actividad física (por lo menos 150 minutos semanales de actividad moderada a intensa). Con respecto a la TRH hay estudios que demuestran que los estrógenos orales estarían relacionados con un pequeño pero significativo aumento de la masa grasa y un descenso en la masa magra, mientras que estos efectos no se observan en los estrógenos transdérmicos. Ninguna de las dos vías de administración afectan la grasa visceral.

STRAW+10

La correcta estadificación del envejecimiento reproductivo es importante desde el punto de vista clínico y terapéutico. Los criterios fueron definidos en un workshop de estadificación del envejecimiento reproductivo en 2011 (STRAW+10).

Los estadios se determinan de acuerdo al ciclo menstrual (criterio principal); al recuento folicular y laboratorio hormonal -FSH, HAM, inhibina B- (criterios de apoyo); y a la sintomatología de la paciente (síntomas vasomotores y urogenitales).

Se identifican tres grandes estadios: reproductivo, transición a la menopausia, postmenopausia; cada uno de ellos dividido en temprano, medio (sólo el reproductivo) y tardío. (Ver cuadro en artículo original).

Estos criterios no pueden aplicarse en mujeres con diagnóstico de ovario poliquístico, falla ovárica precoz, que se hayan realizado ablación endometrial, ooforectomía unilateral y/o histerectomía. En este grupo de mujeres hay que utilizar los criterios de apoyo para determinar el estadio.

FALLA OVÁRICA PRECOZ (FOP)

Se define como hipogonadismo primario en mujeres menores de 40 años, que previamente hayan tenido ciclos menstruales normales. Se caracteriza por síntomas climatéricos típicos, oligomenorrea, amenorrea y se confirma el diagnóstico con dos FSH >40 UI/l en dos oportunidades separadas por 4-6 semanas.

Debe ser correctamente tratado para prevenir un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, deterioro cognitivo, demencia y Parkinson.

Las mujeres con FOP deben recibir terapia de reemplazo hormonal, una vez descartadas las contraindicaciones. Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran: 17B estradiol 2 mg/día, EEC (estrógenos equinos conjugados) 1,25 mg/día, estradiol transdérmico 75-100 ug/día. EE (etinilestradiol) 10 microg/d; con el agregado de progesterona micronizada ya sea en forma cíclica o continua (esta última se prefiere si pasaron dos años del último período). Hay poca evidencia con respecto a los efectos sobre el impacto a nivel óseo y cardiovascular a largo plazo de los anticonceptivos orales combinados; sin embargo, serían de primera línea durante los primeros años luego del diagnóstico de FOP en mujeres que no desean embarazo. La TRH no tiene efecto anticonceptivo a menos que se lo combine con un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU). En las mujeres con baja libido, especialmente las ooforectomizadas, se podrían indicar geles o parches con testosterona. Es muy importante la consejería sobre la fertilidad, especialmente en las mujeres que deben recibir quimio o radioterapia, ya que sólo un 5-15% pueden lograr un embarazo espontáneo luego del diagnóstico. Dentro de las opciones se encuentran la criopreservación de óvulos o embriones, la ovodonación, y el trasplante de tejido ovárico.

UROGINECOLOGÍA

La evidencia demuestra que la TRH sistémica, ya sea combinada o estrógenos sólo, aumenta el riesgo de desarrollar incontinencia urinaria de esfuerzo y, en las mujeres que ya la padecían, empeora los síntomas al ser comparada con placebo. Existe escasa evidencia sugestiva que los estrógenos locales podrían mejorar los síntomas. En esta patología la primera línea de tratamiento son los ejercicios pélvicos, seguido de la terapia farmacológica y la quirúrgica. Respecto a las infecciones urinarias a repetición, la estrogenoterapia local demostró ser útil en la prevención de las mismas. Existe considerable evidencia a favor del uso de estrógenos locales en los casos de atrofia urogenital.

OSTEOPOROSIS Y POSTMENOPAUSIA

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución en la densidad mineral ósea y representa un riesgo potencial de fracturas con caídas de propia altura. Su diagnóstico se realiza con un T-score menor o igual a -2,5 en la densitometría ósea o la presencia de fractura por fragilidad.

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es prevenir las fracturas. El requerimiento dietético diario de calcio elemental y vitamina D es de 1000-1500 mg/día y 800-1000 UI/día respectivamente. La TRH disminuye la incidencia de todo tipo de fracturas, incluyendo las vertebrales y de cadera; es el único tratamiento disponible con eficacia comprobada en reducción de fracturas en pacientes con osteopenia. El inicio de esta terapia debe indicarse en mujeres menores de 60 años o durante los primeros 10 años de la misma. La tibolona puede ser una alternativa terapéutica. Debido a la asociación entre fracturas femorales atípicas y la supresión excesiva del recambio óseo, se recomienda suspender transitoriamente el tratamiento con bifosfonatos luego de un período de 3-5 años (3 años para el zolendrónico y 5 años el alendronato). Los SERMs (raloxifeno y bazedoxifeno) reducen la incidencia de fracturas vertebrales, pero no alivian los síntomas vasomotores. La PTH se indica en casos de osteoporosis severa o en pacientes que sufren fracturas estando bajo tratamiento y se puede utilizar por un máximo de 18 meses. Ranelato de estroncio puede utilizarse en pacientes con osteoporosis severa y bajo riesgo cardiovascular. Denosumab es otra alternativa terapéutica.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR y TVP

Es la principal causa de morbi-mortalidad en mujeres postmenopáusicas. La principal forma de prevenirlo es con una dieta saludable y actividad física regular. Es muy importante el momento del comienzo de la TRH para que sea efectiva y segura, debe indicarse dentro de los primeros 10 años de la menopausia y en menores de 60 años (ventana de oportunidad). Meta-análisis de ECCAs, incluyendo al estudio WHI, muestran que hay una reducción significativa de enfermedad coronaria y mortalidad en mujeres menores de 60 años tratadas con estrógenos. Los tres estudios prospectivos más recientes son: DOPS (concluye que la TRH disminuye la mortalidad y la incidencia de infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva), KEEPS (evalúa el grosor de la íntima de las arterias carótidas y el depósito de calcio coronario) y ELITE (confirma que la ventana de oportunidad es clave para el inicio del tratamiento).

Con respecto a la enfermedad tromboembólica (ETE), estudios demuestran que la estrogenoterapia sola o combinada administrada de forma sistémica aumenta el riesgo de trombosis, especialmente durante el primer año de uso; se encuentra contraindicada en pacientes con antecedentes de ETE. A pesar de que existen pocos estudios, los estrógenos transdérmicos no aumentarían el riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes con una alto índice de masa corporal, por lo tanto serían la primera elección en pacientes obesas con síntomas climatéricos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los olvidos, las dificultades en la concentración y otros síntomas cognitivos son frecuentes en las mujeres de mediana edad. Afortunadamente, estos cambios no son permanentes. Si el inicio del tratamiento con TRH es al comienzo o durante la mediana edad, se asocia con un menor riesgo de padecer Alzheimer o demencia; sin embargo, al comenzar el tratamiento luego de la mediana edad aumenta dicho riesgo. La TRH no debe utilizarse

para mejorar las funciones cognitivas. La evidencia demuestra que tanto el raloxifeno como las isoflavonas no poseen efectos sobre el sistema nervioso.

ONCOGINECOLOGÍA

CÁNCER DE MAMA: La relación entre TRH y cáncer de mama sigue siendo controversial. La TRH combinada aumenta la densidad mamaria, lo que dificulta el screening. Se demostró que el incremento del riesgo se debe principalmente al asociar progesterona sintética a la estrogenoterapia y está relacionado con la duración de dicho tratamiento. El estudio WHI y otros demostraron que existe un aumento del riesgo luego de por lo menos 5 años de TRH; sin embargo, al ajustar el riesgo relativo a los factores de riesgo, no se observa asociación significativa. La tibolona no aumenta la densidad mamaria, pero la evidencia demuestra que aumenta la incidencia de recurrencia en pacientes que padecieron cáncer de mama.

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL Y CÁNCER DE ENDOMETRIO: El riesgo asociado a la TRH sin oposición es dosis y duración dependiente. La estrogenoterapia sin oposición administrada durante 1 año aumentó un 20% la incidencia de hiperplasia endometrial. La evidencia demuestra que la asociación con un progestágeno, ya sea de forma cíclica o continua, disminuye la incidencia de cáncer de endometrio. Los estudios que compararon progestágenos sistémicos con el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU) demostraron que éste último era más efectivo para la protección endometrial. La evidencia es controversial con respecto al uso de tibolona. Con respecto a los SERMs, el tamoxifeno tiene una baja asociación con el cáncer de endometrio; por el contrario, los estudios demuestran que no hubo diferencia frente a placebo con el uso de raloxifeno y bazedoxifeno al usarse en dosis bajas.

CÁNCER DE OVARIO: La relación entre cáncer de ovario y TRH continúa siendo incierta.

CÁNCER CERVICAL: Debido a la fuerte asociación del cáncer de cérvix con el virus del HPV, el rol de los estrógenos es poco conocido. El estudio WHI demostró un aumento significativo de anomalías citológicas en mujeres bajo TRH, no obstante, la incidencia de neoplasia intracervical de alto grado y de cáncer no se modificó.

OTROS: La evidencia no es concluyente con respecto al uso de TRH y su asociación con cáncer de pulmón. Con respecto al cáncer colorrectal la mayoría de los estudios observacionales demuestran una disminución del riesgo en usuarias de TRH oral. El estudio WHI demostró un riesgo disminuido para enfermedad colorrectal local al usar terapia combinada, pero si la propagación había ocurrido, el estadio al momento del diagnóstico fue mayor.

TERAPIA ANDROGÉNICA

Fisiológicamente, los niveles de andrógenos tienen un pico en la tercera-cuarta década de vida, y luego decrece paulatinamente. Las causas secundarias de hipoandrogenismo serían

falla ovárica precoz, ooforectomía bilateral a cualquier edad, hipopituitarismo, insuficiencia adrenal y la supresión ovárica iatrogénica.

Dos grandes estudios demuestran la relación existente entre los niveles de testosterona y el deseo sexual en mujeres entre 19 y 65 años, por lo tanto, la principal indicación de terapia con testosterona (parches o geles) sería la disminución del deseo sexual (previamente denominado deseo sexual hipoactivo). No existe evidencia que los parches de testosterona tendrían efectos a nivel cardiovascular, metabólico y endometrial. Aunque no es una alternativa para el tratamiento de la osteoporosis, la evidencia demuestra que la testosterona tendría efectos beneficiosos a nivel óseo.

La terapia con testosterona debería considerarse como un ensayo clínico, suspendiéndolo si la mujer no presenta mejoría luego de 6 meses.

CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA

Hay que tener en cuenta la edad, el tiempo y la forma en que se diagnosticó la menopausia, los síntomas vasomotores, cambios en el humor, disminución del deseo sexual, dispareunia, antecedentes personales al evaluar la calidad de vida y bienestar sexual.

TERAPIAS ALTERNATIVAS: continúan siendo controversiales, ya sea como para el alivio sintomático como para la prevención de complicaciones futuras. La meditación, relajación, terapia cognitiva conductual serían prometedoras para el tratamiento de los sofocos, especialmente en mujeres con contraindicaciones al tratamiento hormonal. Hay que tener especial atención con los preparados magistrales ya que no han sido sometidos al proceso de control de calidad.

SÍNTOMAS VASOMOTORES: Existen terapias no hormonales o TRH. Estudios comparativos demostraron que la venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, citalopram y escitalopram presentan una eficacia similar. Por el contrario, la sertralina y la fluoxetina no se asocian con reducciones significativas. Tener en consideración que debido a la interacción medicamentosa, las pacientes en tratamiento con tamoxifeno no deben recibir sertralina, paroxetina o fluoxetina. El gabapentin sería una opción en pacientes que presentan sofocos nocturnos severos debido a su efecto sedativo.

SME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA: es la nueva definición propuesta por NAMS/ISSWSH para evitar estigmatizar con el término atrofia vaginal. El objetivo del tratamiento es restaurar la fisiología vulvovaginal y aliviar los síntomas. Todos los estrógenos locales son efectivos para paliar los síntomas. Los humectantes y lubricantes vaginales, así como actividad sexual regular serían de gran ayuda. El ospemifene, un SERM recientemente aprobado, está indicado en los casos de dispareunia moderada a severa asociada a atrofia vulvovaginal en pacientes que no toleran, o que no deseen recibir tratamiento con estrógenos locales o sistémicos.

CONCLUSIONES

Estas nuevas recomendaciones del IMS están orientadas a alentar el cuidado de la mujer a partir de la mediana edad. Debido al rápido crecimiento de la población de este grupo etáreo, es imperativo continuar con los estudios de investigación para optimizar la calidad de vida y el bienestar a largo plazo.

Resumen realizado por:

Malena Maria Cavanna Residente Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano

María Alejandra Belardo

Jefa de Sección de Ginecología Endocrinológica y Climaterio

Hospital Italiano de Buenos Aires