



CIMED

Centro de Información en Medicina

Complejo Nacional de Salud "Concepción Palacios" - MINSA

Módulo 1, Oficina 392. Managua, Nic. Telefax: 289 46 94 E-mail: cimed@minsa.gob.ni

Vol. 8 No. 2

Julio, 2004

USO ADECUADO DE LOS MEDICAMENTOS EN EL CLIMATERIO

Las investigaciones: The Women's Health Initiative (WHI-2002), Million Women Study Collaborators (MWSC-2003) y otros ensayos clínicos controlados han encontrado nueva evidencia sobre el riesgo de cáncer de mama, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos en mujeres posmenopáusicas asociados al uso de Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) por más de 1 año. Sobre la base de esta evidencia, varias organizaciones (sociedades médicas, agencias reguladoras de medicamentos, ministerios de salud), han modificado sus recomendaciones sobre el uso de la TRH.^{1,2}

El objetivo de este boletín es proporcionar información a médicos y usuarias de TRH; para que en conjunto evalúen los riesgos y beneficios de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) en mujeres posmenopáusicas que han prolongado su uso por más de un año.³

El climaterio: ¿Período fisiológico o pérdida del estado de salud?

El climaterio puede definirse como todos los eventos fisiológicos y patológicos asociados directamente a la función ovárica reducida, antes y después del último periodo menstrual. La mujer peri-menopáusica se define como una mujer con menopausia espontánea quien ha tenido menstruaciones irregulares en los últimos 12 meses. La mujer post-menopáusica se define como una mujer con menopausia quirúrgica o mujer con menopausia espontánea y amenorrea por más de 12 meses.⁴

Problema No 1

Una mujer de 49 años de edad en busca de consejo sobre como manejar el acaloramiento con enrojecimiento facial súbito, visita a su medico; ella ha estado presentando periodos

menstruales irregulares durante los últimos 6 meses y se han incrementado los episodios de sofocos, que la despiertan por lo menos una vez a la semana. Ella es una mujer saludable, determinado por el examen físico, exámenes de laboratorio y su historia clínica. Sus fuentes primarias de información sobre menopausia han sido los medios de comunicación y amistades.⁵

Formulación de preguntas basada en problemas

Pregunta Básica (PB): ¿Cuáles son los síntomas y signos más frecuentes del climaterio?

Los síntomas vasomotores son los síntomas clásicos en la fase peri-menopáusica y al inicio de la post-menopausia. El 75 % de las mujeres experimentan **sofocos y sudoración nocturna**, de las cuales el 30 a 50 % mejoran en los siguientes meses y los sofocos resuelven en la mayoría de las mujeres a los 3 a 5 años.^{4,6}

Atrofia vulvar y vaginal: los síntomas incluyen resequeidad vaginal, dispareunia, prurito e incomodidad.

Otros síntomas y signos: Cambios en los patrones menstruales, alteraciones del sueño, síntomas urinarios, cambios de humor, pérdida de libido y adelgazamiento de la piel, uñas quebradizas, pérdida del cabello, molestias y dolores generalizados.⁶

Pregunta Clínica Estructurada (PCE): ¿En una mujer peri-menopáusica, la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) oral controla los síntomas vasomotores?

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) oral es eficaz para controlar los sofocos y la sudoración. Existen varias alternativas terapéuticas: **Bajas dosis de estrógenos** (Ej. 0.3 mg estrógenos equinos conjugados para mujeres sin útero) o **estrógenos/progestina** (Ej. 0.3 mg estrógenos equinos conjugados /1.25 mg acetato de medroxiprogesterona para mujeres con útero), orales a corto plazo (3 a 6 meses).^{4,6}

Tibolona: Es un derivado de Noretinodrel que tiene propiedades estrogénicas y progestágenas. Tres estudios clínicos controlados han demostrado que tibolona mejora los síntomas vasomotores y la función sexual al compararlo con placebo. La dosis usual oral es de 2.5 mg/día en un régimen continuo, a corto plazo (3 a 6 meses).⁷

PCE: ¿En una mujer peri-menopáusica la TRH mejora los síntomas vulvares y vaginales?

Las preparaciones tópicas estrogénicas administradas vaginalmente (cremas, pesarios, tabletas y anillos vaginales de estradiol), son tan efectivas como la terapia oral para aliviar los síntomas relacionados a atrofia vaginal. Las mujeres parecen preferir la forma de presentación en anillos vaginales de liberación de estradiol por su uso fácil, comodidad del producto y satisfacción.⁸

Tibolona: Dos ECC demostraron que tibolona mejora la función sexual comparado con estrógenos + progestágenos.⁷

“Los estrógenos (con o sin progestágenos) o tibolona mejoran los síntomas vasomotores y urogenitales”

PCE: ¿En una mujer peri-menopáusica la ingesta de suplementos dietéticos conteniendo isoflavones controla los sofocos y sudoraciones?

Soya: Un número considerable de estudios sugieren que la soya puede jugar un papel importante en el tratamiento de los sofocos, pero la información de estos estudios clínicos es confusa por las variaciones en las preparaciones, la duración de la terapia, medición de los resultados y muestras pequeñas. Todos los estudios confirman la presencia de efecto placebo en el tratamiento de los sofocos.⁹

Trébol rojo: No existen estudios clínicos controlados que soporten su efectividad en el tratamiento sintomático de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.⁹

Otros agentes, tales como **hierbas chinas, vitamina E, acupuntura, etc.**, no han demostrado beneficio en el tratamiento de los sofocos.¹⁰

Problema No 2

Una mujer de 61 años de edad ha estado tomando estrógenos combinados de forma continua durante 5 años. Inicialmente el uso de estrógenos fue indicado para el control de los sofocos, pero ella ha continuado su uso por la creencia del beneficio potencial en la prevención de eventos cardiovasculares y osteoporosis. Actualmente ella desea discontinuar la terapia debido a información reciente sobre los riesgos del uso prolongado de la TRH, pero cree que al suspender las hormonas pueden reaparecer los síntomas vasomotores.⁵

Formulación de preguntas basadas en problemas

PCE: ¿Cuál es la alternativa terapéutica para controlar los sofocos persistentes en mujeres post-menopáusicas luego de suspender la TRH?

Antidepresivos: Un estudio clínico controlado valoró el uso de paroxetina (inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina), de liberación controlada en el manejo de los síntomas vasomotores en mujeres sin historia de cáncer de mama. Sin embargo, este estudio no permite determinar la duración del beneficio de paroxetina, la dosis óptima para el tratamiento de los sofocos y si las dosis pueden ser menores a las recomendadas en la depresión.¹¹

Clonidina (transdérmica): Un pequeño ensayo clínico controlado demostró que clonidina transdérmica reduce el número y la intensidad de los sofocos después de 8 semanas comparado con placebo. Sin embargo, los parches transdérmicos de clonidina no están disponibles ampliamente. Los resultados no pueden ser generalizados, ni extrapolarlos a clonidina oral.⁷

Testosterona: Dos estudios clínicos controlados compararon la combinación de testosterona/estrógenos versus estrógenos solos. Estos estudios pequeños proporcionaron evidencia inconsistente acerca de los efectos de testosterona + estrógenos sobre los síntomas vasomotores o la función sexual comparado con estrógenos solo.⁷

“Existe incertidumbre sobre el manejo a largo plazo de los síntomas vasomotores persistentes”

PB: ¿Cuáles son las implicaciones de la menopausia para la salud de la mujer a largo plazo?

El riesgo de **osteoporosis, atrofia urogenital, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular**, aumentan después de la menopausia, pero no necesariamente son causados por el descenso de los niveles hormonales (estrógenos). Es incierto que la **demencia** está directamente asociada con una caída en los niveles de estrógenos.¹²

PCE: ¿Qué intervenciones pueden reducir el riesgo de fracturas por osteoporosis en mujeres post-menopáusicas?

En Nicaragua, en el año 2003, hubo 351 fracturas de caderas en mujeres mayores de 50 años; para una incidencia de 12 por 10,000 mujeres.¹³

Los ejercicios de resistencia, aeróbicos y control del peso corporal son efectivos para aumentar la Densidad Mineral Ósea (DMO), en la columna vertebral en mujeres posmenopáusicas. Las caminatas son efectivas para aumentar la DMO en la cadera.¹⁴

La suplementación con calcio (1,000 mg diario) tiene un efecto pequeño en la DMO, demostrando una tendencia hacia la reducción de fracturas vertebrales, no así en fracturas no vertebrales.¹⁵

Los bifosfonatos (alendronato y risedronato) disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales cuando se compararon con placebo.⁴ El etidronato aumenta la DMO en la columna lumbar y cuello femoral, siendo consistente con la disminución en el riesgo de fracturas vertebrales, pero sin efectos en fracturas no vertebrales.¹⁶

El balance riesgo / beneficio de la Terapia de Reemplazo Hormonal, se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.⁷

“Los bifosfonatos son los agentes de primera línea para reducir el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas”

PCE: ¿Cuál es la eficacia de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), en la prevención de enfermedad cardiovascular?

✓ **Enfermedad cardíaca coronaria**

En el Estudio Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI), el subestudio de estrógenos conjugados / acetato de medroxiprogesterona (EC/AMP), observó un aumento en los eventos de enfermedad cardíaca coronaria (infarto del miocardio no fatal y muertes por enfermedad cardíaca coronaria), en mujeres que recibieron EC/AMP al compararlas con mujeres que recibieron placebo (37 vs 30 por 10,000 personas año). El incremento en el riesgo fue observado en el primer año y persistió en el seguimiento del estudio.¹⁷

Por cada 10,000 mujeres por año tomando estrógenos + progestágenos habrá 7 casos adicionales de infarto

“La TRH no previene eventos cardíacos coronarios (infarto al miocardio)”

✓ **Accidente cerebrovascular**

En el Estudio Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI), el subestudio de estrógenos conjugados / acetato de medroxiprogesterona (EC/AMP), observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que recibieron EC/AMP al compararlas con mujeres que recibieron placebo (29 vs 21 por 10,000 personas año). El incremento en el riesgo fue observado después del primer año y persistió en el seguimiento del estudio.¹⁷

En el Estudio WHI, el subestudio que evaluó los efectos de estrógenos equinos conjugados en mujeres posmenopáusicas con histerectomía durante un periodo de 6.8 años, demostró que los estrógenos solos no reducen, ni aumentan el riesgo de cáncer de mama, ni de enfermedad coronaria. Pero, demostró un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular al compararlas con mujeres que recibieron placebo (44 vs 32 por 10,000 personas año).¹⁸

Por cada 10,000 mujeres por año tomando estrógenos + progestágenos habrá 8 casos adicionales de accidente cerebrovascular. Por otro parte, por cada 10,000 mujeres por año tomando solo estrógenos, habrá 12 casos adicionales de accidente cerebrovascular

✓ **Tromboembolismo venoso**

En el Estudio Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI), el subestudio de estrógenos conjugados / acetato de medroxiprogesterona (EC/AMP), observó un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en mujeres que recibieron EC/AMP, al compararlas con mujeres que recibieron placebo (34 vs 16 por 10,000 personas año). El incremento en el riesgo fue observado después del primer año y persistió en el seguimiento del estudio.¹⁷

En el Estudio WHI, el subestudio que evaluó los efectos de estrógenos equinos conjugados en mujeres posmenopáusicas con histerectomía durante un periodo de 6.8 años, demostró un aumento en el riesgo de trombosis venosa profunda al compararlas con las que recibieron placebo (21 vs 15 por 10,000 personas año).¹⁸

Por cada 10,000 mujeres por año tomando estrógenos + progestágenos habrá 18 casos adicionales de tromboembolismo venoso. Por otro lado, por cada 10,000 mujeres por año tomando solo estrógenos, habrá 6 casos adicionales de trombosis venosa.

“La TRH aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular”

¿Cuál es la influencia de la TRH en el desarrollo de cáncer?

✓ **Neoplasias Malignas**

Cáncer de Endometrio: El uso de dosis moderada a altas de estrógenos exógenos en mujeres con útero intacto está asociado con un aumento en las tasas de hiperplasia de endometrio, sangrado irregular y por consiguiente abandono de la terapia. El riesgo de hiperplasia endometrial en usuarias de estrógenos exógenos se incrementa 5.4 veces más a los 6 meses y 16 veces más a los 36 meses de tratamiento con dosis moderadas de estrógenos. El mayor riesgo parece asociarse con el uso prolongado, con un aumento en el riesgo de 15 a 24 veces en 5 a 10 años o más y se ha demostrado que el riesgo persiste al menos por 8 a 15 años después de discontinuada la terapia.¹⁹

Cáncer de Mama: En el subestudio de estrógenos conjugados / acetato de medroxiprogesterona (EC/AMP) del WHI, el riesgo absoluto global de cáncer invasivo de mama fue de 37 vs. 29 casos por 10,000 mujeres – años para EC/AMP al compararlas con placebo. Debido a un aumento temprano en los casos de cáncer de mama, el estudio fue suspendido a los 5.2 años (previsto para 8.5 años).¹⁷

El Estudio del Millón de Mujeres (MWS), con un diseño prospectivo observacional, enfatizó aún más el riesgo de la TRH, indicando un alto riesgo de cáncer de mama con estrógenos + progestágenos que con estrógenos solos. El riesgo absoluto de cáncer invasivo de mama fue de 27 vs. 15 casos por 10,000 mujeres – años para estrógenos + progestágenos al compararlas con placebo. El riesgo absoluto de cáncer invasivo de mama fue de 17 vs. 14 casos por 10,000 mujeres – años para estrógenos solos al compararlas con placebo.²⁰

Por cada 10,000 mujeres por año tomando estrógenos + progestágenos habrá entre 8 a 12 casos adicionales de cáncer de mama (WHI/MWS). Por otro lado, por cada 10,000 mujeres por año tomando solo estrógenos habrá 3 casos adicionales de cáncer de mama (MWS)

“La TRH aumenta el riesgo de cáncer de mama y cáncer endometrial”

¿Cuál es la eficacia de la TRH en la prevención de demencia?

✓ Demencia

En el subestudio de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona (EC/AMP) del WHI, el riesgo absoluto de probable demencia por EC/AMP al compararlas con placebo fue de 45 vs. 22 casos por 10,000 mujeres mayores de 70 años – años. No se conoce si estos hallazgos aplican a mujeres jóvenes posmenopáusicas.²¹

Por cada 10,000 mujeres por año tomando estrógenos + progestágenos habrá 23 casos adicionales de demencia.

RECOMENDACIONES

- 1. La terapia de reemplazo hormonal sólo debe usarse a corto plazo en los sofocos y sudoración de moderados a severos. (Nivel de evidencia 1 a)**
- 2. Para los síntomas asociados a atrofia vaginal y vulvar se recomiendan los productos hormonales tópicos. (Nivel de evidencia 1 a)**
- 3. Los bifosfonatos son la terapia de primera línea en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas. (Nivel de evidencia 1 a)**

Referencias Bibliográficas

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). EMA Public Statement On Recent Publications Regarding Hormone Replacement Therapy. London, 12/3/2003.
2. Food and Drug Administration (FDA). FDA Talk Paper: FDA Plans to Evaluate Results Women’s Health Initiative Study for Estrogen-Alone Therapy. March 2, 2004.
3. Roumie CL, Grogan EL, Falbe WF, et al. A Three – Part Intervention To Change The Use of Hormone Replacement Therapy in Response To New Evidence. Ann Intern Med. 2004; 141:118 – 125.

4. MacLennan A, Lester S, Moore V. Terapia de reemplazo estrogénico por vía oral versus placebo para el tratamiento de los sofocos (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update software
5. Nelson HD. Postmenopausal Estrogen for Treatment of Hot Flashes. Clinical Applications. JAMA. 2004; 291: 1621 – 1625.
6. PRODIGY Guidance–Menopause. Revised in February 2004
7. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. Clin Evid 2004;11:2459-2473
8. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Review. 1, 2004.
9. Barnes J, Anderson L, Phillipson JD. Herbal Medicine 2002 electronic version of Herbal Medicines, 2nd edition Pharmaceutical Press 2002.
10. Nelson HD. Postmenopausal Estrogen for Treatment of Hot Flashes. JAMA 2004; 291:1621-1625
11. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, et al. Paroxetine Controlled Release in the Treatment of Menopausal Hot Flashes. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 289:2827-2834
12. Bruyere O, Edwards J, Reginster JY. Fracture prevention in postmenopausal women. Clin Evid 2004;11:1450-1467
13. Dirección General de Sistemas de Información. Diagnóstico principal de Egreso Hospitalario. Reporte anual 2003.
14. Bonaluti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
15. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Calcium Supplementation on Bone Loss in postmenopausal women. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
16. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
17. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators (WHII) Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA. 2002; 288:321-333
18. The Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy. The Woman’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA, 2004; 291: 1701 – 1712
19. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, et al. Hormone Replacement Therapy in postmenopausal women. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update software.
20. Million Women Study Collaborators (MWSC) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419-427
21. WHIMS Investigators. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women. The Women’s Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003;289:2663-2672

COMITE EDITORIAL

EDICIÓN y REDACCIÓN: Dr. Ever A. Dávila J. Director del CIMED. Dra. Ana Paola Rodríguez Muñoz. Responsable del Servicio de Consultas Terapéuticas del CIMED.

REVISORES: Dr. Sergio Palacio M. Director Recursos Para la Salud – MINSa. Dr. Benito Marchand, Dr. Carlos Fuentes, Dr. Carlos Berrios AIS – Nicaragua. Dr. Jesus Blandón O. Comisión de Medicamentos – MINSa.

COLABORADORES: Dra. Katleen Reyes, Resp. Estadística MINSa. Lic. Mireya Solórzano, Asistente Redacción CIMED.