

# PORTADA INTERNA



## JUNTA DIRECTIVA

Dr. Gerardo Broutín Gutiérrez	Presidente
Dra. Sonia Cerdas Pérez	Secretaria
Dr. Carlos Luis Zúñiga Brenes	Tesorero
Dra. Ana Lía Villalobos Vargas	Vocal 1
Dr. Carlos Escalante Gómez	Vocal 2
Dra. Adriana Guerrero Arias	Vocal 3
Dr. Arturo Esquivel Grillo	Fiscal

### Expresidentes:

Dr. Alberto Calderón Zúñiga  
Dr. Luis Alberto Escalante Cabezas

### Colaboradores:

Dr. Arturo Esquivel Pla  
Dr. Francisco Rodríguez Varela

# INDICE

<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>3</b>
<b>1.- FUNDAMENTOS O ANTECEDENTES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL</b> .....	<b>4</b>
1.A ¿QUE ES LA TRANSICION MENOPAUSICA?.....	4
1.B ¿QUE ES LA MENOPAUSIA ? .....	4
1.C ¿QUE ES LA POST-MENOPAUSIA ? .....	5
1.D ¿QUE ES LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)?.....	5
1.E ¿CUALES SON LAS HORMONAS UTILIZADAS EN TRH?.....	5
1.F ¿CUALES SON LAS FUNCIONES DE LOS ESTROGENOS ANTES DE LA MENOPAUSIA? .....	6
1.G ¿CUALES SON LAS FUNCIONES DE LA PROGESTERONA ANTES DE LA MENOPAUSIA?.....	7
1.H ¿CUALES SON LAS FUNCIONES DE LOS ANDROGENOS ANTES DE LA MENOPAUSIA? .....	7
1.I ¿POR QUE CAE LA PRODUCCION HORMONAL DE LOS OVARIOS EN LA MENOPAUSIA? .....	7
1.J ¿CUALES SON LOS EFECTOS DE LA AUSENCIA DE ESTROGENOS EN EL ORGANISMO FEMENINO? .....	7
1.K ¿CUALES SON Y CUANDO APARECEN ESTOS SINTOMAS Y PATOLOGIAS?.....	8
1. L ¿COMO SE DIAGNOSTICA LA MENOPAUSIA?.....	8
1.M ¿PARA QUE USAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)?.....	8
1.N ¿QUIENES DEBEN DE USAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?.....	8
1.O ¿CUALES SON LAS CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL? .....	9
1. P ¿CUANDO DEBE INICIARSE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?.....	9
1.Q ¿CUAL DEBE SER LA DURACION DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?.....	9
1.R ¿CUALES SON LOS ESTROGENOS ACTUALMENTE RECOMENDADOS PARA LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL? .....	10
1.S ¿CUALES SON LAS VIAS DE ADMINISTRACION DE LOS ESTROGENOS EN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?.....	10
1.T ¿CUALES SON LAS DOSIS RECOMENDADAS DE ESTROGENOS EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?.....	11
1.U ¿CUALES SON LOS PROGESTAGENOS ACTUALMENTE RECOMENDADOS EN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL? .....	11
1.V ¿CUALES SON LAS VIAS DE ADMINISTRACION DE LOS PROGESTAGENOS EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?.....	12
<b>2.- TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y SUS EFECTOS EN LOS DIFERENTES CUADROS CLINICOS DEL SINDROME MENOPAUSICO</b> .....	<b>14</b>
2.A EFECTOS DE LA TRH SOBRE SINTOMATOLOGIA TEMPRANA.....	14
2.A.1 SINDROME VASOMOTOR.....	14
2.B.2 SINTOMAS PSICOLOGICOS.....	14
2.B EFECTOS DE LA TRH SOBRE LA SINTOMATOLOGIA INTERMEDIA .....	14
2.B.1 DISFUNCION SEXUAL.....	14
2.B.2 SINTOMAS UROGENITALES.....	14
2.B.3 PIEL Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO.....	15
2.C EFECTOS DE LA TRH SOBRE LA SINTOMATOLOGIA Y PATOLOGIA TARDIA .....	15
3.C.1 TRH Y SISTEMA CARDIOVASCULAR .....	15
3.C.2 TRH Y SISTEMA OSEO.....	16
3.C.3 TRH Y SISTEMA COGNITIVO.....	16
3.C.4 TRH Y DIABETES.....	16
3.C.5 TRH Y SISTEMA CEREBROVASCULAR.....	16
3.C.6 TRH Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV).....	16

# INDICE

2.D. EFECTOS DE LA TRH EN OTRAS PATOLOGIAS.....	17
2.D.1 TRH E INSUFICIENCIA OVARICA PREMATURA.....	17
2.D.2 TRH Y CANCER DE MAMA.....	17
2.D.3 TRH Y CANCER OVARICO.....	17
2.D.4 TRH Y CANCER ENDOMETRIAL.....	17
2.D.5 TRH Y CANCER COLO-RECTAL.....	18
2.E. USO DE TRH EN ESTADIOS POST- CANCER.....	18
2.E.1 POST- CANCER ENDOMETRIAL.....	18
2.E.2 POST- CANCER OVARICO.....	18
2.E.3 POST- CANCER MAMA.....	18
2.E.4 POST- CANCER CERVICAL.....	18
2.E.5 POST- CANCER VULVOVAGINAL.....	18
2.E.6 Cuadro No1. ¿CUALES SON ENTONCES LOS BENEFICIOS DE LA TRH?.....	19
<b>3. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA.....</b>	<b>20</b>
3.A DEFINICION.....	20
3.B Cuadro N°2. ¿CUALES PACIENTES DEBEN SER TAMIZADAS PARA OSTEOPOROSIS?.....	20
3.C ¿COMO HACEMOS DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS?.....	21
3.D Cuadro N°3. ¿COMO DEBEMOS EVALUAR A UNA PACIENTE CON OSTEOPOROSIS?.....	21
3.E Cuadro N°4. CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIA.....	22
3.F ¿CUALES PACIENTES REQUIEREN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO?.....	23
3.G Cuadro N°5. ¿CUALES MEDICAMENTOS PODEMOS UTILIZAR EN EL TRATAMIENTO DE LA OPM?.....	23
3.H. Cuadro N°6. EFECTO ANTIFRACTURA DE LAS DIFERENTES ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS PARA EL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA, ASOCIADAS AL USO DE CALCIO Y VITAMINA D Y SEGUN LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS CLINICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS.....	24
3.H.1. USO DE BIFOSFONATOS, DENOSUMAB Y RANELATO DE ESTRONCIO.....	25
3.H.2. USO DE RALOXIFENO.....	25
3.H.3. USO DE TERIPARATIDE.....	25
3.I ¿COMO DEBEMOS MONITOREAR EL TRATAMIENTO?.....	26
3.J ¿CUANTO TIEMPO DEBEMOS TRATAR A LAS PACIENTES CON OPM?.....	26
3.K Cuadro N°7. ¿CUALES SON LAS RECOMENDACIONES GENERALES Y LOS TRATAMIENTOS NO FARMACOLOGICOS INDICADOS EN EL MANEJO DE LA OPM?.....	26
Cuadro N°8. ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE CAÍDAS.....	28
3.L ¿CUANDO SE DEBE REFERIR EL PACIENTE AL ESPECIALISTA?.....	28
<b>4. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>29</b>



## INTRODUCCION

El concepto actual de Salud Integral de la Mujer, y en especial de la Mujer Menopáusica, requiere que los grupos científicos relacionados con este tema, elaboren programas con dicho enfoque integral y que los mismos sean puestos en práctica a nivel público y privado.

En atención a lo anterior, la Asociación Costarricense de Climaterio, Menopausia y Osteoporosis (ACCMYO) ha elaborado estas Guías de Manejo de la Mujer en Transición Menopáusica, Menopausia y Post-menopausia, para ponerlas a disposición de todos los interesados en el bienestar de nuestras mujeres.

El uso de la Terapia de Reemplazo Hormonal es sólo una parte del cuidado integral de la población femenina en esta etapa de la vida. Existen principios básicos para una mayor longevidad y calidad de vida.

La meta básica en Medicina es la PREVENCIÓN.

El uso de la Terapia de Reemplazo Hormonal, debe ser parte de una estrategia médica global que incluye modificaciones de los estilos de vida y otras medidas preventivas, practicadas desde edades tempranas, tales como ejercicio, dieta, no fumar, no drogas, no ingesta abusiva de alcohol, etc.

La Asociación Costarricense de Climaterio, Menopausia y Osteoporosis, ha considerado conveniente presentar estas Guías de Manejo de la Mujer en Transición Menopausica, Menopausia y Post-menopausia, separándolas en los cuatro siguientes segmentos para su mejor utilización:

- 1.- FUNDAMENTOS O ANTECEDENTES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH).
- 2.- TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y SUS EFECTOS EN LOS DIFERENTES CUADROS CLINICOS DEL SINDROME MENOPAUSICO.
- 3.- DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA.
- 4.- BIBLIOGRAFIA.



## 1.- FUNDAMENTOS O ANTECEDENTES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

### 1.A ¿QUE ES LA TRANSICION MENOPAUSICA?

Es el período en la vida reproductiva de la mujer que precede al período menstrual final. Su duración varía de dos a ocho años, con un promedio de cinco a seis años. Suele comenzar a los 45 años de edad.

Tiene dos etapas: temprana y tardía. Cada una dura cerca de tres años.

- **En la ETAPA TEMPRANA**, los ciclos menstruales pueden durar más de siete días de lo usual para cada mujer, debido a disminución de los folículos ováricos. Los niveles de Hormona Folículo Estimulante (FSH) aumentan a más de 10 mUI/ml. Esto estimula a los folículos ováricos sobrevivientes a producir estradiol por lo que no hay disminución del mismo. También se aumentan otras hormonas específicas como son la Hormona Antimulleriana y la Inhibina B.

- **En la ETAPA TARDIA** hay ciclos con más de 60 días sin menstruación. Se inician los síntomas vasomotores y aumentan los niveles de FSH a más de 20 mUI/ml, por mayor disminución de folículos.

### 1.B ¿QUE ES LA MENOPAUSIA?

Es un diagnóstico retrospectivo después de doce meses de amenorrea. Ocurre entre los 44 a 56 años de edad en 95% de las mujeres. Edad promedio 49 a 52 años. La FSH aumenta progresivamente y llega a valores mayores a 40 mUI/ml debido a la retroalimentación negativa ejercida por la Inhibina B. Esto por cuanto los estrógenos, si bien disminuyen conforme se agotan los folículos ováricos, pueden luego aumentar, pero provenientes de otras fuentes, por conversión periférica de precursores suprarrenales o del estroma ovárico (androstenediona y testosterona) a estrógenos activos. De manera que la medición de FSH es más confiable para el diagnóstico de la menopausia que la medición de estradiol.

#### Niveles de Estradiol (E2)

Pre-Menopausia: 40 - 400 pg/ml.

Post-Menopausia: 10 - 20 pg/ml.

También existen causas no fisiológicas de menopausia tales como la extirpación quirúrgica de los ovarios, la quimioterapia, la radioterapia y la falla ovárica prematura.

### 1.C ¿QUE ES LA POST-MENOPAUSIA?

Es la etapa de la vida que ocurre luego de la menopausia, independientemente de si ésta fue espontánea o inducida. Comprende dos estadios: la post-menopausia temprana y la post-menopausia tardía.

#### **POST-MENOPAUSIA TEMPRANA**

Abarca los cuatro años siguientes a la menopausia. Ocurre una disminución acentuada de la función ovárica hormonal. Hay pérdida ósea acelerada. También pueden persistir los síntomas menopáusicos.

#### **POST-MENOPAUSIA TARDIA**

Se inicia al concluir los cuatro años de la anterior. Llega hasta el final de la vida. Hay un aumento de 10 a 20 veces de FSH y de 3 veces de Hormona Luteinizante (LH) que adquieren el máximo nivel después de tres años de la menopausia. Luego ocurre una disminución gradual pero leve. No hay folículos ováricos remanentes.

### 1.D ¿QUE ES LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)?

Es la administración de las hormonas ováricas agotadas por la pérdida de los folículos, aplicada a la mujer en transición menopáusica, en menopausia o post-menopausia, para controlar los síntomas o prevenir las enfermedades causadas por la deficiencia hormonal, en especial la estrogénica.

### 1.E ¿CUALES SON LAS HORMONAS UTILIZADAS EN TRH?

#### **- ESTROGENOS**

Por sus múltiples efectos favorables en la mujer, es el medicamento fundamental.

#### **- PROGESTERONA**

Se agrega para prevenir el crecimiento excesivo del endometrio que produciría el estrógeno solo. En consecuencia, la progesterona no se usa en mujeres histerectomizadas.

#### **- ANDROGENOS**

Se agregan en casos severos de pérdida de la libido o disturbios emocionales.

## 1.F ¿CUALES SON LAS FUNCIONES DE LOS ESTROGENOS ANTES DE LA MENOPAUSIA?

### PRINCIPALES FUNCIONES DE LOS ESTROGENOS SON:

#### **-CARACTERISTICAS SEXUALES FEMENINAS:**

son los determinantes de las mismas.

#### **-EMBARAZO:**

producen el extraordinario crecimiento de todos los órganos reproductivos maternos.

#### **-HUESO:**

disminuyen reabsorción ósea.

#### **-CARDIOVASCULAR-RENAL:**

actividad anti-oxidante. Aumentan vasodilatación. Mejoran función endotelial, retiene agua y sodio al favorecer secreción de aldosterona. Disminuyen colesterol total y LDL; elevan HDL; producen leve incremento de triglicéridos. Disminuyen hipertensión.

#### **-COAGULACION:**

aumentan niveles circulantes de factores II, VII, IX y X (pro-coagulantes). Disminuyen niveles de antitrombina III, proteína C y proteína S (anticoagulantes). Aumentan síntesis de vitamina K e incrementan la fibrinólisis.

#### **-GLANDULA MAMARIA:**

estimulan el desarrollo de los conductos mamarios.

#### **-METABOLISMO:**

anabolismo proteico. Síntesis de proteínas plasmáticas que fijan colesterol, estrógeno y testosterona. Disminuye resistencia a la insulina.

#### **- PIEL Y TEJIDO SUBCUTANEO:**

formación del tejido colágeno.

#### **-TRACTO UROGENITAL:**

mantiene la lubricación e hidratación de las mucosas. Participan en la regulación del ciclo menstrual. Previenen la cistitis.

Además de cerca de 300 diferentes funciones somáticas y metabólicas en el resto del organismo femenino, que por ello se considera estrógeno-dependiente.





### 1.G ¿CUALES SON LAS FUNCIONES DE LA PROGESTERONA ANTES DE LA MENOPAUSIA?

- ✓ Deciducción del endometrio durante el ciclo menstrual.
- ✓ Protege al endometrio uterino del riesgo de hiperplasia.
- ✓ Participa en el desarrollo de los alveolos mamarios.
- ✓ Evita que el embarazo se interrumpa prematuramente al prevenir contracciones uterinas.
- ✓ Tiene algunas otras acciones metabólicas.

### 1.H ¿CUALES SON LAS FUNCIONES DE LOS ANDROGENOS ANTES DE LA MENOPAUSIA?

- ✓ Son precursores de los estrógenos en los folículos ováricos. También en glándulas suprarrenales y estroma ovárico.
- ✓ Son determinantes de la libido tanto masculina como femenina.
- ✓ Coadyuvan a la estabilidad emocional femenina.

### 1.i ¿POR QUE CAE LA PRODUCCION HORMONAL DE LOS OVARIOS EN LA MENOPAUSIA?

Por la desaparición de los folículos ováricos con el cese de la Función Reproductiva.

### 1.J ¿CUALES SON LOS EFECTOS DE LA AUSENCIA DE ESTROGENOS EN EL ORGANISMO FEMENINO?

- La ausencia de estrógenos causa un progresivo desarrollo de procesos patológicos, de diferente severidad y diferente tiempo de aparición.
- Esta situación produce un marcado deterioro de la salud femenina con notable disminución de la cantidad y calidad de vida.
- Ocurre entonces la aparición del SINDROME MENOPAUSICO que incluye los siguientes síntomas y patologías:

-TEMPRANOS  
-INTERMEDIOS  
-TARDIOS



## 1.K ¿CUALES SON Y CUANDO APARECEN ESTOS SINTOMAS Y PATOLOGIAS?

TEMPRANOS	INTERMEDIOS	TARDÍOS
+ <b>Vasomotores</b> Bochornos Sudoración Insomnio	+ <b>Urogenitales</b> Disfunción sexual Dispareunia Atrofia urogenital	+ <b>Sistema cardiovascular</b> + <b>Sistema cerebro vascular</b> + <b>Tromboembolismo venoso</b> + <b>Sistema óseo</b>
+ <b>Psicológicos</b> Carácter Depresión	Síntomas urinarios + <b>Atrofia de piel y mucosas</b> + <b>Sistema músculo-esquelético</b>	Osteoporosis Osteopenia Fracturas + <b>Sistema cognitivo</b>

Los síntomas tempranos pueden aparecer antes o poco después de la última menstruación. Los intermedios ocurren después de varias semanas o meses. Y las patologías tardías, más graves, se presentan años después de la menopausia.

### 1.L ¿COMO SE DIAGNOSTICA LA MENOPAUSIA?

Por amenorrea de doce meses sin patología asociada con o sin la aparición de los síntomas tempranos. Se puede confirmar por la elevación de la hormona FSH a más de 40 mUI/ml y/o la ausencia folicular ovárica por ultrasonido.

### 1.M ¿PARA QUE USAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)?

- Para control de los síntomas tempranos e intermedios, que es el **tratamiento sintomático**.
- Para **tratamiento preventivo** de los síntomas tardíos, que corresponden a las patologías más graves.

### 1.N ¿QUIENES DEBEN DE USAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

- Pacientes en transición menopáusica, con irregularidad menstrual, pero que además presentan síntomas, y sin contraindicaciones.
- Pacientes en franca menopausia, con o sin síntomas, y sin contraindicaciones.

## 1.0 ¿CUALES SON LAS CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

-Inicio de la terapia fuera de la ventana de oportunidad.

-Patología personal de:

- Cáncer mamario
- Cáncer endometrial
- Desórdenes tromboembólicos
- Enfermedad coronaria
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad hepatobiliar severa activa
- Sangrado genital de causa desconocida
- Hipertrigliceridemia mayor a 350 mg/dl

## 1.P ¿CUANDO DEBE INICIARSE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

-Para que sea realmente preventiva y beneficiosa debe iniciarse en la transición menopáusica o cuando cesen las menstruaciones.

-El inicio temprano es fundamental y exigido, pues los estudios más recientes comprueban los beneficios de la “VENTANA DE OPORTUNIDAD”; o sea, el inicio del tratamiento hormonal muy cerca de la menopausia. La “VENTANA DE OPORTUNIDAD” se define como los primeros diez años posteriores a la menopausia y/o tener menos de 60 años de edad para el INICIO de la TRH.

**No debe iniciarse después de 10 años de menopausia ni con más de 60 años de edad**

## 1.Q ¿CUAL DEBE SER LA DURACION DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

- Recordar que la terapia de reemplazo hormonal no es sólo para el control de los síntomas tempranos e intermedios de la menopausia, sino también para la prevención, a largo plazo, de enfermedades de aparición tardía y grave.

- Este tratamiento preventivo pierde su efecto al suspenderlo.

Por eso, la duración del tratamiento debe prolongarse al máximo tiempo posible, mientras no haya contraindicaciones, y con estricta vigilancia médica periódica.

- Al entregar la prescripción hormonal, en cada consulta, se le informa a la usuaria que está autorizada para usarla hasta la próxima cita, y así en cada una de ellas.

### 1.R ¿CUALES SON LOS ESTROGENOS ACTUALMENTE RECOMENDADOS PARA LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

-Los **naturales** principalmente son: 17-B Estradiol, Estrógenos Equinos Conjugados (EEC) y Estriol.

-Los **sintéticos** principalmente, derivados del Estradiol, son: Etinil-Estradiol y Mestranol

Los dos principales estrógenos usados en la TRH son el 17-B Estradiol y los Estrógenos Equinos Conjugados.

#### 17-B ESTRADIOL

Es el más importante de los estrógenos de origen humano. Natural y potente. La forma microcristalina tiene mayor absorción y se usa por vía oral, con menos irritación gástrica. Tiene también mayor biodisponibilidad y mejor tolerancia. La vía transdérmica, por ejemplo en gel, evita el primer paso hepático aumentando el perfil de seguridad, logrando niveles plasmáticos más estables y eficacia terapéutica.

#### LOS ESTROGENOS EQUINOS CONJUGADOS

Se obtienen de orina de yegua preñada. Tienen 10 compuestos bioactivos, de los cuales cuatro son de alta potencia estrogénica.

La mayoría de ellos no se encuentran en humanos. En total tienen cerca de 200 componentes: algunos con acción estrogénica; otros con acción progestacional o androgénica y el resto de acción indeterminada.

Han sido usados por más de medio siglo en terapia de reemplazo hormonal con efectos benéficos.

#### EL ETINIL -ESTRADIOL

Es un derivado sintético del 17-B Estradiol, de muy amplia utilización en TRH, por su fácil absorción por la vía oral, su tolerancia y su solubilidad.

### 1.S ¿CUALES SON LAS VIAS DE ADMINISTRACION DE LOS ESTROGENOS EN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

#### -VIA ORAL

Es la clásica. Tiene que atravesar toda la vía digestiva desde la boca hasta el hígado, antes de llegar a la sangre. Ese llamado primer paso hepático es el que, en personas muy sensibles, puede originar efectos no deseables, en cuyo caso se puede optar por la vía transdérmica.



## -VIA TRANSDERMICA

**GEL.** Es un método usado de aplicación directa diaria en la piel.

Produce absorción directa del estrógeno de piel a sangre.

**PARCHES.** Son pequeños, de aplicación en región glútea o abdominal una o dos veces por semana ya que liberan gradualmente el principio activo.

**VIA VAGINAL.** Se usan anillos. Son de silástico. Aún no disponibles en Costa Rica. Se aplican cada seis meses.

**CREMAS VAGINALES.** Método usado de aplicación directa para síntomas locales.

### 1.T ¿CUALES SON LAS DOSIS RECOMENDADAS DE ESTROGENOS EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

Existen tres tipos de dosis: la estándar, la baja y la ultrabaja. Desde luego, siempre que sea posible, para obtener el efecto ideal deseado, se preferirán las dosis bajas y ultrabajas que tienen mejor tolerancia y menos efectos secundarios.

ESTROGENO	DOSIS STANDARD	DOSIS BAJAS	DOSIS ULTRABAJAS
17-B ESTRADIOL, MICRONIZADO	2 mg	1 mg	0.5 mg
ESTROGENOS EQUINOS CONJUGADOS	0.625 mg	0.45 mg	0.30 mg
ESTRADIOL TRANSDERMICO PARCHE	50 µg	25 µg	14 µg
ESTRADIOL PERCUTANEO GEL	3mg/día	1,5 mg/día	NA

### 1.U ¿CUALES SON LOS PROGESTAGENOS ACTUALMENTE RECOMENDADOS EN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

La Progesterona es la hormona natural secretada por los ovarios humanos, y por consiguiente sería la ideal, pero no es así porque tiene la desventaja de que no se absorbe por la vía oral.



- **La Progesterona natural micronizada**

con partículas cristalinas muy finas, sí es absorbida por la vía oral y es entonces la de elección sobre todo para efecto endometrial. Tampoco interfiere con los efectos estrogénicos sobre los lípidos.

- **Acetato de Medroxiprogesterona (MPA)**

ha sido la progestina más usada en TRH. Es también adecuada para la descamación endometrial, accesible y económica. Dio confianza en la TRH. Sin embargo, en el estudio WHI, la adición de MPA neutralizó algunos de los efectos favorables del estrógeno. Pero en el reanálisis posterior del WHI, enfocado al grupo de mujeres de 50 a 59 años (VENTANA DE OPORTUNIDAD) desaparecieron estos efectos indeseables.

- **PROGESTINAS SINTÉTICAS.**

Son de **tres tipos** según su estructura química:

- a) derivadas de la Progesterona;
- b) derivadas de la Testosterona y
- c) derivadas de Espironolactona. Las derivadas de la progesterona son las que tienen mejor efecto sobre endometrio.

## 1.V ¿CUALES SON LAS VIAS DE ADMINISTRACION DE LOS PROGESTAGENOS EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

### - **Vía Oral:**

La de uso común. Las sintéticas tienen dosis individualizadas

### -**Vía Transdérmica:**

Método especial para progestinas inactivas oralmente pero efectivas por vía transdérmica.

Gel y parches: Liberación gradual de progestinas de piel a circulación sistémica.

- **Vía Vaginal:**

La progesterona micronizada se puede administrar tanto por vía oral como vaginal en forma de cápsulas, de 100 mg y 200 mg.

- Dispositivo intrauterino:**

Contiene Levonorgestrel.



## 2.- TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y SUS EFECTOS EN LOS DIFERENTES CUADROS CLINICOS DEL SINDROME MENOPAUSICO

### 2.A EFECTOS DE LA TRH SOBRE SINTOMATOLOGIA TEMPRANA

#### 2.A.1 TRH Y SINTOMAS VASOMOTORES

##### **Síndrome vasomotor**

La terapia con estrógenos y progesterona, sólo o en combinación, ha mostrado ser el mejor tratamiento para el control de los síntomas del síndrome vasomotor.

Alternativamente, el tratamiento con tibolona o el uso de algunos otros fármacos no hormonales, tales como algunos anti-depresivos (fluoxetina, paroxetina y venlafaxina) y otros como gabapentina, han mostrado tener algún efecto favorable en el control de este síndrome.

#### 2.A.2 SINTOMAS PSICOLOGICOS

##### **Cambios psicológicos**

Datos de estudios observacionales sugieren que el uso de TRH a corto plazo, podrían mejorar las alteraciones del humor (carácter) y los síntomas depresivos leves durante la transición menopáusica y en la menopausia temprana. Las mujeres con depresión severa y aquellas que no responden a la TRH requerirán de atención psiquiátrica.

### 2.B EFECTOS DE LA TRH SOBRE LA SINTOMATOLOGIA INTERMEDIA

#### 2.B.1 DISFUNCION SEXUAL

Los estrógenos en relación con la disfunción sexual (disminución de libido y anorgasmia) no han demostrado mayor beneficio, salvo cuando es debida a dispareunia secundaria a atrofia vulvo vaginal.

Los andrógenos, en cambio, han demostrado un incremento significativo para mejorar la anorgasmia y los trastornos de la libido.

No hay evidencia científica para apoyar la idea de dar TRH sólo con el objeto de mejorar el interés sexual, la excitación y la respuesta orgásmica.

#### 2.B.2 SINTOMAS UROGENITALES

El tratamiento estrogénico ha demostrado ser efectivo y seguro para el alivio de los síntomas, debidos a la atrofia vulvovaginal, uretral o vesical inferior tales como disuria, resecaedad, dispareunia, ardor durante el coito, para los síntomas vesicoureterales y las infecciones a repetición de tracto urinario bajo.



Los estrógenos locales han demostrado mayor efectividad que los sistémicos, para el tratamiento de estos síntomas vaginales. Sin embargo, se ha visto un efecto complementario con la terapia sistémica.

Su absorción no es significativa, por tanto no requieren terapia progestacional complementaria.

### 2.B.3 PIEL Y SISTEMA MUSCULOESQUELETICO

Existen estudios, con biopsias repetidas de piel, que demuestran que después de seis meses de TRH, los lípidos superficiales, la humedad de la epidermis y el espesor de la piel mejoraron en todos los grupos de tratamiento.

La deficiencia estrogénica ha demostrado tener un efecto negativo en el metabolismo del tejido conectivo y en la piel. Estudios observacionales han demostrado que la TRH tiene un efecto protector frente a la pérdida del tejido conectivo y tono muscular.

## 2.C EFECTOS DE LA TRH SOBRE LA SINTOMATOLOGIA Y PATOLOGIA TARDIA

### 2.C.1 TRH Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Estudios de cohorte sugirieron que la TRH está asociada con una reducción significativa en la incidencia de la enfermedad coronaria, ya sea con la utilización de estrógenos solos o combinados con progesterona.

En el estudio WHI las mujeres que utilizaron TRH presentaron una pequeña disminución en la incidencia de enfermedad coronaria en los primeros 12 meses.

Los efectos adversos se presentan principalmente cuando se inicia la TRH en mujeres mayores a 60 años o que tienen más de 10 años de haber iniciado la menopausia.

Los datos recientes del estudio controlado y randomizado Danés, han mostrado que la terapia hormonal reduce significativamente alrededor de un 50 % la enfermedad coronaria si se comienza antes de los diez años de la menopausia (ventana de oportunidad).

El mismo estudio mostró una disminución en la mortalidad total por toda causa, en el grupo que recibió TRH tempranamente.

El estudio controlado y aleatorizado de KEEPS, usando dosis bajas de TRH, reportaron un impacto neutral en los marcadores de enfermedad cardiovascular como son las calcificaciones coronarias y el grosor de la íntima media carotídea.

La TRH tiene el potencial de mejorar el perfil de riesgo cardiovascular mediante sus efectos beneficiosos sobre la función vascular, niveles de colesterol, el metabolismo de la glucosa y la presión sanguínea.

***Por ende, existe evidencia que la TRH puede ser cardioprotectora si se inicia en torno a la menopausia y es continuada por largo plazo.***

## 2.C.2 TRH Y SISTEMA OSEO

### OSTEOPOROSIS

Durante el período del climaterio, la terapia de sustitución estrogénica constituye el abordaje de primera línea en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, pudiendo utilizarse otras alternativas terapéuticas en aquellos casos en los cuales la terapia estrogénica estuviese contraindicada o se asociara a efectos indeseables.

En todos los casos, sea cual fuere la elección terapéutica, deberán suministrarse los requerimientos establecidos de calcio y vitamina D, así como los ejercicios aeróbicos en forma regular y la recomendación de no fumar.

## 2.C.3 TRH Y SISTEMA COGNITIVO

La utilización de TRH iniciada cercana a la menopausia o en mujeres postmenopáusicas más jóvenes, se asocia a disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer.

## 2.C.4 TRH Y DIABETES

Varios estudios, incluyendo al PEPI, han mostrado un perfil favorable con respecto al control glicémico.

En grupos de pacientes no diabéticas, se evidenció una menor progresión a la diabetes en el grupo de mujeres que recibieron TRH. También en el grupo de pacientes diabéticas, se observó un mejor control glicémico en las paciente que recibieron TRH.

## 2.C.5 TRH Y SISTEMA CEREBROVASCULAR

Estudios observacionales con el uso de la TRH y accidentes vasculares cerebrales han mostrado resultados conflictivos

El estudio aleatorizado Danés, logró mostrar que si se inicia la TRH en la Ventana de Oportunidad no hubo un aumento en la incidencia en enfermedad cerebrovascular.

La TRH no debe ser recomendada para la prevención primaria o secundaria de las funciones cerebrales normales.

## 2.C.6 TRH Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)

Existe evidencia científica de un aumento en el riesgo de TEV de 2 a 4 veces en el primer año de uso por vía oral, siendo mayor este aumento en pacientes con factores de riesgo (antecedentes, edad avanzada, obesidad y pacientes encamadas). Además, parece haber un riesgo adicional con ciertos progestágenos, tales como los derivados de norpregnanos y la medroxiprogesterona.

Sin embargo, este riesgo se ve sustancialmente disminuído con la administración transdérmica.

Otros estudios recientes como el Danés, no evidenciaron un aumento de la incidencia de la TEV en personas que iniciaron el tratamiento en la ventana de oportunidad. El tamizaje general para trombofilias NO está indicada previo a la utilización de la TRH.



## 2.D EFECTOS DE LA TRH EN OTRAS PATOLOGIAS

### 2.D.1 TRH E INSUFICIENCIA OVARICA PREMATURA

La TRH es muy importante en este grupo de pacientes con el propósito de prevenir todos los efectos adversos de la deficiencia estrogénica.

La terapia debe iniciarse lo antes posible y continuarse a largo plazo siempre y cuando no existan contraindicaciones para su uso.

### 2.D.2 TRH Y CANCER DE MAMA

En el estudio WHI 2002, se detectó un pequeño incremento de cáncer de mama de aproximadamente un caso extra por cada 1.000 mujeres por año, entre las usuarias de TRH combinada oral con estrógenos conjugados y medroxiprogesterona después de cinco años de uso. En el 2011, en la rama de este mismo estudio de usuarias de estrógenos solos a 11 años plazo, se detectó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de mama de 23%.

En el estudio Danés que también no utilizó estrógenos equinos conjugados más norgestimato como progestágeno sino 17-B estradiol más noretisterona, y que dio un seguimiento a 16 años plazo, no evidenció un aumento en el riesgo del Cáncer de Mama con la TRH combinada.

La progesterona micronizada y la didrogesterona utilizadas en asociación con estradiol oral o percutáneo podrían asociarse a un mejor perfil de riesgo para cáncer de mama que con progestinas sintéticas.

### 2.D.3 TRH Y CANCER OVARICO

Los hallazgos en la literatura son conflictivos, sin embargo, muchos estudios no muestran esta asociación.

El estudio WHI no evidenció un incremento del riesgo de cáncer de ovario asociado a la TRH. Sin embargo, existe una gran cantidad de estudios observacionales, dentro de los cuales se encuentran el Danish National Cancer Registry y el estudio del National Institutes of Health American Association of Retired Persons Diet and Health Cohort, que encuentran una asociación del uso de TRH y riesgo de cáncer de ovario, especialmente con el uso a largo plazo, mayor a 10 años.

A pesar de esto, el impacto clínico que pueda conllevar es poco dado que la incidencia real del cáncer de ovario es bajo, y el riesgo es menor al asociado a la obesidad, tabaquismo y la nuliparidad, todos ellos factores prevenibles.

### 2.D.4 TRH Y CANCER ENDOMETRIAL

El uso de estrógenos solos sin oposición en mujeres posmenopáusicas, que mantienen su útero, aumenta en 24 veces el riesgo de cáncer endometrial a largo plazo. Este incremento persiste por varios años después de haber suspendido la terapia estrogénica única.

En estas mujeres con útero intacto, es obligatorio la asociación de la progesterona con el estrógeno.



La asociación de progesterona al estrógeno en las pacientes con útero, lleva el riesgo de cáncer endometrial al mismo o menor nivel que las no usuarias de TRH.

### 2.D.5 TRH Y CANCER COLO-RECTAL

Los datos publicados hasta el momento sugieren una reducción estadísticamente significativa del cáncer colo-rectal con el uso de la terapia oral combinada de TRH.

El estudio WHI demostró que hubo una reducción del cáncer colorrectal, en ambos grupos.

## 2.E USO DE TRH EN ESTADIOS POST- CANCER

### 2.E.1 POST- CANCER ENDOMETRIAL

El uso de TRH en pacientes con antecedente de cáncer endometrial debe ser considerado como una contraindicación relativa. Sin embargo, algunos estudios demuestran que el uso de Terapia estrogénica, después del tratamiento del cáncer endometrial, no incrementa el riesgo de cáncer de endometrio, cuando se trata de un cáncer de endometrio temprano.

Los sarcomas endometriales primarios son sensibles a estrógenos y DEBEN SER CONSIDERADOS UNA CONTRAINDICACION PARA EL USO DE TRH.

Estos casos deben de ser valorados por un grupo interdisciplinario para determinar si los beneficios son mayores que los riesgos.

### 2.E.2 POST- CANCER OVARICO

Los estudios muestran que no hay diferencia de sobrevida en el uso de TRH en pacientes con antecedente de CANCER EPITELIAL NI TAMPOCO CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES. No existen estudios con tumores de células de la granulosa, sin embargo; en teoría no debería considerarse una contraindicación.

### 2.E.3 POST- CANCER MAMA

En pacientes con antecedente de cáncer de mama tratado, la literatura es concluyente en considerar esto como una contraindicación absoluta para el uso de TRH.

### 2.E.4 POST- CANCER CERVICAL

No existe asociación entre la TRH y el cáncer cervical, ni con el adeno carcinoma de cérvix.

### 2.E.5 POST- CANCER VULVOVAGINAL

No existe evidencia de relación entre el cáncer vulvo vaginal y la TRH y pueden utilizarse las cremas vaginales y geles transdérmicos de estrógenos en pacientes operadas.

## 2.E.6 ¿CUALES SON ENTONCES LOS BENEFICIOS DE LA TRH?

**Cuadro N°1. PLAN DE SALUD DE LA MUJER MENOPAUSICA**

40 - 49 Años	VENTANA DE OPORTUNIDAD 50 -59 años	60 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar plan de salud</li> <li>- Evaluaciones clínicas y de laboratorio (generales)</li> <li>- Valorar riesgo en cada cita</li> <li>- Ofrecer contracepción</li> <li>- Medidas preventivas (dietas, ejercicio, calcio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valorar sintomatología</li> <li>- Valorar y hacer ajustes en estilos de vida saludables</li> <li>- Valorar beneficios de TRH</li> <li>- Valorar riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular</li> <li>- Historia dietética</li> <li>- Exámenes selectivos</li> <li>- Elaborar perfil de riesgo</li> </ul> <p>Necesidades terapéuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TRH es la primera línea de tratamiento (sintomatología, prevención de osteoporosis, enfermedades CV, atrofia urogenital), etc.</li> <li>- Evaluar y hacer ajustes en estilos de vida saludable, ejercicio, nutrición y dieta</li> <li>- Valorar terapias de segunda y tercera línea de osteoporosis</li> <li>- Asegurar el aporte de calcio y vitamina D</li> <li>- Manejo de enfermedades específicas</li> </ul>	<p>Condiciones clínicas frecuentes: cáncer, osteoporosis, enfermedad coronaria, AVC, Alzheimer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rehabilitación y medidas de soporte</li> <li>- Prevenir caídas y fracturas</li> <li>- Farmacoterapia y modificación de estilos de vida</li> </ul>
<p><b>A</b></p> <p>Valoración inicial del estado de salud:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Saludable, normal</li> <li>2. Saludable con factores de riesgo</li> <li>3. Saludable con enfermedad latente</li> <li>4. Paciente con enfermedad clínica</li> </ol> <p>"" Hacer historia y examen físico completos</p>	<p><b>B</b></p> <p>Exámenes selectivos:</p> <p>Cada año se debe evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perfil lipídico</li> <li>Mamografía anual</li> <li>Hemograma</li> <li>Química sanguínea</li> </ul> <p>Cada 5 años se le debe evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroscofia</li> <li>Colonoscopia</li> </ul> <p>Y según riesgo de la paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TSH</li> <li>Ultrasonido pélvico</li> <li>Desintometría ósea</li> </ul>	<p><b>C</b></p> <p>Menopausia normal Menopausia con factores de riesgo Menopausia con enfermedad latente Menopausia con enfermedad clínica</p>

## 3.A GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA (OPM)

### 3.A DEFINICION:

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la densidad mineral ósea y alteración de la microestructura del hueso; lo cual se traduce en fragilidad ósea y riesgo aumentado para fracturas de bajo impacto.

La OPM es causada por la pérdida del equilibrio entre la formación y remodelación ósea, como consecuencia del hipoestrogenismo causado por el cese de la función ovárica.

Las fracturas osteoporóticas se asocian a una elevada morbimortalidad y el alto costo de sus tratamientos, impactan negativamente los presupuestos de salud.

### 3.B ¿Cuáles pacientes deben ser tamizadas para Osteoporosis?

- Mujeres con edad  $\geq 65$  años.
- Mujeres postmenopáusicas más jóvenes pero con riesgo aumentado para fractura basándose en la lista de factores de riesgo.

#### Cuadro N°2.

Toda mujer de 65 años o mayor

Toda mujer post menopáusica:

- Con historia de fractura de bajo impacto después de los 40 a 45 años
- Con baja masa ósea diagnosticada radiológicamente
- Uso de glucocorticoides por más de tres meses

Otras mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas con factores de riesgo para osteoporosis:

- Mujeres con peso menor de 58Kg o IMC menor de 20
- Si alguna vez han usado glucocorticoides por más de tres meses
- Historia familiar de fractura osteoporótica
- Menopausia prematura
- Fumadoras activas
- Consumo excesivo de alcohol
- Disminución de talla
- Osteoporosis secundaria ver el Cuadro N° 4.



### 3.C ¿Cómo hacemos Diagnóstico de Osteoporosis?

- El diagnóstico se realiza por medio de una densitometría ósea (DXA). En ausencia de fractura previa, osteoporosis es definida por un T score menor o igual a -2.5 DS a nivel de la columna, cuello femoral o cadera.
- Toda paciente con fractura por fragilidad (bajo impacto) a nivel de la cadera o columna debe ser tratado como paciente osteoporótica, independiente del resultado de la DXA; en ausencia de causas secundarias. (Cuadro N° 4).

### 3.D ¿Cómo debemos evaluar a una paciente con Osteoporosis?

- Toda paciente debe ser evaluada clínicamente y por laboratorio con un número básico de exámenes. (Cuadro N° 3).

#### Cuadro N°3. Exámenes Básicos de laboratorio para la evaluación inicial de las pacientes con Osteoporosis Postmenopáusica

Exámenes básicos de laboratorio

Hemograma completo

Glicemia

Perfil renal

Calcio sérico

Bilirrubinas

Transaminasas

Fosfatasa alcalina

Calciuria de 24 hrs

25 OH vitamina D

TSH y VES

Proteínas totales y fraccionadas





- Toda paciente debe ser evaluada por la presencia de fractura vertebral prevalente. (Radiografía lateral de columna o por Morfometría vertebral durante la realización DXA).

- Descartar Osteoporosis Secundaria. (Cuadro N° 4)

### 3.E Cuadro N°4. Causas de Osteoporosis Secundaria

Endocrino metabólicas	Nutricionales Gastrointestinales	Medicamentos	Trastornos del colágenos	Otros
Acromegalia	Alcoholismo	Antiepilépticos	Ehlers-Danlos	AIDS/HIV
Diabetes Mellitus Tipo 1 y 2	Anorexia Nerviosa	Inhibidores de aromatasa	Homocistinuria	Espondilitis anquilosante
Deficiencia de Hormona de Crecimiento	Deficiencia de Calcio	Quimioterapia Inmunosupresión	Síndrome de Marfan	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Hipercortisolismo	Enfermedad Hepática Crónica	Medroxiprogesterona	Osteogénesis imperfecta	Enfermedad de Gaucher
Hipogonadismo	Síndromes de malabsorción: Enfermedad Celiaca, Crohn, resección gástrica, o Bypass.	Glucocorticoides		Hemofilia
Hipofosfatemia	Alimentación parenteral	Agonistas de GNRH		Hiper calciuria
Porfiria	Deficiencia de Vitamina D	Heparina		Inmovilización
Embarazo		Litio		Depresión severa
		Inhibidores de Bomba de protones		Mieloma y algunos cánceres
		Inhibidores de la recaptación de serotonina		Transplante de órganos
		Tiazolidinedionas		Insuficiencia renal crónica
		Dosis suprafisiológicas de Hormonas Tiroideas		Acidosis Tubular Renal
		Warfarina		Artritis Reumatoidea
		Danazol		Mastocitosis sistémica



### 3.F ¿Cuáles pacientes requieren tratamiento farmacológico?

- Pacientes con historia de fractura previa de cadera o columna.
- Pacientes sin fractura previa pero con diagnóstico de osteoporosis por DXA.
- Pacientes con densidad mineral baja, hasta hace 5 años llamada osteopenia, (T-score  $\leq -1.0$  y  $> -2.5$  DS) y evaluación FRAX con  $\geq 20\%$  de probabilidad a 10 años de fracturas osteoporóticas mayor y/o  $\geq 3\%$  de probabilidad a 10 años para fractura de cadera.

El FRAX es un modelo que integra diversos factores de riesgo para fractura, desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se encuentra disponible en línea [www.sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/).

### 3.G ¿Cuáles medicamentos podemos utilizar en el tratamiento de la OPM?

Cuadro N°5. Alternativas terapéuticas aprobadas por la FDA para la prevención y tratamiento de la Osteoporosis Postmenopáusica		
Medicamento	Prevención	Tratamiento
Estrógenos ( Múltiples Formulaciones)	Múltiples Formulaciones	NA
Calcitonina	NA	200 UI nasal/día
Denosumab	NA	60 mg SC/cada 6 meses
Raloxifeno	60 mg VO/día	60 mg VO/día
Ibandronato	2.5 mg VO/día 150 mg VO/mes	2.5 mg VO/día 150 mg VO/mes 3 mg IV/cada 3 meses
Alendronato	5 mg VO/día 35 mg VO/semana	10 mg VO/día 70 mg VO/semana
Risedronato	5 mg VO/día 35 mg VO/semana 150 mg VO/mes	5 mg VO/día 35 mg VO/semana 150 mg VO/mes
Zoledronato	5 mg IV/cada 2 años	5 mg IV/año
Teriparatide	NA	20 mcg SC/día

NA: no aprobado. VO: vía oral. IV: intravenoso SC: subcutáneo

- Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH).
- La TRH, Estrógenos o Tibolona, utilizada durante la ventana de oportunidad y en ausencia de contraindicaciones, ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, tanto en pacientes con alto y bajo riesgo para fractura; o sea, poblaciones con y sin fractura osteoporótica previa. Por lo tanto las únicas alternativas que han demostrado efecto antifractura en todos los sitios y todas las poblaciones son TRH, Denosumab y Ranelato de Estroncio.

**3.H Cuadro N°6. Efecto antifractura de las diferentes alternativas terapéuticas para el manejo de la Osteoporosis Postmenopáusia, asociadas al uso de calcio y vitamina D y según los resultados de Estudios Clínicos Controlados Aleatorizados**

	Efecto sobre el Riesgo de Fractura Vertebral		Efecto sobre el Riesgo de Fractura de Cadera	
	Osteoporosis sin fractura previa	Osteoporosis con fractura previa	Osteoporosis sin fractura previa	Osteoporosis con fractura previa
Alendronato	+	+	ND	+*
Risedronato	+	+	ND	+*
Ibandronato	ND	+	ND	+
Zoledronato	+	+	ND	+
Terapia Reemplazo Hormonal	+	+	+	+*
Raloxifeno	+	+	ND	ND
Teriparatide	ND	+	ND	+
Ranelato de Estroncio	+	+	+	+*
Denosumab	+	+	+	+*

ND: efecto antifractura no desmostrado.

+ : eficacia demostrada.

\* : incluida cadera.

Adaptado de Kanis J.A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013, 24:23–57



**La Asociación Costarricense de Climaterio Menopausia y Osteoporosis (ACCMYO), con base en la evidencia científica, eficacia, costo y seguridad, considera que la TRH es eficaz para la prevención y tratamiento de la OPM, en pacientes menores de 60 años sin fractura previa.**

El efecto protector de la TRH sobre la densidad mineral ósea (DMO) declina luego de la suspensión de la terapia, aunque puede permanecer algún grado de protección de fracturas luego de la interrupción. Si la paciente aún se considera en riesgo de fractura luego del cese de la TRH, se debe administrar una terapia adicional comprobada de preservación ósea.

### 3.H.1 Uso de Bifosfonatos, Denosumab y Ranelato de Estroncio

Los bifosfonatos, Alendronato, Risedronato, Acido Zoledrónico, Denosumab y Ranelato de Estroncio han demostrado eficacia antifractura tanto vertebral, no vertebral y cadera. El Ibandronato ha demostrado eficacia antifractura vertebral y no vertebral; además su eficacia en la reducción de fracturas de cadera ha sido demostrada en pacientes de alto riesgo para fractura.

### 3.H.2 Uso de Raloxifeno

El Raloxifeno, Lasofoxifeno y Bazedoxifeno, han demostrado eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales y son considerados una alternativa de segunda línea de tratamiento. El Raloxifeno

ofrece beneficios extra esqueléticos reduciendo el riesgo de cancer de mama.

Estos compuestos se asocian a un riesgo leve aumentado de trombosis venosa profunda, similar al de la TRH por vía oral.

### 3.H.3 Uso de Teriparatide

La teriparatide es una alternativa para algunas pacientes de muy alto riesgo de fractura o aquellos pacientes en los cuales el uso previo de bisfosfonatos no ha sido efectivo. Su uso ha demostrado reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales. El tratamiento debe extenderse por 18 meses y posteriormente debe continuarse la terapia en forma secuencial con un Bifosfonato o Denosumab.

Es **importante** señalar que no se recomienda el uso de terapias combinadas, ya que la evidencia científica no ha demostrado eficacia antifractura de esta práctica, a pesar de que aumenta la masa ósea. Además, eleva el costo e incrementa el riesgo de efectos secundarios.



### 3.I ¿Cómo debemos monitorear el tratamiento?

- Debemos repetir cada 2-3 años una DXA con el mismo equipo.
- El uso de marcadores óseos puede ser utilizado con el fin identificar al inicio del tratamiento los pacientes de alto recambio óseo y en el seguimiento serán útiles para evaluar eficacia y adherencia a la terapia.
- Se considera tratamiento eficaz todo aquel que se acompañe de una DMO estable o en aumento y una reducción de marcadores óseos de por lo menos un 30% del nivel basal.
- Una fractura durante el tratamiento no significa necesariamente falla terapéutica. Se deberá reevaluar la paciente por causas secundarias y adherencia terapéutica y decidir si se continúa con la misma alternativa de tratamiento o si se cambia.

### 3.J ¿Cuanto tiempo debemos tratar a las pacientes con OPM?

- Los pacientes de bajo riesgo para fractura deben recibir entre 3-5 años de tratamiento con Bifosfonatos o Denosumab.
- Una discontinuación temporal del tratamiento deberá considerarse en pacientes sin fragilidad previa y con T-score  $> -2.5$  DS.
- Durante el período de descanso deberá continuarse un adecuado aporte de Calcio y Vitamina D.
- En estos pacientes se deberá reiniciar la terapia si la densidad ósea disminuye, si presentan fracturas por fragilidad y si los marcadores óseos aumentan.
- Las pacientes de alto riesgo para fractura, con antecedente de fracturas por fragilidad y de edad avanzada o con múltiples factores de riesgo se benefician de una terapia continua, más allá de 5 años.

### 3.K ¿Cuáles son las recomendaciones generales y los tratamientos no farmacológicos indicados en el manejo de la OPM?

- **Calcio y Vitamina D:** Mantener un adecuado aporte de calcio y de Vitamina D es indispensable para la salud ósea.

El uso de suplementos de calcio debe ser indicado sólo en aquellas pacientes que no logren alcanzar los requerimientos a través de su dieta diaria. Cuando estos

se requieren, sales de carbonato y de Citrato de Calcio se encuentran disponibles en el mercado. Las sales de Citrato de Calcio ofrecen una mejor absorción, mejor biodisponibilidad y una menor incidencia de efectos secundarios principalmente a nivel gastrointestinal.

La recomendación actual es una ingesta de 1000 -1200 mg de calcio al día en pacientes mayores de 50 años. (Cuadro N°7).

Cuadro N°7. Contenido de Calcio de Varios Alimentos		
Alimento	Tamaño de la porción	Miligramos de calcio
Leche	1 taza	300
Queso suizo	1 tajada de 1 onza	275
Yogurt	1 taza	300
Queso americano	1 tajada 1 onza	200
Helados	media taza	100
Queso Cottage	media taza	100
Queso parmesano	1 cucharada	70
Leche en polvo	1 cucharadita	50
Sardinas	3 onzas	370
Salmón enlatado	3 onzas	210
Brócoli	1 taza	155
Huevos	1 unidad mediana	55
Queso de soya	4 onzas	155

El aporte de 800 UI diarias de Vitamina D<sub>3</sub> es indispensable para la absorción intestinal de calcio y la fijación del mismo a nivel del esqueleto. Los niveles plasmáticos de vitamina D deben mantenerse entre 30-60 ng/ml.

Los niveles deficientes de vitamina D se encuentran en más del 50% de la población postmenopáusica y tomando en cuenta que el contenido de esta vitamina en la dieta es bajo, se hace indispensable el uso de suplementos con el fin de lograr niveles recomendados.

- Evitar la ingesta excesiva de **alcohol**, limitándose a no más de 2 tragos de licor/día
- Reducir la ingesta de **cafeína** y evitar **fumar**.

- Mantener actividad física de por lo menos 30 minutos cinco veces a la semana, adecuado a la condición general del paciente e incluyendo ejercicios con pesas.
- Adecuado aporte de proteína en la dieta (0.8-1 g/Kg de peso / día)
- Prevenir fracturas utilizando protectores de cadera y prevenir caídas promoviendo el uso oportuno de bastones y andaderas en pacientes de alto riesgo.
- Estrategias para disminuir el riesgo de caídas. (Cuadro N°8).

### Cuadro N°8. Estrategias para la prevención de caídas

Corregir entorno habitacional y adecuarlo

Tratamiento de defectos sensoriales

Corregir problemas neurológicos

Revisar medicamentos de prescripción y de venta libre

Corregir las dosis de sedantes

Hacer ejercicios de balance

Corrección de problemas visuales

Uso de instrumentos de apoyo

### 3.L ¿Cuándo se debe referir el paciente al especialista?

- Cuando el paciente presenta fractura por fragilidad a pesar de DMO normal.
- Cuando el paciente presenta pérdida de masa ósea o presenta fracturas recurrentes a pesar del tratamiento.
- Cuando la osteoporosis es severa.
- Cuando el paciente presenta co-morbilidad que complica el manejo: insuficiencia renal crónica, malabsorción, causas de osteoporosis secundaria.



## 4 BIBLIOGRAFIA

- Barbaglia G, Maciá F, Comas M et al. **Trends in hormone therapy use before and after publication of the Woman Health Initiative trial: 10 years of follow up.** Menopause 2009; 16: 1061-4
- Barbaglia G, Maciá F, Comas M, et al. **Trends in hormone therapy use before and after publication of the Women s health Initiative trial : 10 years of follow up.** Menopause 2009; 16: 1061-4.
- Blumel JE, Brandt A,, Tacla X, **Perfil sintomático de la mujer climatérica. Experiencia clínica.** Rev Med Chile 1992; 120 :17-21.
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. **Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences.** Endocr Rev 2009; 30(5): 465-93
- Chedraul P, Aguirre W, Hidalgo L. et al. **Assessing menopausal symptoms among healthy middle age women with menopause rating scale.** Maturitas 2007; 57: 233-8
- Crawford S, Santoro N, Laughlin GA et al. **Circulating Dehydroepiandrosterone sulphate concentrations during the menopausal transition.** J Clin Endocrinol Metab 2009. 94 (8): 2945-51
- Elaine W. Yu, Joel S. Finkelstein. **Bone Density Screening Intervals for Osteoporosis, One Size Does Not Fit All.** JAMA. 2012; 307(24):2591-2592. Contributions and Limitations of the FRAX Tool. Joint Bone Spine 2013; 80: 355-357
- Ettinger B. **Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy.** Maturitas 200 ; 57: 81-4.
- Gruber C, Tschugguel W., Schneeberger C, Huber JC. **Production and actions of Estrogens.** N Engl. J. Med 2002; 346 (5): 340-52
- Guía de práctica clínica. Menopausia y posmenopausia.** Sociedad española de Ginecología y Obstetricia. CENTRO COCHRANE IBEROAMERICANO 2004
- Hilgsmann M. , gathon H. J. , Bruyere O., Ethgen O., Rabenda V., reginster J. Y., **Cost-effectiveness of osteoporosis screening followed treatment: the impact of medication adherence.** Value Health 2010; 13: 394-401
- J.A. Kanis, E.V. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper, R. Rizzoli, J.V. Reginster. **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.** Osteoporosis Int. 2013; 24: 23 - 57
- J. Keller, T. Schinler. **The role of gastrointestinal tract in calcium homeostasis and bone remodeling.** Osteoporosis Int. 2013; 3:1-12
- Kronos early estrogen prevention study (KEEPS) Menopause live Oct 2012**
- Maki PM **Hormone therapy, dementia and cognition: the WHI 10 years on.** Climacteric 2012;15:256-262
- Miro F, Parker SW, Aspinall LJ et al. **Secuential classification of endocrine stages during reproductive aging in women: The FREEDOM study.** Menopause 2005; 12(3): 281-90
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.** Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.





-Nelson B. Watts, John P. Bilezikian, MD, Pauline M. Camacho, Susan L. Greenspan, Steven T. Harris, Stephen F. Hodgson, Michael Kleerekoper, Marjorie M. Luckey, Michael R. McClung, Rachel Pessah Pollack, Steven M. Petak. **American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and treatment of Postmenopausal Osteoporosis Guidelines.** Endoc Pract. 2010;16 ( Suppl 3): 1- 37.

-Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al. **Mechanisms of Estrogen Action.** Physiol Rev 2001; 8:1535-65

-Panay N, Fentum A. **The rol of testosterone in women.** Climacteric 2009; 12 (3): 185-7

-R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi, O. Bruyere, C. Cooper, J.A. Kanis, J. M. Kaufman, J. D. Ringe, G. Weryha. **Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis.** Current Medical research and Opinion 2013; 29 (4): 1-9

-Robertson DM, Hale GE, Fraser IS, et al. **A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition base on changes in serum hormone profiles.** Menopause 2008; 15(6): 1139-44.

-Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. **Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause** JAMA 2007; 297:1465-77.

-Sánchez A., Olivieri B., Mansur J. Fradinger E. **Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.**

**Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D.** Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 2013, 50 (2): 140 – 156.

-Schierbeck LL et al. **Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial.** BMJ 2012;345: e6409 doi: 10.1136/bmj.e6409.

-Shoupe D. **Contraindications to Hormone Replacement.** In: **Treatment of the Postmenopausal Woman.** Rogerio A. Lobo, 1999, 2nd Edition. Chapter 52; pag: 567 – 574.

-Siseles N, Gutiérrez P, Vinacur C. **Terapia Hormonal de Reemplazo. Individualización Terapéutica.** Capítulo 36, pág. 478. En: Siseles N. Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio, 2005.

-Sitruk-Ware R. **New Hormonal Therapies and Regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation.** Climacteric 2007; 10 : 358-70.

-Sitruk-Ware R. **New Hormonal Therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation.** Climacteric 2007; 10 : 358-70

-Susan M. DeLange Hudec, Pauline M. Camacho. **Secondary Osteoporosis.** Endocrine Practice 2013; 19:120-128

-The 2013 British Menopause Society & Women Health Concern. **Recommendations on hormone replacement therapy.**

-The North American Menopause Society. **Posicion Statement: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society.** Menopause 2010; 17: 242-55.