

# TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN LA PERIMENOPAUSIA UNA ALTERNATIVA PARA LAS PACIENTES QUE NO DESEEN MENSTRUAR. ESTUDIO PRELIMINAR

Alejandro Siu

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El presente trabajo está dirigido a evaluar una manera de administrar un fármaco, la tibolona, para aquel grupo de pacientes que tendrían únicamente esa opción como terapia hormonal de reemplazo, pero que aún presentan algún tipo de sangrado uterino y aún no están definitivamente en la menopausia. Debido a que la indicación para el uso de este fármaco, es la amenorrea mínima de un año. **DISEÑO:** La idea es administrar un tratamiento hormonal combinado con píldoras de derivados del estrógeno y la progesterona y abatir el endometrio, con la debida evaluación ecográfica, llevándolo a una atrofia o disminución mínima y luego prescribir la tibolona. **RESULTADOS:** Hemos encontrado que el cincuenta por ciento de las pacientes estudiadas respondieron satisfactoriamente a nuestro esquema terapéutico. **CONCLUSIONES:** La mitad de las pacientes usando nuestro esquema terapéutico, con endometrio abatido a menos de 7 mm, podrían beneficiarse con nuestra propuesta.

**PALABRAS CLAVE:** Perimenopausia; Terapia hormonal de reemplazo; Tibolona.

Ginecol Obstet (Perú) 2002; 48: 124-6

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** The present work aims at evaluating a way to administrate a drug named tibolone, among a group of patients having it as the unique therapy of hormonal replacement, but who still have some type of uterine bleeding and who are not still having definite menopause. The indication for the use of this drug is the presence of amenorrhea for at least one year. **DESIGN:** The idea is to administrate a combined hormonal treatment with pills derived from estrogens as well as progesterone in order to reduce to the minimal expression the endometrium, accompanied by an ultrasound assessment. **RESULTS:** It has been found that fifty percent of the studied patients responded satisfactorily to our therapeutic scheme. **CONCLUSION:** The fifty percent of the patients who have less than 7mm of endometrium, could use our therapy.

**Key words:** Perimenopause; Hormonal replacement therapy; Tibolone.

Ginecol Obstet (Perú) 2002; 48: 124-6

Doctor en Medicina, Ginecólogo-Obstetra  
Profesor Asociado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza  
Dirección: Gonzáles Olaechea 165 San Isidro. Teléfonos: 441-4349 y 966-1002

## INTRODUCCIÓN

En el climaterio existe un período en el que no se establece la amenorrea característica de la menopausia definida, ésta representa un período premenopáusico y en él existen alteraciones de la menstruación, muchas veces con presencia de alteraciones vasomotoras como bochornos, taquicardias, otras como trastornos de la conducta y del sueño, que ameritan instalar un tratamiento hormonal, que no sólo va a aliviar las molestias descritas, sino, también prevenir una serie de acontecimientos mediatos o tardíos como alteraciones de los lípidos en sangre conllevando a un mayor riesgo cardiovascular, osteoporosis, atrofia genital, predisposición a la enfermedad de Alzheimer, entre otras más<sup>1,7</sup>.

Con la existencia de diversos esquemas de tratamiento<sup>8-13</sup>, el abanico de posibilidades para la selección de una terapia hormonal de reemplazo (THR) se hace más manejable y se puede escoger o prescribir el tratamiento acorde a las expectativas de la paciente.



Algunas de ellas, desean conservar la menstruación, otras prefieren no menstruar más.

Para aquellas que deseen menstruar generalmente se les administra tratamientos de tipo secuenciales o combinados seguidos de una breve interrupción para permitir la descamación y luego reiniciar el tratamiento repitiendo el proceso descrito indefinidamente. A las que no deseen menstruar, se les administra en forma ininterrumpida hormonas combinadas.

Sin embargo, en aquellas pacientes que no desean menstruar, y aún presentan reglas y que están recibiendo o van a recibir una terapia combinada, existen algunas en las que no sería conveniente la administración continua y perpetua de estos medicamentos ya sea porque tienen miomas en el útero, displasias de mama, antecedentes familiares de cáncer de mama o simplemente son personas muy sensibles con reacción idiosincrática a los estrógenos; en estos casos, uno de los fármacos de elección sería la tibolona, pero, siendo una de las condiciones para el uso de esta medicina, la paciente con la menopausia instalada, es decir, ausencia de la regla por un año o más debido al aumento del riesgo de sangrado intermenstrual en ellas<sup>14</sup>, en este grupo de pacientes *sensum strictus* no sería posible la administración de la tibolona.

Para este grupo de pacientes se plantea esta propuesta que consiste en iniciar la THR en las pacientes perimenopáusicas que aún reglan aunque sea irregularmente, con hormonas combinadas tratando de llevarlas a la amenorrea, una vez conseguida esta condición, se iniciaría la tibolona.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio prospectivo se llevó a cabo con 50 pacientes reclutadas aleatoriamente de la consulta externa del Hospital Arzobispo Loayza, del Centro Médico Corpac y de la Clínica Montesur, desde enero de 1998 y seguidas hasta junio del 2001.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Estar sana.
2. Pacientes que aceptaban recibir THR
3. Estar en la perimenopausia con presencia de reglas, aunque sean irregulares.
4. Dosaje de FSH sérico mayor de 40.

5. Ausencia de patología ginecológica que contraíndique administración absoluta de THR.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con algún tipo de enfermedad crónica.
2. Estar tomando alguna medicación anticonvulsivante permanentemente.
3. Estar en tratamiento psiquiátrico.
4. Temor o negativa a recibir la THR
5. Las que abandonaban el tratamiento.
6. Metropatía hemorrágica profusa.
7. Cualquier tipo de tumoraciones de anexos.
8. Algún tipo de contraindicación absoluta para el uso de THR.

Se utilizó píldoras combinadas de 2 mg de 17-beta-estradiol con 1 mg de acetato de noretisterona para administración diaria y píldoras de 2,5 mg de tibolona, también de administración diaria.

Los métodos seguidos fueron: una vez iniciada la terapia hormonal de reemplazo con las píldoras combinadas, las cuales se las administraban diaria e ininterrumpidamente, se las trataba de llevar a la amenorrea con una cesación mínima de la regla por cuatro meses y con una línea endometrial evaluada ecográficamente menor de 7 mm, llegado este momento se iniciaba la administración de la tibolona.

## RESULTADOS

El total de pacientes estudiadas fue cincuenta, la edad promedio de las pacientes, 47 años (con límites de 39 años y 53 años) y la paridad promedio, 2,9.

Treintaiuna pacientes (62%) lograron la amenorrea establecida en un promedio de once meses desde que se inició el tratamiento, con una línea endometrial menor de 7 mm, y de allí continuaron con tibolona.

Diecinueve pacientes (38%) presentaron diversos tipos de sangrados, como *spotting*, metrorragias profusas durante el tratamiento con las píldoras combinadas y se decidió cambiar de régimen, por lo que no llegaron a utilizar la tibolona.

De las treintaiún pacientes, doce (24%) sangraron en algún momento del tratamiento con tibolona. De estas doce que sangraron, seis (12%) continuaron satisfactoriamente el tratamiento hasta la actualidad, cuatro (8%) lo abandonaron por las molestias



del sangrado, en ellas la línea endometrial se mantuvo en un promedio de 7,5 mm con rangos de 6 a 9 mm, y dos (4%) por problemas no sólo de sangrado sino de peso y mastodinea.

El total de pacientes que iniciaron la THR con píldoras combinadas y la continuaron satisfactoriamente con tibolona hasta la actualidad es 25, representando el 50% del total. El promedio de meses uso total de tibolona en este grupo de pacientes es 13,8 meses.

## DISCUSIÓN

Actualmente es evidente que la detección precoz del cáncer de mama o de cualquier otro cáncer conlleva a una mejor supervivencia y posible curación de la enfermedad, aceptando el hecho que la administración de tibolona altera en menor medida las imágenes radiológicas de la mama<sup>12,15</sup>, permitiría una mejoría en la calidad del despistaje del cáncer de mama en aquellas pacientes con riesgo potencial o aún en cualquier otra, e incluso conociendo su mecanismo de acción tejido específico<sup>12,13,16,17</sup> es recomendable también en casos de aquellas pacientes que tienden a presentar miomas o sensibilidad especial a los estrógenos.

La administración continua e indefinida de estrógenos, aun asociada a una progesterona, hace proclive el aumento de la densidad de la masa mamaria que se evidencia en las mamografías y dificulta la evaluación radiológica y el aumento del tamaño de los miomas, lo que reforzaría el hecho de la prescripción de tibolona en estos grupos de pacientes<sup>12,15,17</sup>.

Conociendo las bondades de la THR, es reconocida la administración precoz<sup>18</sup> para aliviar las alteraciones del carácter<sup>19,20</sup>, síntomas vasomotores<sup>21,22</sup>, y prevención de las enfermedades cardiovasculares<sup>23,24</sup>, alteraciones de los lípidos<sup>25,26</sup> y osteoporosis<sup>27,28</sup>, además de una posible protección a la enfermedad de Alzheimer<sup>28,29</sup>, sin embargo, en los pacientes antedichos, era menester esperar dos a cuatro años para la prescripción de la tibolona.

Con los resultados de este trabajo, a pesar de lo pequeño del tamaño muestral y que probablemente no tenga una verdadera significancia estadística, sugeriría que la posibilidad de ejecutar la metodología propuesta beneficiaría al 50% de pacientes que aún no presentan la menopausia, el otro grupo deberá esperar la instalación de su menopausia en forma natural, y para el alivio de su sintomatología usarían tratamientos alternativos.

Se concluye que casi la mitad de las pacientes perimenopáusicas que utilizan inicialmente una THR combinada, hasta una disminución de la línea endometrial a menos de 7 mm, podrían beneficiarse con el uso indefinido de la tibolona.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Novaes C, Almeida OP, et al. Mental health among perimenopausal women attending a menopause clinic: possible association with premenstrual syndrome? *Climacteric* 1998;1:264-70.
2. Studd JWW, Versi E, et al. Management of the menopause. *Lancet* 1993; 342: 553-4.
3. Oldenhave A et al. Impact of climacteric on well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 168:772-80.
4. Barlow DH et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:87-91.
5. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart diseases risk factors in postmenopausal woman. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 199-208.
6. Michelsson K, Baron JA, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: Population based case control study. *BMJ* 1998;316:1858-63.
7. Henderson VW, et al. Estrogen replacement therapy in older women Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 896-900.
8. González Campos O, et al. Acción de los estrógenos exógenos y progestinas en distintos efectores durante la terapia de sustitución hormonal. *Actual Ginecol Obstet* 1994;6: 273-90.
9. Stevenson JC, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal woman. *Lancet* 1990; 335:225-69.
10. González Campos O, et al. Esquemas específicos para la THR. Menopausia y Patologías Asociadas. Prevención y Tratamiento. Santiago, Chile: Editorial Bywaters, 1998; 219-31.
11. Bancroft J, et al. Androgens and the menopause: a study of 40 - 60 year old women. *Clinical Endocrinology* 1996;45:577.
12. Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12:213-20.
13. Coelingh Bennink HJT Clinical experience with tibolone, a tissue-specific hormone. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 Suppl 1:57-62.
14. Rymer JM et al. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:53-6.
15. Erel CT, et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69:870-5.
16. Ederveen AGH, et al. Tibolona a steroid with a tissue-specific hormonal profile, completely prevents ovariectomy induced bone loss in sexually mature rat. *J Bone Mineral Res* 1999; 14:1963-70.
17. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effect in animal models of tumors. *Gynecol Endocrinol* 1997;11: 63-8.
18. Holte A. Menopause, mood and HRT. *Maturitas* 1998; 29:5-18.
19. Green, Cooke DJ. Life stress and symptoms at the climacteric. *Br J Psychiat* 1980; 136: 486-91.
20. Stud JWW. Estrogens and depression in women. *BJHM* 1992;48:211-3..
21. Freedman R, et al. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am j Obstet Gynecol* 1992; 167:436-9.
22. Kronenberg F, et al. Menopausal hot flashes: thermoregulatory, cardiovascular and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas* 1984; 6:31-43.
23. Henderson AH. Endotelium in control. *Br Heart* 1991; 65:116-25.
24. Wolf PH, et al. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence from a national cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:489-94.
25. Brown SA, et al. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities: The atherosclerosis risk in communities (ATIC) study. *Arterioscl Thromb* 1993; 13:1139-58.
26. Rifichi VA, et al. The inhibition of low density lipoprotein oxidation by 17-b estradiol. *Metabolism* 1992; 41:1110-14.
27. Felson DT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329:1141.
28. Carranza LS. Atención integral del climaterio. 1ª ed McGraw-Hill Inteamericana. 1998.
29. Henderson VW, et al. Cognitive skills associated with estrogen replacement in women with Alzheimer disease. *Psychoneuroendocrinol* 1996; 21: 421-30.