

# EVALUACIÓN DE LA PACIENTE CLIMATÉRICA

Andrés Calle M, MD, MSc

## INTRODUCCIÓN

Luego de la introducción en la clínica de los estrógenos solos y/o en conjunto con los derivados progestágenos, han existido y seguirán existiendo múltiples foros sobre la conveniencia de utilizar Terapia Hormonal (TH) para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (sofocos, depresión, etc.) y para la prevención a largo plazo de sus complicaciones (osteoporosis, enfermedad cardiovascular, demencia, etc.). Aquellos que defienden este tratamiento hormonal, manifiestan que esta terapia mejora la calidad de vida de la mujer, mientras que aquellos que se oponen señalan que incrementa de forma inaceptable el riesgo de cáncer de mama y otros cánceres ginecológicos.

En el objetivo de dilucidar esta controversia, desde 1991 el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos inició uno de los programas de investigación de mayor relevancia, dirigido a investigar los beneficios y riesgos de la utilización de estrógenos solos o combinados con progestágenos en la menopausia en comparación con el placebo. Este programa de investigación, llamado "Women's Health Initiative"<sup>1</sup> (Iniciativa para la Salud de la Mujer, WHI) es un conjunto de estudios clínicos de más de 15 años de duración que implica a más de 161.000 mujeres de edad comprendida entre 50 y 79 años. A partir del 2002 se iniciaron las publicaciones de los resultados de varios de los ramales de los que consta el programa. En el transcurso de los años, se han producido varias actualizaciones e incluso en junio de 2002, se procedió a interrumpir el estudio con estrógenos combinados con progestágenos en la prevención de las enfermedades cardíacas, pues se demostró por medidas de Riesgo Relativo (RR) que después de 5 años no producían ningún beneficio, sino que produjo un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Igualmente y por la misma razón, en el mes de marzo de 2004 se interrumpió el estudio del uso de estrógenos solos en la prevención de enfermedades cardíacas.<sup>2</sup>

Por estos antecedentes y por las repercusiones mundiales, aunque mal interpretadas, que tuvo este estudio, es importante que las pacientes candidatas a recibir o continuar un tratamiento de TH, deben ser sometidas a ciertos requisitos que justifiquen sus beneficios y efectos positivos por sobre los riesgos (si es que aquellos están presentes). Por ello, si decidimos iniciar TH debemos plantearnos los objetivos del mismo y que básicamente se resumen en simular la actividad endócrina del ovario premenopáusico, a la mínima dosis posible de fármaco y por la vía apropiada para cada paciente. Con ello aseguraremos el control de los síntomas de la disminución hormonal, con la mínima incidencia de efectos secundarios y los riesgos posibles y un buen índice de cumplimiento a largo plazo. Así, debemos considerar dos grupos de mujeres candidatas al TH: aquellas con síntomas derivados del hipoestrogenismo que requieren

ayuda médica y mujeres asintomáticas con riesgo de presentar osteoporosis. Para el inicio del tratamiento, siempre debemos recordar las indicaciones y contraindicaciones de la TH:<sup>3</sup>

**Indicaciones:** Alteraciones menstruales premenopáusicas, síndrome climatérico, prevención de la osteoporosis y tratamiento de la atrofia uro-genital.

**Contraindicaciones:** Cáncer de mama, cáncer de endometrio, tromboembolismo venoso activo, antecedente de tromboembolismo espontáneo, hepatopatía activa grave y tumores hepáticos, lupus eritematoso, melanoma maligno, diabetes grave con alteraciones vasculares y otosclerosis con deterioro durante el embarazo.

Pero, la paciente que es candidata a recibir este tipo de terapia, debe obligatoriamente ser evaluada en los siguientes aspectos:

1. Función ovárica.
2. Análisis de síntomas y signos.
3. Exámenes mínimos de laboratorio.
4. Evaluación del endometrio.
5. Mamografía y/o ecografía Mamaria.
6. Estudio Densitométrico.
7. Análisis colo rectal.

## 1. FUNCIÓN OVÁRICA

Si bien su utilidad para evaluar el grado de función ovárica durante el climaterio es discutida, es necesaria la evaluación endocrina, debido a que se producen alteraciones severas en el patrón menstrual característico de la paciente, que puede ser un anuncio del advenimiento de su período peri menopáusico. En estas pacientes se debe realizar la dosificación de Hormona Folículo Estimulante (FSH), en los primeros días de la fase folicular (3ro al 7mo día), debido a que el incremento de esta hormona se anticipa al hipoestrogenismo que se establecerá en el futuro. Podría también cuantificarse los niveles circulantes de estradiol para tener una aproximación de la tendencia funcional del ovario.

Durante el período peri menopáusico, se puede observar durante el período del ciclo menstrual, niveles relativamente elevados de FSH (comparados con la etapa media de la vida reproductiva),<sup>4,5</sup> aunque en este período los niveles circulantes del Estradiol pueden ser erráticos, situación que permitiría conocer el grado de función ovárica en forma limitada, mientras que los cambios que ya se producen en los efectores de las hormonas sexuales y se traducen por manifestaciones clínicas (síntomas vasomotores, inestabilidad emocional, sequedad vaginal, insomnio, astenia, etc.) se reflejan de una manera más directa con el declinar de la función ovárica.

\* Médico Ginecólogo – Obstetra. Profesor Principal Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador. Experto Latinoamericano en Climaterio. Maestro Latinoamericano de la Obstetricia y Ginecología. Past Presidente de FESGO (2002 – 2004). Past - Vicepresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (2005 - 2008). Miembro Comité Científico FLASOG (2008 – 2011).

Cuando la mujer se encuentra en la post menopausia (> 9-12 meses de amenorrea) y si el caso lo amerita, en el estudio hormonal debemos buscar el típico estado hormonal de hipogonadismo hipergonadotrópico, es decir FSH elevada (> 40 UI/mL) y estradiol bajo (< 20 pg/mL). Durante la postmenopausia, especialmente tardía, se encuentran concentraciones hasta 10 - 13 veces más altas de FSH y 3 veces de la hormona luteinizante (LH), con respecto a la mujer joven.<sup>5,6</sup>

## 2. ANALISIS DE LOS SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS

Toda paciente debe ser evaluada con una adecuada anamnesis, examen físico minucioso, examen ginecológico completo que incluye la toma de Paptest y completar con exámenes básicos.

Los síntomas y signos de la peri menopausia o postmenopausia suelen ser muy variables. En determinadas pacientes existe una sintomatología muy manifiesta, mientras que en otras pueden ser francamente de menor intensidad, por ello es fundamental emplear escalas o índices que permiten la identificación y cuantificación de los síntomas por la propia paciente. Para este propósito existen varias escalas, algunas de las cuales han ido perdiendo vigencia, (Blatt – Kupperman<sup>7</sup> y Greene<sup>8</sup>, mientras que otras han resultado más prácticas y efectivas, como la escala MRS (Menopause Rating Escala)<sup>9</sup> (anexo), siendo esta última la más recomendada. Recordemos, que estas escalas permiten cuantificar la sintomatología, evaluar la calidad de vida y calificar los efectos de la TH a corto, mediano y largo plazo y es recomendable su aplicación con la finalidad de evaluar la intensidad de la sintomatología, antes y durante el tratamiento. De esta forma podremos medir efectivamente el efecto del la terapia administrada.

Se ha determinado, que los síntomas vasomotores pueden estar presentes hasta en el 85% de las mujeres en el período peri o postmenopáusico inmediato y por lo general son la primera causa que lleva a la consulta a la paciente. Este súbito rubor facial, localizado especialmente en cuello y tórax, se acompaña frecuentemente de sudoración y pueden ser diurnos o nocturnos.<sup>10</sup> La frecuencia de los episodios es muy variable, pero por lo general aparecen por situaciones de estrés, consumo de alcohol, cafeína y alimentos condimentados, así como por las variaciones de la temperatura ambiental.<sup>10-13</sup> Pueden acompañar alteraciones en el patrón de sueño, palpitaciones, taquicardia, malestar general, etc. Los síntomas psicológicos son frecuentes aún desde la perimenopausia y comprenden cambios en el carácter, humor, inestabilidad emocional con tendencia a la depresión, especialmente en mujeres con antecedentes previos.<sup>14</sup> Es importante destacar que los sofocos poseen una etiología incierta y compleja; sin embargo se atribuye a inestabilidad del centro termorregulador que conlleva vasodilatación periférica errática, transitoria y repentina de los vasos sanguíneos de la piel.<sup>15</sup>

En un plazo mediano, los trastornos urogenitales estarán presentes en casi el 50% de las pacientes postmenopáusicas<sup>16-19</sup> y entre ellos destacamos: resequedad, irritación, prurito y dispareunia. Es importante destacar que existen mujeres que desde la perimenopausia presentan ya alteraciones en el estado de sus genitales internos y externos, especialmente referidos a la falta de lubricación. También a mediano plazo las mujeres postmenopáusicas refieren sequedad y descamación acentuada de la piel.<sup>20</sup>

## 3. EXAMENES MÍNIMOS DE LABORATORIO

Para la evaluación de la mujer peri y postmenopáusica no son necesarios exámenes de laboratorio sofisticados y son suficientes algunas pruebas de rutina que nos brindan la información necesaria. Debemos efectuar: biometría hemática, perfil bioquímico básico (glicemia, urea, creatinina, ácido úrico), pruebas de función hepática (transaminasas) (tabla 1) investigación de sangre oculta en heces y elemental y microscópico de orina. Esta información básica de laboratorio debe ser completada con un perfil lipídico que incluya la cuantificación de colesterol total, lipoproteínas (HDL y LDL colesterol) y triglicéridos. Estos resultados son muy importantes para elegir la TH y su vía de administración.

**TABLA 1: VALORES DE NORMALIDAD DE LOS EXÁMENES DE LABORATORIO**

Examen	Valor normal
Glucosa	70 a 100 mg/dl
Urea	20 a 40 mg/dl
Creatinina	< 1.2 mg/dl
Acido Úrico	3 a 6.5 mg/dl
TGO	< 50 UI/ml
TGP	< 50 UI/ml
Colesterol	< a 200 mg/dl
HDL colesterol	> a 40 mg / dl
LDL colesterol	< a 150 mg/dl
Triglicéridos	< a 180 mg/dl
Glucosa	70 a 100 mg/dl
Relación Colesterol /HDL	< a 4.5

Esta evaluación mínima debe ser realizada previo el inicio de la TH y una evaluación de control se recomienda en un plazo prudencial de 6 meses, especialmente para identificar si los estrógenos por vía oral han incrementado los triglicéridos. De ser este el caso, se debe cambiar la vía de administración de los estrógenos (transdérmica, percutánea o nasal). Si la paciente se encuentra recibiendo progestágenos o tibolona, debe determinarse si existe efecto negativo sobre la concentración de HDL colesterol.

Si durante este examen de control se encuentran cambios importantes (dislipidemias), se debe corregir la terapéutica y/o los hábitos alimentarios y volver a realizar una nueva valoración de laboratorio en 3 meses; caso contrario será prudente una evaluación bianual.

Si la paciente presenta un severo incremento de triglicéridos (> a 500 mg/dL), es importante analizar si el HDL colesterol ha disminuido y si existe resistencia a la acción de la insulina (riesgo de diabetes). Para continuar la TH en estos casos se debe primeramente iniciar una terapéutica dietética y farmacológica para disminuir la hipertrigliceridemia y de ser necesario se debe cambiar la vía oral de la TH hacia la vía transdérmica, percutánea o nasal.

Cuando la paciente tiene un perfil lipídico normal y no se encuentran otros factores de riesgo cardiovascular se puede solicitar un control lipídico dejando pasar un período de al menos 2 años.

#### 4. EVALUACIÓN DEL ENDOMETRIO

Si bien en la actualidad el mejor estudio del endometrio constituye el recurso ecográfico, existen también alternativas que las citaremos brevemente:

##### 4.1. Evaluación ecosonográfica del endometrio

El estudio ecográfico del endometrio debe ser realizada por vía vaginal.<sup>21</sup> Durante el examen ecosonográfico no solo se debe evaluar el grosor endometrial sino las características de este, de acuerdo a la situación de cada mujer. Se considera que si el grosor endometrial es mayor de 5 mm, aún sin sangrado, se justifica su biopsia, debido a que en estas pacientes hasta en un 30% este grosor endometrial se asocia con hiperplasia.<sup>22</sup> Si el grosor del endometrio es mayor a 5 mm y si la paciente presenta sangrado, con mayor razón se justifica biopsia.<sup>22</sup> Endometrios menores a 4 mm, deben ser considerados atróficos y sin patología.<sup>23,24</sup>

En distintos estudios realizados en mujeres con sangrado uterino postmenopáusico se demuestra en forma consistente que un grosor endometrial mayor de 5 mm tiene una alta sensibilidad para detectar patología (95%), mientras que cuando el grosor es menor de 5 mm existe un alto valor predictivo negativo (99%).<sup>21</sup> También se sugiere, en la paciente postmenopáusica que presentan sangrado, realizar sonohisterografía y biopsia,<sup>25</sup> e incluso algunos autores recomiendan en estos casos realizar histeroscopia, con la finalidad de evaluar visualmente el endometrio y tomar una biopsia dirigida.<sup>3</sup>

Cuando se realiza ecografía con la finalidad de estudiar el endometrio, es importante incluir también el análisis de los anexos, con la finalidad de descartar cualquier patología ovárica, como la presencia de masas de aspecto sólido y/o mixto. En general, el ovario postmenopáusico, se transforma en una estructura en proceso de atrofia, de superficie irregular, con peso inferior a 10 gramos lo que en el estudio ecográfico representa un volumen de 3.7 cm<sup>3</sup>.<sup>26,27</sup>

##### 4.2. Prueba del sangrado con progesterona:

Esta prueba, cada vez menos utilizada, se realizará si buscamos descartar la presencia de efecto estrogénico a nivel endometrial, debiendo la paciente presentar amenorrea por un período no menor a 12 meses. La prueba de progesterona o Test de Gambrell,<sup>28</sup> consiste en administrar acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día, durante un período de 10 días. También se puede aplicar IM 100 mg de progesterona oleosa en una sola administración. Si no se presenta sangrado, significa que no existe estímulo estrogénico a nivel endometrial, confirmando así el hipoestrogenismo y se descarta un cuadro de hiperplasia endometrial. Si existe respuesta con sangrado, se debe sospechar que durante la amenorrea existe secreción de estrógenos endógenos y la presencia de hiperplasia endometrial. Si no existe sangrado, se puede iniciar la TH; pero si existe sangrado, se debe realizar biopsia endometrial para confirmar por estudio histopatológico hiperplasia de endometrio y/o descartar carcinoma. Desde el advenimiento de la ecosonografía, especialmente por vía transvaginal, la prueba de progesterona ha pasado a un segundo plano y no es utilizada rutinariamente.

No debemos olvidar que existe evidencia sólida y concluyente que la terapia con estrógenos sin oposición, en dosis moderadas y elevadas, se asocia con un aumento en los índices de hiperplasia endometrial (y aumento de carcinoma endometrial), sangrado irregular, además del incumplimiento en el tratamiento.<sup>29</sup>

#### 4.3. Biopsia de endometrio

La biopsia del endometrio debe ser realizada especialmente en pacientes que presentan patología de sangrado o que tienen un endometrio superior a 5 mm en el estudio ecográfico, caso contrario la TH puede iniciarse sin la necesidad de biopsia endometrial. En casos especiales se puede considerar la necesidad de realizar histeroscopia, pudiendo en el transcurso de la misma tomar una biopsia de zonas sospechosas.<sup>3</sup>

#### 5. MAMOGRAFIA Y/O ECOGRAFIA MAMARIA

El cáncer de mama es la malignidad más frecuente en mujeres y es la principal causa de muerte de mujeres entre 45 y 55 años. Más de la mitad de los casos pueden ser explicados si identificamos los factores de riesgo: edad de menarquia, edad del primer nacimiento a término, edad de menopausia, antecedentes de patología mamaria proliferativa y el estado socio-económico. Una décima parte puede estar relacionada a la existencia de historia familiar de cáncer mamario, si bien los factores hereditarios pueden ser difíciles de identificar, existen mutaciones familiares específicas del ADN que influyen en el inicio o son promotores del cáncer y se trata de genes débiles que están influenciados por factores ambientales. Las mutaciones BRCA1 y BRCA2 son mutaciones genéticas importantes con pocas influencias ambientales.<sup>30,31</sup>

Se ha demostrado que la incidencia de cáncer de mama incrementa con el avance de la edad de la mujer.<sup>32</sup> Si bien no existe pruebas evidentes que los estrógenos desarrollen cáncer de mama, si existen planteamientos que sugieren que pueden incrementar el crecimiento de un cáncer ya existente. En la mamografía de la mujer postmenopáusica se puede identificar de una manera precoz un cáncer mamario, siendo por lo tanto un método adecuado de pesquiasaje. Esta posibilidad se presenta por cuanto en la mama de la mujer postmenopáusica los elementos glandulares y el tejido conectivo son remplazados por tejido adiposo;<sup>33</sup> en estos casos, en el examen radiográfico la mama se presenta radiolúcida y trasparente, condiciones que facilitan el diagnóstico.

La densidad mamaria aumentada incrementa el riesgo de cáncer de mama en 1.8-6 veces. Las lesiones proliferativas con atipia, son consideradas como precursores del cáncer invasivo, a pesar de que la enfermedad invasiva no se produce en todos los casos. La presencia de una lesión maligna como carcinomas ductales o carcinomas *in situ* invasivos, tienen un 5% de posibilidades de desarrollar un cáncer contralateral en 10 años.<sup>34,35</sup>

Existe consenso que la mujer a partir de los 40 años debe someterse a una mamografía anual para el diagnóstico precoz del cáncer de mama. Esta conducta recomienda el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, la Sociedad Americana del Cáncer y el Colegio Americano de Radiología. Esta indicación se fundamenta en las tasas de incidencia de cáncer de mama detectadas en los programas de pesquiasaje realizados en ese país. El beneficio de la mamografía es la reducción de la mortalidad como se demuestra en varios estudios aleatorios en los que se determina una reducción superior al 30%. (36-38) (Tabla 2) Si en la Mamografía existe la más mínima evidencia de alteraciones o dudas, siempre es aconsejable complementar el estudio de mama efectuando Ecografía Mamaria, técnica diagnóstica de mayor sensibilidad, especialmente en casos de mamas muy densas.

**TABLA 2: DISMINUCIÓN DE MORTALIDAD SEGÚN GRUPO ETÁREO E INTERVALO DE CONTROLES**

Edad	Intervalo de control	Disminución de la mortalidad
40 - 49	Anual	36 %
	Cada 2 años	18 %
	Cada 3 años	4 %
50 - 59	Anual	46 %
	Cada 2 años	39 %
	Cada 3 años	34 %
60 - 69	Anual	44 %
	Cada 2 años	39 %
	Cada 3 años	34 %

El tamizaje con mamografía reduce la mortalidad en edades comprendidas entre los 40 y 70 años. Las mujeres con factores de riesgo se beneficiaran más del tamizaje anual que las mujeres de bajo riesgo. En mujeres entre 40-49 años los ensayos cribados disponibles no muestran diferencias entre la realización de la mamografía anual o bianual. En las mujeres mayores de 50 años existe una pequeña evidencia a favor de la mamografía anual frente a la bianual. En edades superiores a los 70 años no existen ensayos que demuestren la utilidad del tamizaje.<sup>30,31</sup>

En algunos casos, cuando el diagnóstico no es seguro, es necesario complementar la mamografía con el estudio ecsonográfico y en especial cuando existen:

- mamas densas en la mamografía,
- alteraciones mamográficas indeterminadas,
- masa palpable con mamografía negativa,
- seguimiento de lesiones conocidas con aspecto ecográfico benigno,
- presencia de implantes,
- secreciones por el pezón.

En las pacientes que se encuentran recibiendo TH, se ha reportado aumento de la densidad radiológica, simétrica o asimétrica, localizada o difusa. Incluso las lesiones benignas pueden sufrir cambios en su tamaño (fibroadenomas, quistes, etc), ocasionalmente puede la paciente manifestar mastalgia; por ello, la paciente que se encuentra recibiendo TH debe tener necesariamente una evaluación mamaria cada año. Esta conducta permitirá detectar en forma oportuna cualquier lesión sospechosa, situación que justificará en forma inmediata la suspensión de la TH.

Finalmente señalamos que la NAMS (*The North American Menopause Society*), en referencia a la evaluación de la paciente antes de ingresar a un régimen de Terapia Hormonal, destaca la importancia de tener una Mamografía, preferiblemente unos doce meses antes del inicio de la terapia hormonal, pues tendríamos una evaluación de seguimiento en el tratamiento, con mayor fiabilidad desde una línea basal (NAMS).<sup>39</sup>

En los últimos años, se ha podido establecer que el desarrollo de cáncer mamario puede ser debido a los siguientes mecanismos:<sup>40</sup>

- a. Estimulación de la proliferación celular mediada por receptor.
- b. Activación metabólica del Citocromo P450: efectos genotóxicos

c. Inducción de aneuploidías

Además se ha manifestado que los complejos factores que se asocian al desarrollo de cáncer de mama, tienen como explicación mecanismos Genotóxicos y Mitogénicos, en los cuáles estarían involucrados los procesos del metabolismo oxidativo de los estrógenos, el cuál es mediado por un complejo de Citocromos P450 y constituye una vía de activación metabólica, que genera radicales libres reactivos y metabolitos intermedios reactivos, que pueden producir directamente tensión oxidativa y daño genómico.<sup>41,42</sup>

La familia del citocromo P450 es un grupo grande y diverso de enzimas, localizados en la membrana interna de mitocondrias o en el retículo endoplásmico,<sup>43</sup> siendo su función catalizar la oxidación de sustancias orgánicas y cuyos substratos son los intermediarios metabólicos, tales como lípidos, hormonas esteroides, así como sustancias xenobióticas como drogas.

Así se ha podido observar que los estrógenos en su catabolismo sufren procesos de hidroxilación, ya sea uno de los siguientes carbonos: 16,2 o 4, el cuál depende del tipo de Citocromo P450 que genéticamente tiene la paciente. Así se conoce que:

- a. 2 alfa hidroxy derivados: inhibidores de la proliferación celular con acción antiestrogénica *in vivo*,<sup>44</sup> - pierden potencia estrogénica.
- b. 16 alfa hidroxy derivados: estimulan mitosis - presentan efectos genotóxicos directos sobre las células blanco.<sup>45</sup>

## 6. ESTUDIO DENSITOMÉTRICO

Debido al hipoestrogenismo de la postmenopausia,<sup>46</sup> existen cambios importantes en el remodelamiento del hueso: aumento del número de sitios de activación y de las unidades de remodelamiento,<sup>47</sup> llevando a un estado de mayor resorción frente a la formación, fenómeno que conlleva la disminución de masa ósea,<sup>48,49</sup> en especial del hueso trabecular. Estos cambios, desde la perimenopausia y postmenopausia temprana justificarían la realización de estudios para valorar la Densidad Mineral Ósea (DMO). Pese a esto, los estudios masivos de rutina con densitometría ósea no están indicados, inclusive en la perimenopausia, debido a que:

- a. No se ha establecido la eficiencia del inicio de la terapia preventiva en la perimenopausia en la prevención de fracturas futuras,
- b. El número de mujeres evaluadas y tratadas es muy alto para prevenir una sola fractura,
- c. La relación costo-beneficio es baja.

Mientras no existan evidencias sólidas que apoyen la investigación rutinaria de la medición de la DMO por densitometría, se recomienda la evaluación individual, es decir medir la DMO en mujeres con factores de riesgo de osteoporosis.

Al respecto el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), recomienda realizar densitometría a partir de los 60 años y antes únicamente cuando existan factores de riesgo para osteoporosis.<sup>50</sup> Se ha demostrado una asociación consistente con: edad, raza blanca, bajo peso o pérdida de peso, historia personal o familiar de fractura previa, antecedente de caídas. Otros factores menos consistentes pero también relacionados son los hábitos como el tabaco, alcohol, cafeína, baja ingesta de calcio y vitamina D y fármacos (anticonvulsivantes, heparina, litio etc).<sup>51</sup>

Es sugestivo efectuar una evaluación de DMO por densitometría en la peri o postmenopausia, si esta evaluación afecta la decisión de iniciar un tratamiento preventivo; pero, si la paciente ya decidió iniciar TH para otros motivos, ya no sería necesario realizar este examen,<sup>52</sup> con este objetivo, pero si estaría recomendado efectuarlo con la finalidad de conocer cuál el estado de su masa ósea actual y poder evaluar el impacto de la TH sobre el estado de su masa ósea, conociéndose que los cambios en el hueso trabecular deberían ser detectables en el lapso de un año, no debiendo realizar una reevaluación por densitometría antes de este tiempo. Puede inclusive ser útil para analizar si la dosis administrada ha sido un factor positivo para disminuir la pérdida ósea, ya que se reporta que el 1.2% de pacientes que reciben TH continúan perdiendo su DMO, por lo tanto sería importante reajustar la dosis.<sup>53</sup>

El diagnóstico de osteoporosis debe ser efectuado por densitometría, la cuál debe ser efectuada mediante la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) y al menos debe realizarse en dos localizaciones: columna lumbar y/o cadera y/o con el estudio a nivel de antebrazo. La DEXA no debe ser considerada una prueba de cribado poblacional y está indicada a pacientes que presenten especialmente factores de riesgo más importantes.<sup>51</sup>

## 7. ANÁLISIS COLO - RECTAL

La incidencia del Cáncer Colo - Rectal está relacionado a la edad y sus tasas se incrementan en forma notable a partir de los 50 años de edad. En estos casos, la sobrevida depende especialmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Su sospecha clínica debe iniciarse con sus antecedentes familiares y/o personales. La historia clínica es básica para obtener antecedentes de Cáncer Colo - Rectal y/o adenomas del colon y/o recto en familiares de primer, segundo y tercer grado. En ausencia de factores se considera población de riesgo medio a las pacientes con edad igual o mayor a 50 años. Por ello, en las mujeres mayores de 50 años debe recomendarse un examen que detecte sangre oculta en heces, el cuál debe ser al inicio y efectuado en forma anual o bianual.<sup>54,55</sup>

## SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE: EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

La mujer que ha iniciado un tratamiento con TH debe ser reevaluada a los 3 meses, con la finalidad de identificar posibles efectos secundarios (mastodinia, cefalea, sangrado irregular, intolerancia, etc), así como ratificar los efectos buscados (control de síntomas vasomotores, mejor estabilidad emocional, mejoría en el sueño, disminución de síntomas urogenitales, etc) y si no existen efectos secundarios importantes, debemos estimular la continuidad de la terapia. En realidad no existen pautas absolutas para el control posterior, sugiriéndose que los controles deben ser al menos cada 4 o 6 meses.

En el seguimiento de una mujer que se encuentra recibiendo TH, siempre debemos efectuar un análisis adecuado de sus riesgos y beneficios y aquello es determinante para conocer el tiempo de duración de ésta terapia. Por ello, es importante y fundamental la

necesidad de individualizar el tratamiento, en función de la edad de la paciente, edad y forma de presentación de la menopausia, características socioculturales y médicas o los riesgos de padecer enfermedades crónicas. El tratamiento individual es mandatorio cuando se pretende mantener y justificar la TH a largo plazo, tiempo en el cuál las ventajas pueden ser menores y los efectos secundarios incrementarse. Una propuesta interesante para no dejar la TH, una vez mantenido durante un tiempo razonable, podría ser la utilización de las bajas dosis.<sup>3</sup>

Para el control y seguimiento, no olvidar efectuar un seguimiento de su historia clínica, evaluar su sintomatología (MRS), realizar en cada control el examen general, ginecológico y mamario, tomar peso y presión arterial, citología cérvico-vaginal (anual) y la mamografía en el período establecido. También no debemos olvidar un perfil lipídico, hepático y la química sanguínea, ecografía transvaginal y densitometría ósea.<sup>3</sup>

Siempre debemos tener presente las razones que nos obligarían a suspender la TH: cefalea severa, alteraciones sensoriales repentinas, tromboflebitis o tromboembolia, ictericia, hepatitis, prurito generalizado, epilepsia, y la hipertensión arterial brusca y severa.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

- El manejo y seguimiento de la paciente climatérica será individualizado y debe cumplir los requerimientos mínimos necesarios para asegurar que la TH brindará un adecuado equilibrio entre los beneficios y los probables riesgos de la misma.
- Conocer al detalle la sintomatología y efectuar un examen físico riguroso debe ser una condición básica. La sintomatología clínica presente será fundamental para tomar una conducta de TH. Complementar con los análisis de laboratorio (química sanguínea, perfil lipídico y FSH) es una necesidad fundamental.
- A toda paciente deberá realizársele un frotis cérvico-vaginal, evaluándose además su estado endometrial (ecográfico o por privación), mamario y densitométrico óseo (opcional, excepto en las pacientes que presenta factores de riesgo para osteoporosis).
- En casos necesarios incluso podría recurrirse a la histeroscopia (con biopsia endometrial), colonoscopia y/o sigmoidoscopia.
- Es importante no olvidar las indicaciones y las contraindicaciones de la TH, antecedentes y patologías que se debe identificar en la paciente.
- Durante las consultas de seguimiento, siempre debemos preguntar e identificar la probable presencia de efectos secundarios y/o complicaciones que obligarían a suspender la TH en forma parcial o definitiva. Por ello, en las consultas de seguimiento, siempre debemos tener presente la evaluación de laboratorio y los exámenes complementarios requeridos (paptest, ecografía mamaria (anual), densitometría ósea (bianual) o quizá marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo (si fuesen necesarios).

**ANEXO: MRS (MENOPAUSE RATING SCALE)**

	<b>SINTOMATOLOGIA</b>	<b>Ninguno</b>	<b>Poco severo</b>	<b>Moderado</b>	<b>Severo</b>	<b>Muy severo</b>
	<b>Puntuación</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	Sofocos, sudoraciones, bochornos					
2	Molestias del corazón (cambios inusuales en el latido: saltos, dilatación, opresión)					
3	Problemas del sueño (dificultad para conciliar, dormir toda la noche, despertarse temprano)					
4	Estado de ánimo depresivo (decaída, triste, lágrimas fáciles, falta ganas, cambio de humor)					
5	Irritabilidad (nerviosa, tensa, agresiva)					
6	Ansiedad (impaciencia, pánico)					
7	Agotamiento físico y mental (mal desempeño, falta de memoria, no concentración)					
8	Problemas sexuales (cambios de deseo, de la actividad, de la satisfacción)					
9	Problemas de vejiga (dificultad al orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar)					
10	Resequedad vaginal (sensación de sequedad, ardor y problemas en el coito)					
11	Problemas musculares y en articulaciones (dolores reumatoides y de articulaciones).					

**Síntomas Somáticos:** bochornos, palpitaciones, trastornos del sueño, molestias óseo – musculares (Items: 1,2,3 y 11)

**Síntomas Psicológicos:** Depresión, irritabilidad, ansiedad, cansancio (Items: 4,5,6, y 7).

**Síntomas Urogenitales:** Problemas sexuales, problemas de vejiga, sequedad vaginal (Items: 8,9 y 10).

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Writing Group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002; 288:3213-33
2. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA, 2004; 291:1701-1712
3. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2004.
4. Reyes FI, Winter JS, Faimen C. Pituitary – ovarian relationships preceding the menopause. Am J Obstet Gynecol, 1977; 129:557-564
5. Franchimont P, Demoulin A, Verstraelen P, et. al. Nature and mechanism of action of inhibin: perspective in regulation of male fertility. J Int Androlog, 1978; 2:69-80
6. Lobo RA. Absorption and metabolic effects of different type estrogens. Obstet Gynecol Clin North Am, 1987; 14:143
7. Campodónico I, Jorquera A, Valdivia I. Tratamiento no hormonal del Climaterio: ensayo terapéutico con Veralipride. Rev Chil Obstet Ginecol, 1985; 50:485-490
8. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas, 1998; 29:25-31
9. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et.al. Impaired quality of life among middle aged women: A multicentre Latin American study. Maturitas, 2008; 61:323-329
10. Chang RJ, Judd HL. Elevation of skin temperature of the finger as an objective index of postmenopausal hot flushes. Standardization of technique. Am J Obstet Gynecol, 1979; 135:713-717

11. Filella MC. Aspectos clínicos de la menopausia. En: Palacios S. Climaterio y Menopausia. Madrid. Ed. Mirpal, 1992. pp.64,98
12. Kronenberg F. Hot flashes: Epidemiology and physiology. Ann NY Acad Sci, 1990; 592:52-86
13. Voda AM. Climateric hot flash. Maturitas, 1981; 3:73-90
14. Wooley MA, Grady D, Cauley JA. Post menopausal estrogen therapy and depressive Symptoms in older women. J Gen Intern Med, 2000; 15:535-541
15. MacLenann A, Lester S, Moore V. Terapia de reemplazo estrogénico por vía oral versus placebo para el tratamiento de los sofocos. En: Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Numero 2, Oxford.
16. Iosif C, Bekassy Z. Prevalence of genito - urinary symptoms in the late menopause. Acta Obstet Gynecol Scand, 1984; 63:257-260
17. Molander U, Milsom I, Ekelund P. An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. Maturitas, 1990; 12:51-60
18. Milson I, Arvidson L, Ekelund P, Molander U, Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. Act Obstet Gynecol, 1993; 72:286-291
19. Hillier SL, Kronh MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen peroxide - producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. Obstet Gynecol, 1992; 79:369-373
20. Brincat M, Moniz CF, Studd J., et al. Long term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. Br J Obstet Gynecol, 1985; 92:256-269
21. Dubinsky TJ, Parvey HR, Markland N. The role of transvaginal sonography and endometrial biopsy in the evaluation of peri and postmenopausal bleeding. Am J Radiol, 1997; 169:145-149
22. Holbert TR. Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol, 1997; 176:1334-1339
23. Van den Bosch T, Van den Dael A, Van Schoubroeck D. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. Obstet Gynecol, 1995; 85:349-352
24. Ausin J. Definición y Epidemiología de la Menopausia. En: Palacios S, ed. Climaterio y Menopausia, Vol I. Ed. Mirpal, Madrid, 1993. pp.9-15
25. O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. Am J Obstet Gynecol, 1998; 178:956-961
26. Woswamy RK, Cambell S, Royston JP, Bhan V, Battersby RH, Hall VJ. Ovarian size in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol, 1988; 95:795-801
27. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, Estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycle of older women. J Clin Endocrinol Metab, 1976; 42:629-636
28. Gambrell RD, Massey KM, Castañeda TA, et al. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. Obstet Gynecol, 1980; 55:732-738
29. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas: hiperplasia endometrial y sangrado irregular. En: Biblioteca Cochrane Plus 2008, número 2, Oxford.
30. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, Foster RS Jr, Hendrick E, Eyre HJ, Sener S; American Cancer Society High-Risk Work Group; American Cancer Society Screening Older Women Work Group; American Cancer Society Mammography Work Group; American Cancer Society Physical Examination Work Group; American Cancer Society New Technologies Work Group; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin, 2003; 53:141-169
31. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. Ann Intern Med, 2002; 137:344-346
32. Medina E, Marre B, Yarrazabal M, et al. Cáncer de mama en Chile. Rev Med Chile, 1981; 109:987-991
33. Pretchel K. Masthopatic un altersabbangige Brustdrusen verandernager. Fortschr Med, 1971; 89:1312-1315
34. Foidart JM, Colin C, Denoo X, et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. Fertil Steril, 1998; 69:963-969
35. Söderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, et al. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. Obstet Gynecol, 1997; 176:123-128
36. Kopans DB. Screening for breast cancer and mortality reduction among women 40-49 years of age. Cancer, 1994; 7:311-322
37. Tobar L, Duffy SW, Vitak L, et al. The natural history of breast carcinoma. Cancer, 1999; 86:449-462
38. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. Cancer, 1994; 74:231-238
39. NAMS: Estrogen and Progestogen use in peri - and postmenopausal women: March 2007 Position Statement of de North American Menopause Society. Menopause, 2007; 14:1-15
40. Russo J, Russo I. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. J Esteroid Bioche Mol Biol, 2006; 102:89-96
41. Roy D, Liehr J. Temporary decrease in renal quinone and reductasa activity induced by chronic administration of estradiol to male Syrian hamsters - increased superoxide formation by redox cycling of estrogen. J Biol Chem, 1988; 263:2646-3651
42. Meads T, Schorer T. Polarity and nucleation of microtubules in polarized epithelial cells. Cell Motil Cytoskeleton, 1995; 32:273-288
43. Martin D, Mayes P, Rodwell V. Bioquímica de Harper. Ed. El Manual Moderno, 2008.
44. Bradlow HL. Nutrient modulation of female hormone metabolism: Modifying breast cancer risk. In: Functional Medicine Approaches to Endocrine Disturbances of Aging. Vancouver: British Columbia: Institute of Functional Medicine Proceedings, 2001: 100-114
45. Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA, Sepkovic DW, Hu XP, Khalil A, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997; 6(7):505-509
46. Aguirre W. Climaterio y Menopausia: aspectos endocrinos, clínicos y fisiopatológicos. Rev Ecuador Ginecol Obstet, 1995; 49:9-19
47. Revé J. A statistical analyses of iliac trabecular bone dynamics. Clin Orthop, 1987; 213:264-278
48. Devlin H, Ferguson MW, Carter DH. Cancellous bone resorption in the proximal ilium of the ovariectomized rat. Calcif Tissue Res, 1990; 46:395-400
49. Monier-Faugere MC, Friedler RM, Baus F, Malluche HH. A new bisphosphonate, MB21.0955 on the bone loss associated with cessation of ovarian function in experimental dogs. J Bone Miner Res, 1993; 8:1345-355
50. NIH Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy, 2000
51. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Clin Med Am J, 2002; 12;167:S1-34
52. Osteoporosis Consensus Statement. Australia 1997.
53. Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Non - responders to hormone replacement therapy for the prevention of postmenopausal bone loss: do they exist?. Osteoporosis Int, 1994; 4:36-42
54. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. N Eng J Med, 2004; 350:991-1004
55. Grupo de Trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2004.