

# Artículos Originales

## TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN LA PERIMENOPAUSIA. UNA ALTERNATIVA PARA LA MUJER QUE NO DESEE MENSTRUAR. ESTUDIO PRELIMINAR.

Alejandro Siu

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar los resultados de la administración de tibolona como terapia de reemplazo hormonal en perimenopáusicas que aún presentan sangrado uterino. **Diseño:** Estudio observacional clínico. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Cincuenta mujeres perimenopáusicas con FSH sérico mayor de 40 UI/mL y ausencia de patología ginecológica, a quienes se administró tratamiento combinado de tibolona y píldoras anticonceptivas, con el fin de abatir el endometrio, para luego prescribir tibolona sola. **RESULTADOS:** El 50% de las pacientes estudiadas respondió satisfactoriamente a este esquema terapéutico. **CONCLUSIÓN:** El esquema terapéutico combinado de tibolona y píldoras anticonceptivas puede lograr la amenorrea en un grupo de mujeres perimenopáusicas. **Palabras clave:** Perimenopausia; Terapia hormonal de reemplazo; Tibolona.

Ginecol Obstet (Perú) 2001; 47 (4): 216-8.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine the results of tibolone administration as hormonal replacement therapy in perimenopausal women still presenting uterine bleeding. **DESIGN:** Clinical observational study. **MATERIAL AND METHODS:** Fifty perimenopausal women presenting serum FSH above 40 IU/L and absence of gynecologic pathology received combined treatment with tibolone and contraceptive pills, in order to diminish endometrium thickness, so as to then prescribe tibolone alone. **RESULTS:** Fifty per cent of patients responded satisfactorily to this therapeutic regime. **CONCLUSION:** The combined therapy of tibolone and contraceptive pills can achieve amenorrhea in a group of perimenopausal women. **Keywords:** Perimenopause; Hormonal replacement therapy; Tibolone.   
Ginecol Obstet (Perú) 2001; 47 (4): 216-8.

Servicio de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Centro Médico Corpac, Clínica Montesur  
Dirección: Gonzáles Olaechea 165 San Isidro.  
Teléfonos: 441-4349 y 966-1002

### INTRODUCCIÓN

En el climaterio existe un período en el cual no se establece la amenorrea característica de la menopausia. En este período premenopáusico existen alteraciones de la menstruación, muchas veces con presencia de síntomas vasomotores -como bochornos, taquicardias-, trastornos de la conducta y del sueño, que ameritan instalar un tratamiento hormonal. Ello no sólo aliviará las molestias descritas, sino, también puede prevenir una serie de acontecimientos mediatos, como alteraciones de los lípidos en sangre, mayor riesgo cardiovascular, osteoporosis, atrofia genital, predisposición a la enfermedad de Alzheimer, entre otras<sup>1,7</sup>.

Con la existencia de diversos esquemas de tratamiento<sup>8,13</sup>, el abanico de posibilidades permite prescribir acorde a las expectativas de la paciente.

Algunas pacientes desean conservar la menstruación, otras prefieren no menstruar más. Para aquellas que desean menstruar, generalmente se les administra tratamientos secuenciales o combinados, seguidos de breve interrupción para permitir la descamación, y luego reiniciar el tratamiento indefinidamente. A las que no desean menstruar, se les administra hormonas combinadas en forma ininterrumpida.

En algunas pacientes que no desean menstruar, 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 sensi-



bles, con reacción idiosincrática a los estrógenos. En estos casos, uno de los fármacos de elección sería la tibolona, pero, una condición para su empleo es la ausencia de regla por un año o más, debido al aumento del riesgo de sangrado intermenstrual<sup>14</sup>.

Es para este grupo de pacientes para quienes se plantea la presente propuesta, de iniciar tibolona en pacientes perimenopáusicas que aún reglan -aunque sea irregularmente-, asociada con hormonas combinadas, tratando de llevarlas a la amenorrea. Una vez conseguida esta condición, se continuaría con tibolona sola.

## 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 hasta junio de 2001.

Los criterios de inclusión fueron estar sana, aceptar recibir tibolona, estar en la perimenopausia (con presencia de reglas, aunque fueran irregulares), FSH sérico mayor de 40 y ausencia de patología ginecológica que contraindicara la administración de terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Los criterios de exclusión fueron pacientes con algún tipo de enfermedad crónica, estar tomando alguna medicación anticonvulsivante, tratamiento psiquiátrico, temor o negativa a recibir la TRH, metropatía hemorrágica profusa, tumores de anexos y contraindicación absoluta para el uso de TRH.

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

Una vez iniciada la tibolona asociada a las píldoras combinadas, se trataba de llevar las pacientes 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 administraba la tibolona sola.

## RESULTADOS

El total de pacientes estudiadas fue de cincuenta. La edad promedio de las pacientes fue 47 años, siendo el rango de 39 a 53 años. La paridad promedio fue 2,9.

Treintaiún pacientes (62%) lograron la amenorrea 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 sangrado, como manchado, 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 con amenorrea, doce (24%) sangraron en algún momento del tratamiento con tibolona. De ellas, 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%) abandonaron por problemas de sangrado, peso y mastodinia.

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

## DISCUSIÓN

Es evidente que la detección precoz del cáncer de mama o de cualquier otro cáncer conlleva a una mejor sobrevida y posible curación de la enfermedad. La administración de tibolona altera en menor medida las imágenes radiológicas de la mama<sup>12,15</sup>, lo que permitiría mejorar la calidad del despistaje del cáncer de mama. También, por su mecanismo de acción tejido específico<sup>12,13,16,17</sup>, la tibolona también es recomendable en aquellas pacientes que tienden a presentar miomas o sensibilidad especial a los estrógenos.

La administración continua e indefinida de estrógenos, aun asociados a progesterona, aumenta la densidad de la masa mamaria, que se evidencia en las mamografías, dificultando la evaluación radio-



lógica; también aumenta el tamaño de los miomas. Por ello se reforzaría la idea de prescribir tibolona en estos pacientes<sup>12,15,17</sup>.

Conociendo las bondades de la TRH, es reconocida su 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 supuesta protección a la enfermedad de Alzheimer<sup>28,29</sup>. Sin embargo, en los pacientes antedichos, era menester esperar un año de amenorrea para la prescripción de la tibolona.

Con los resultados de este trabajo, si bien es un pequeño tamaño muestral y que probablemente no tenga una verdadera significancia estadística, sugeriría que la metodología propuesta beneficiaría al cincuenta por ciento 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.

## 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 aging 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 disease 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 y col. Acción de los estrógenos exógenos y progestinas en distintos efectores durante la terapia de sustitución hormonal. *Actual Ginecol Obstet* 1994;6:273-290.
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 y col. Esquemas específicos para la terapia hormonal de reemplazo. *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. Tibolone, a steroid with a tissue-specific hormonal profile, completely prevents ovariectomy-induced bone loss in sexually mature rats. *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 hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998;29:5-18.
19. Green A, Cooke DJ. Life stress and symptoms at the climacteric. *Br J Psychiatry* 1980;136:486-91.
20. Stud JWW. Estrogens and depression in women. *BJHM* 1992;48(5):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. Endothelium 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. Rifici VA, et al. The inhibition of low density lipoprotein oxidation by 17-b estradiol. *Metabolism* 1992;41:1110-4.
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. Mc Graw-Hill Inteamericana. 1998.
29. Henderson VW, et al. Cognitive skills associated with estrogen replacement in women with Alzheimer disease. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:421-30.