

TIPO Y MANEJO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN LA TRH ESQUEMA CÍCLICO

Gustavo Gómez T.*

Con el aumento del número de mujeres que entran al período de la menopausia, debido al aumento de la expectativa de vida al nacer y la disminución de la mortalidad temprana, consecuencia de diagnósticos más tempranos y terapias más efectivas, por una parte, y el interés despertado en los médicos por el tema, por otra, son muchos los profesionales de la medicina que está usando la TRH aún en pacientes asintomáticas.

Aunque se ha llegado a un consenso sobre el efecto protector de la TRH en el sistema cardiovascular con una reducción de hasta el 50% de la mortalidad por ECV en pacientes usuarias corrientes y constantes del reemplazo hormonal y la indiscutible reducción de la pérdida de masa ósea después de la menopausia en estas pacientes, el uso de la TRH es bajo (12% en la Clínica de Menopausia del Centro Médico Imbanaco en Cali) y el abandono es alto.

Las causas de abandono de la TRH involucran tanto a la paciente como al médico. La primera porque sufre los efectos secundarios o los miedos o las expectativas negativas, y los segundos porque no están bien informados o han tomado una posición definida acerca de una complicación determinada o no están lo adecuadamente capacitados para resolver una complicación dada.

Las causas médicas de consulta más frecuentes que generan abandono de la terapia de reemplazo hormonal son:

- a) Tensión mamaria
- b) Cefalea y migraña
- c) Aparición de vasos subdérmicos
- d) Aumento de dilataciones varicosas
- e) Sangrado vaginal anormal
- f) Cáncer de seno
- g) Aumento de peso
- h) Distensión abdominal

Casi la mitad de los ítem anteriores son efectos secundarios de la acción progestacional. Muchos autores han mostrado que la mayor causa de abandono de la terapia de reemplazo es el hecho de que las mujeres no quieren reiniciar la menstruación.

Tradicionalmente, se ha preconizado que todo tipo de sangrado post-menopáusico debe ser investigado, y la biopsia de endometrio ha sido ampliamente usada para tal efecto. Sin embargo, la utilización de cada vez más terapia hormonal ha cambiado el enfoque y el concepto de Hemorragia Uterina Disfuncional Inducida debe ser replanteada.

Terapia de reemplazo estrogénico

Se ha utilizado en el manejo de la sintomatología post-menopáusica de la paciente con o sin útero y de manera cíclica o continua. Trabajos en los años 70 han mostrado una incidencia de carcinoma de endometrio del 24%²⁻³. Hay un incremento de 8-10 veces más cáncer de endometrio cuando se usa sin progesterona². Además la incidencia de hiperplasia endometrial es del orden del 20-30%. Esta es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento. En la actualidad el uso de TRE en pacientes con útero, sólo está indicado en pacientes con intolerancia severa a los progestágenos y bajo una estricta supervisión del endometrio. No hay duda que una mujer que reciba sólo estrógenos y presente sangrado vaginal anormal debe tener una biopsia de endometrio.

Terapia de reemplazo estrógeno-progestágeno (THR)

Es obvio por lo antes dicho que en la actualidad, y después de los trabajos en los cuales se describía la desaparición del riesgo de hiperplasia y/o Ca. de endometrio cuando se usaba progesterona, que ésta está indicada en paciente con útero. Los progestágenos inhiben la síntesis de DNA inducida por los estrógenos. También alteran las enzimas endometriales estimuladas por los estrógenos⁴.

La hiperplasia endometrial se reduce con el uso de 10-12 días de terapia progestínica cada mes. Se ha demostrado que con el uso de estrógenos en forma cíclica por 25 días o continua, el uso de progestágenos debe ser de mínimo 10 días hasta 14 días.

En la terapia continua de estrógenos se puede utilizar progestágeno continuo o cíclico por 10 días, y en ambos se reduce la hiperplasia endometrial preexistente en 98-99%. En el último caso el 80-90% de los pacientes tienen sangrado cíclico.

En la terapia continua usando progestágenos por 12 días el endometrio secretor sólo se encuentra en 61-72%². No se encuentra hiperplasia en el resto de los pacientes, por lo tanto se colige que no se necesita cambio al estado secretor para que haga su efecto protector. Por lo tanto en el esquema continuo si hay sangrado regular se considera que la paciente está adecuadamente protegida. Si la paciente tiene sangrado por fuera del tiempo esperado podría necesitar una biopsia endometrial. Si hay sangrado durante la terapia de progestágeno se ha encontrado endometrio proliferativo², por lo tanto es posible que la dosis de progestágeno sea inadecuada y debe incrementarse puesto que en los pacientes que sangran después del día 10 de progestágeno al terminarlo, muestran endometrio secretor.

En la terapia continua combinada se utiliza el estrógeno y el progestágeno diariamente. En este esquema, el primer trabajo en 280 pacientes, se ha reportado una incidencia de sangrado de menos del 5%. Después se han usado una variedad amplia de regímenes de estrógenos y progestínicos²⁻⁵⁻⁶.

En general hay una alta incidencia de sangrado irregular en los primeros 3-4 meses del inicio de la terapia continua combinada. La incidencia de sangrado es del 25%-92% de las mujeres, sin embargo en estudios con seguimiento de un año o más la incidencia de sangrado vaginal se reduce significativamente⁷⁻⁸.

Todos los trabajos tienen estudios histológicos endometriales y la mayoría muestran atrofia endometrial en la terapia combinada continua.

Los progestágenos usualmente utilizados son medroxiprogesterona, 2,5; 5.0 y 10 mg; acetato de noretindrona 0.350; 0.700 mg. También se usa el acetato de ciproterona a dosis de 1 mg y acetato de noretisterona 1 mg. El uso de estos progestágenos inhibiendo la acción de los estrógenos en el endometrio han despertado el interrogante de si también lo hacen en los efectos del estrógeno en la enfermedad cardiovascular. También se sabe que los progestágenos tienen efectos secundarios como: cambios de conducta, depresión, tensión mamaria, distensión abdominal y aumento de peso, que son dosis dependientes y que algunas pacientes no pueden tolerar. Bajas dosis de progestágeno reducen la ocurrencia y severidad de los síntomas¹.

El sangrado irregular en el esquema continuo combinado con estrógenos conjugados (0.625-1.25 mg y noretisterona 0.35-2.1 mgs usado con el fin de evitar el sangrado por privación y la estimulación estrogénica del endometrio mostró amenorrea en el 65% de los pacientes con baja dosis de estrógenos (0.625). Con la dosis alta (1.25) se encontró sangrado irregular los primeros tres meses de tratamiento en el 53% de los pacientes y a los 15 meses todas estaban en amenorrea. A los seis meses se encuentra atrofia de endometrio en el 56% de los pacientes sin importar la dosis de estrógeno⁹.

Cuando se compara con el tratamiento continuo de estrógenos progesterona con el cíclico y su efecto en tensión arterial, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL no hay cambios significativos pero el sangrado vaginal se elimina en el continuo, mientras el 80% continúa sangrando cíclicamente en el grupo control¹⁰.

Seguimientos de 52 semanas (de un régimen de estrógenos conjugados (0.625 mgs) con medroxiprogesterona (2.5-5 mgs) muestra endometrio atrófico y marcada disminución del sangrado vaginal después de las primeras trece semanas con una mayor disminución después de 26 semanas¹¹.

En un estudio piloto de 48 pacientes con tratamiento de

reemplazo hormonal continuo con 0.625 - 1.25 EC y 10 mg de medroxiprogesterona. Cuando se compara con esquema continuo se encuentra de nuevo atrofia endometrial con mayor atrofia en el grupo de 1.25. Se encuentra un modesto aumento de HDL y en el tratamiento continuo una mayor disminución de LDL en comparación con el cíclico. Un mayor aumento de triglicéridos se encuentra en el esquema continuo⁶.

El sangrado por privación, el sangrado intermenstrual, la necesidad de monitorización del endometrio y los efectos secundarios de los progestágenos, como el síndrome premenstrual son las causas más frecuentes de abandono de la TRH.

Debido a la alta incidencia de sangrado irregular y profuso en el esquema continuo-combinado, y la reiniciación de la menstruación en el cíclico, inducen al médico a hacer una biopsia de endometrio.

Aunque algunos han preconizado la toma de biopsia de endometrio previo al inicio de la TRH, la incidencia de patología en una población de mujeres sin irregularidades es muy baja para justificarlo⁷⁻⁸. La incidencia de anormalidades de endometrio es de menos del 1.5% en pacientes sin sangrado anormal¹².

En los pacientes con tratamiento cíclico combinado recibiendo un progestágeno por 10-14 días, la biopsia de endometrio sería necesaria cuando haya un sangrado irregular y prolongado.

Por otra parte en estas pacientes con terapia combinada continua, cualquier sangrado en los tres o cuatro primeros meses de inicio de la terapia se considera que es debida al tratamiento.

El manejo ecográfico del sangrado anormal en el sangrado postmenopáusico se ha documentado¹³⁻¹⁴ y se han descrito datos como el que el límite de seguridad para pacientes que reciben estrógenos solos es de 6.7 mm; estrógenos más progesterona de 5.4 mm. En endometrios de 8 mm o más de grosor el 30% presentan hiperplasia endometrial histológica.

Finalmente, el sangrado anormal en el esquema continuo combinado:

- a) Es de esperar en los primeros tres o cuatro meses de iniciada la terapia
- b) Posteriormente se disminuye hasta menos del 5% a los trece meses de terapia
- c) Presenta la mayor incidencia de amenorrea comparada con otros esquemas de TRH.
- d) El patrón histológico más común es la atrofia endometrial
- e) Por lo tanto el manejo sintomático puede ser adicionando un suplemento de estrógenos
- f) Si concomitantemente hay síntomas de efectos progestacionales se debe reducir la dosis de éste.

g) El manejo con biopsia endometrial con la cureta de Pipelle se debe reservar para casos de sangrado irregular y prolongado

h) La ecografía es un indicador para biopsia endometrial en la terapia combinada continua, teniendo como límite un grosor de 5 mm

i) El esquema continuo sólo de estrógenos no tiene cabida en las pacientes con útero, a no ser que haya contraindicación absoluta de uso de progestágenos

j) La ablación endometrial sería una buena opción para estas pacientes

BIBLIOGRAFIA

1. Hahn RG. Compliance consideration with estrogen replacement withdrawal bleeding and other factors Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1854.
2. Whitehead MI et al. The role and use of progestogens. Obstet Gynecol 1990; 75: 59'S.
3. Whitehead MI. The effects of estrogens and progesterone on the postmenopausal endometrium. Maturitas 1978; 1: 87.
4. Flowers CE et al. Mechanims of uterine bleeding in postmenopausal patients receiving estrogens alone or with a progestin. Obstet Gynecol 1983; 61: 135.
5. Staland B. Continuos treatment with estrogens and progesterone. A method to avoid endometrial stimulation. Maturitas 1981; 3: 1145.
6. Clisham PR et al. Comparison of continuous versus secuential estrogen and progestin therapy in post menopausal women. Obstet Gynecol 1991; 77: 24.
7. Christiansen C et al. Five year with continuous combined estrogen/progesterone therapy. Effect on calcium metabolism, lipoprotein, and bleeding pattern Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 11087.
8. Leather AT et al. Endometrial histology and bleeding patterns after eighth years of continuous combined estrogens and progesterone therapy in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991; 78: 1008.
9. Magos AL et al. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1985; 165: 496.
10. Stanley G. et al. Continuos estrogen/progestin therapy in menopause. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 1449.
11. Weinstein L. et al. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1534.
12. Archer DF et al. Endometrial morphology in asyntomatic postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 317.
13. Nasri NM et al. Correlation of ultrasound finding and endometrial histopathology inpostmenopausal women. Br J Obstet Gynecol. 1989; 96: 1333.
14. Gramberg S. et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 47.