

MENOPAUSIA, TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL UNA VISIÓN DESDE LA PRÁCTICA CLÍNICA

DR. MARCELO BIANCHI P.
DIRECTOR UNIDAD DE GINECOLOGÍA.
DEPARTAMENTO OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
mbianchi@clc.cl

RESUMEN

La expectativa de vida de la mujer ha aumentado en forma significativa en los últimos 100 años, provocando que una mujer viva alrededor de un tercio de su vida posterior a la menopausia. El hipostrogenismo característico de esta etapa provoca una serie de implicancias clínicas negativas para la mujer.

Si bien el estrógeno ha estado disponible para uso clínico por más de seis décadas, ha habido desconcierto entre los médicos y pacientes a raíz de las distintas opiniones respecto de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de sustitución en la menopausia. El objetivo del presente artículo es entregar una revisión sistemática, exhaustiva y crítica de los diferentes temas y publicaciones seleccionados que abordan los aspectos básicos y clínicos de la terapia hormonal en la menopausia.

SUMMARY

Female life expectancy has increased significantly over the past hundred years. This means that she lives about one third of her lifespan after menopause. Hypoestrogenism, which characterises this period of life, carries several negative clinical implications for her.

Although estrogens have been available as treatment for over six decades, there has been disagreement among physicians and patients about its use, due to the variety of opinions regarding the risks and benefits of hormonal replacement therapy in menopause. This article aims to deliver a systematic, detailed and critical revision on different selected topics and publications that look into the basic and clinical aspects of hormone replacement therapy in menopause.

Key words: Menopause / hormonal replacement therapy / coronary disease.

INTRODUCCIÓN

La expectativa de vida de la mujer en Chile ha aumentado en forma importante en los últimos 100 años, pasando de 48 años en 1900 a 82 años en la actualidad. Utilizando una perspectiva diferente y de acuerdo a información entregada por las compañías de seguros de vida y rentas vitalicias, si una mujer en Chile hoy alcanza los 50 años tendrá una alta probabilidad de estar con vida a los 90 años.

Actualmente en Chile encontramos 2,5 millones de mujeres sobre 45 años, pero siguiendo las proyecciones que realiza la CEPAL para nuestro país el año 2015 ya tendremos aproximadamente 3,2 millones de mujeres sobre los 45 años.

La edad promedio para el inicio de la menopausia en mujeres latinoamericanas blancas sanas, es de 50 años; las mujeres fumadoras y de raza negra llegan a la menopausia en promedio 1,5 a 2 años antes (1). Es probable que un tercio de la vida de la mayoría de estas mujeres transcurra durante la postmenopausia. Este proceso de envejecimiento va acompañado de problemas de salud tales como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas (que incluyen la enfermedad de Alzheimer) y el cáncer. Los investigadores en ciencias básicas y clínicas se han esforzado por desarrollar estrategias de prevención e intervención que ayuden a las mujeres posmenopáusicas a mantener una calidad de vida sana y productiva. Fieser en su libro "Steroids" (Esteroides), publicado en 1959, señaló, "Un extracto de orina de yegua preñada es un potente estrógeno oral, y se dice que produce una sensación de bienestar" (2).

ARTÍCULO RECIBIDO: 27-10-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 15-12-08

La medicina se ha preocupado importantemente en Chile de la salud de la mujer joven en el área de la obstetricia, disminuyendo drásticamente la mortalidad materna con la atención profesional del parto y también en programas, como por ejemplo, de detección del cáncer cérvico uterino con el uso de la citología cervical.

Sin embargo, sólo en los últimos años ha surgido el interés y preocupación de mantener la salud y calidad de vida de la mujer a partir de la menopausia o en la etapa media de la vida.

El conocimiento científico y la observación del envejecimiento de mujeres en el siglo XX nos ha permitido conocer que el hipoestrogenismo característico de la mujer de 50 años provoca una serie de cambios psicológicos y biológicos desfavorables para la mujer. Esta hipótesis provocó que a partir del año 1950 las mujeres en la menopausia en el mundo occidental fueran suplementadas con estrógeno intentando evitar los cambios o trastornos desfavorables. Mucho hemos avanzado en los últimos 50 años, en que ya no sólo se ha consensado el correcto uso de la suplementación hormonal en la mujer en la edad media de su vida, sino que además se ha entendido el proceso del envejecimiento femenino como un todo. Este requiere un manejo multidisciplinario, que aborde el cuidado de la salud de manera de mantener una calidad de vida adecuada a medida que se envejece.

Este número de la revista intenta darnos un enfoque global de la salud femenina a partir de la etapa media de su vida, con las estrategias preventivas y curativas a desarrollar por los grupos de médicos y profesionales de colaboración médica interesados en la salud de la mujer. Dado la trascendencia del manejo del climaterio y el debate permanente respecto a la conveniencia o no conveniencia de la sustitución hormonal, a continuación se presenta una revisión de los puntos de mayor interés en relación terapia de reemplazo hormonal.

FISIOLOGÍA DE LOS ESTRÓGENOS

En mujeres premenopáusicas, el 17β -estradiol es secretado principalmente por los ovarios a través de la androstenediona y testosterona sintetizadas de novo. Los niveles séricos fluctúan entre 150 pmol/L (40 pg/mL) en la fase folicular temprana, 1000 pmol/L (270 pg/mL) en la mitad del ciclo y 400 pmol/L (100 pg/mL) durante la fase secretora media. Una pequeña cantidad de 17β -estradiol se forma a partir de la estrona producida por aromatización extraglandular o periférica de la androstenediona suprarrenal. En mujeres postmenopáusicas, los niveles de androstenediona son similares a los de las mujeres premenopáusicas ooforectomizadas, pero la fuente de androstenediona en estas mujeres la constituyen principalmente las glándulas suprarrenales. El estrógeno predominante en las mujeres postmenopáusicas es la estrona, producida por la aromatización extraglandular de la androstenediona, que es secretada por la corteza suprarrenal (95%) y el estroma ovárico (5%). Prácticamente todo el estrógeno producido por las mujeres postmenopáusicas proviene de la conversión de androstenediona a estrona. Los niveles plasmáticos de estrona y 17β -estradiol en mujeres postmenopáusicas son de aproximadamente 150 pmol/L

(40 pg/mL) y 75 pmol/L (20 pg/mL), respectivamente. La estrona circula principalmente en forma de sulfato de estrona.

A medida que los ciclos menstruales se hacen irregulares durante los años de la perimenopausia, los niveles de 17β -estradiol también fluctúan. Con el cese de la menstruación, la secreción de 17β -estradiol llega a niveles bajos (0.15 pmol/L a < 40 pg/mL), al término del primer año. Estos bajos niveles de estrógeno en los años de postmenopausia están asociados a altos niveles de hormona folículo estimulante.

CONSECUENCIAS DE LA PÉRDIDA DE ESTRÓGENO

La disminución de los niveles estrógeno y sus consecuencias son el sello de la menopausia. Los primeros síntomas son los bochornos y sudoración nocturna. La mayoría de las mujeres que experimentan estas molestias durante la primera fase de la menopausia, buscan ayuda médica. Los bochornos que no son tratados contribuyen al insomnio, cefaleas, fatiga, cambios del ánimo, irritabilidad y, en algunos casos, a la depresión. Las manifestaciones posteriores de la baja producción de estrógeno incluyen atrofia vaginal, dispareunia, urgencia o incontinencia urinaria, cistitis, vaginitis y sequedad de la piel. Las consecuencias a largo plazo de la pérdida de estrógeno incluyen osteoporosis, enfermedad cardiovascular y demencia lo que se traduce en un deterioro de la calidad de vida.

SÍNTOMAS VASOMOTORES

Se le llama bochorno a la sensación de calor leve a intensa, de 1 a 5 minutos de duración, que se expande en forma centripeta desde la parte superior del torso y el cuello, y que en ocasiones es seguida de escalofríos. Cuando la sensación de calor está acompañada de enrojecimiento de la cara, se utiliza el término hiperemia facial, y los episodios acompañados de transpiración durante las horas de sueño se denominan sudores nocturnos. Aunque se desconoce la etiología precisa de esta inestabilidad vasomotora, la evidencia la vincula con la modulación de receptores hipotalámicos α -adrenérgicos involucrados en el importante papel de la norepinefrina en la termorregulación (3, 4). El 70% de las mujeres con menopausia espontánea (5, 6) y un 90% de aquellas que se ha sometido a una ooforectomía bilateral premenopáusica manifiesta tener bochornos.

Se ha promocionado un sinnúmero de cambios de estilo de vida, medicamentos que no requieren de receta médica, fármacos para usos diferentes a los que su rotulación indica, preparaciones a base de hierbas y técnicas alternativas tales como la acupuntura y terapia magnética para aliviar los síntomas vasomotores, sin embargo los resultados son pobres. El tratamiento con mejor resultado es la terapia hormonal clásica (7, 8) con estrógeno (sólo o combinado con progestina) por consiguiente, constituye el punto de referencia o comparación de cualquier droga. En la actualidad se ha demostrado que incluso con dosis muy bajas de estrógenos se logran buenos resultados en la mayoría de las pacientes, incentivando una tendencia a la utilización de dosis cada vez menores.

ATROFIA VULVO VAGINAL

La falta de estrógeno provoca que el epitelio vaginal pierda su característica rugosa y se transforme en una membrana pálida, lisa y frágil, la piel vulvar se torna delgada, pierde elasticidad y el introito se estrecha. Los síntomas resultantes son sequedad, prurito, ardor y dispareunia (9). Si bien sólo un 3% de las mujeres manifiesta sufrir de sequedad vaginal antes de la menopausia, esta condición aumenta rápidamente a medida que el estrógeno disminuye; aproximadamente un 50% de las mujeres manifiesta este síntoma luego de tres años de postmenopausia.

La uretra y el trigono de la vejiga urinaria son tejidos blanco para el estrógeno y presentan atrofia epitelial después de la menopausia; esta condición se asocia desde el punto de vista fisiopatológico con una mayor probabilidad de infección del tracto urinario al avanzar la edad.

La calidad del aparato urogenital es uno de los factores importantes en la mantención de una sexualidad adecuada a medida que las parejas envejecen. Es motivo de consulta frecuente por lo que los médicos debemos tomar una conducta activa, ofreciendo un manejo adecuado ya sea con terapia hormonal sistémica, estrógenos locales, tibolona o hidratantes o lubricantes vaginales en aquellos casos que lo requieran.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La cardiopatía coronaria es la causa principal de muerte en las mujeres de más de 50 años de edad en las sociedades occidentales. Durante su vida, una mujer tiene un 25% de probabilidad de morir a causa de una cardiopatía. Por el contrario, el riesgo de muerte por cáncer de mama es de un 4% y el de muerte post fractura osteoporótica alcanza a un 2,5% (10).

Debido a que la incidencia de cardiopatía coronaria en mujeres es menor antes de la menopausia que después de ésta, generalmente se supone que la pérdida de estrógeno y los cambios asociados con el envejecimiento, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Prácticamente toda la evidencia observacional y experimental demuestra un efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular. Se han descrito numerosos efectos positivos sobre factores de riesgo cardiovascular como vasodilatación coronaria, insulino sensibilidad, disminución del colesterol total y colesterol LDL, efecto antioxidante, etc.

Sin embargo el año 2002 se dan conocer los resultados del estudio WHI (11) (Women Health Initiative), estudio prospectivo y aleatorizado en aproximadamente 16.500 mujeres norteamericanas con un promedio de edad de 62 años que recibieron por 5,2 años estrógenos conjugados equinos en dosis de 0,625 mg/día y medroxiprogesterona acetato en dosis de 2,5 mg/día el cual no evidenció protección. Este hallazgo controversial motivó numerosas publicaciones y explicaciones por lo inesperado del hallazgo. Finalmente surgió con mucho poder la teoría de la existencia de una ventana de oportunidad o momento de inicio para la acción protectora del estrógeno. La evidencia actual sugiere que si la sustitución hormonal es iniciada cercana a la menopausia puede ser un importante factor de prevención primaria. Sin embargo, si esta

sustitución se inicia alejada del momento del hipoestrogenismo no parece conferir protección cardiovascular (12). En el mismo estudio WHI al realizar un análisis de las calcificaciones de arterias coronarias, que corresponde a un indicador importante y de excelente correlación con riesgo coronario, se encontró una significativa disminución de calcificaciones en aquellas pacientes que iniciaron terapia con estrógeno cerca de la menopausia respecto a aquella que utilizaron placebo (13).

Respecto a prevención secundaria el estudio HERS (14, 15) demostró que el uso de hormonas femeninas en mujeres con patología cardiovascular preexistente no significa un aporte, por lo que no se debieran indicar con ese propósito.

ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

El mismo estudio WHI (Women Health Initiative) comentado anteriormente publicado el año 2002 informó un aumento en el riesgo de accidentes vasculares encefálicos (AVE) no fatales en el grupo tratado con estrógeno más progestina (11). El HR (resultado) fue de 1,41 (IC 95%, 1,07-1,85), y el aumento absoluto fue de ocho eventos adicionales (29 versus 21) por 10.000 mujeres al año (un aumento del 0,08%). El mayor riesgo correspondió al AVE isquémico, con un HR de 1,44 (IC 95%, 1,09-1,90), mientras que el riesgo de AVE hemorrágico fue de 0,82 (IC 95%, 0,43-1,56).

Los factores de riesgo para AVE, tales como tabaquismo, presión arterial, diabetes, proteína C-reactiva, interleuquinas, metaloproteinasas de matriz, E-selectina, factor VIII, fibrinógeno y niveles lipídicos, no modificaron el efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre el riesgo de AVE.

El hallazgo de este aumento del riesgo de AVE con el uso de reemplazo hormonal no concuerda con lo revelado por otros estudios randomizados, tales como el HERS (14, 15), en el que el HR para AVE fue de 1,09 (IC 95%, 0,88-1,35). El WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) que evaluó a mujeres con una edad promedio de 71 años y con cardiopatías coronarias establecidas. El estrógeno sólo (1 mg de 17β-estradiol diario) no produjo un aumento del riesgo de AVE en un período de 2,8 años (16).

El leve aumento del riesgo absoluto de AVE observado en el estudio WHI, (8 eventos adicionales por cada 10.000 mujeres en el grupo con reemplazo hormonal) es similar al observado con el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) (17). Si bien el AAS es usado por más personas que la terapia hormonal, el pequeño riesgo de AVE asociado a su administración no ha impulsado una recomendación respecto de que su uso deba restringirse a un período corto o una declaración de que se trate de un fármaco perjudicial como si lo ha sido el reemplazo con hormonas en la menopausia.

MASA ÓSEA

Es universalmente aceptado que el hipoestrogenismo característico de

una mujer en la menopausia provoca pérdida de densidad mineral ósea en forma acelerada, sobre todo en los años inmediatamente siguiente a la menopausia. El presentar una menor densidad mineral ósea condiciona una elevación del riesgo de fracturas osteoporóticas principalmente vertebrales, cadera y muñeca. Diferentes autores han reportado en Chile una incidencia aproximadamente de 30% de osteopenia en mujeres alrededor de los 50 años. Datos similares a los reportados por otros países latinoamericanos (REDLINK). Pero menores para los reportados para Lima, Perú en que 46% de mujeres de 50 años presentan osteopenia(18).

A partir de 1940 se encuentra evidencia que el estrógeno prevenía la pérdida de masa ósea en la menopausia, la mayor parte de las cronologías comienzan con el informe de Lindsay del año 1976 sobre mujeres de Glasgow (19). En este estudio prospectivo, doble ciego y controlado con placebo, la administración de 25 µg diarios de mestranol, iniciada 2 meses, 3 años o 6 años después de una ooforectomía, mantuvo la densidad mineral ósea del metacarpo por más de 10 años. Posteriormente, la publicación de un conjunto de importantes datos congruentes, confirmó que los estrógenos orales y transdérmicos mantienen la densidad mineral ósea en todos los sitios medidos, en particular en la cadera y la columna (20).

El estudio WHI (11) fue el primer estudio clínico, randomizado grande que informó que la terapia combinada de estrógeno con progestina en mujeres postmenopáusicas disminuía significativamente el riesgo de fracturas de cadera (HR 0,67, IC 95%, 0,47-0,96), de vértebras (HR 0,65, IC 95%, 0,46-0,92), de muñeca (HR 0,71, IC 95%, 0,59-0,85) y de todo tipo de fracturas (HR 0,76, IC 95%, 0,69-0,83). Los resultados del estudio WHI son trascendentes, ya que demostró disminución de fracturas en población no seleccionada por osteoporosis sino que en población general.

El estrógeno, tanto solo como combinado con progestina, mantiene la densidad mineral ósea y parece la herramienta más fisiológica en mantener la calidad ósea. La densidad mineral ósea es la medida que define la osteoporosis y en consecuencia, el riesgo de fractura. Es por ello que existe consenso en cuanto a que la terapia hormonal (TH) constituye la terapia de prevención de primera línea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis o en riesgo de presentarla.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se estima que el número de individuos con enfermedad de Alzheimer (EA), otras formas de enfermedades neurodegenerativas y otras demencias se cuadruplicaría durante los próximos 50 años (21, 22). También se estima que 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres mayores de 65 años desarrollará algún tipo de demencia en su vida (22, 23). Aunque la edad y el sexo femenino son los factores de riesgo más predictivos, otros incluyen lesión cerebral, enfermedad cardiovascular (aterosclerosis), diabetes, hipertensión, angina, antecedentes de accidente cardiovascular, accidente vascular encefálico, y antecedentes de

infarto al miocardio. En un estudio de seguimiento de 18 años (24) se observó un grado de sobrepeso u obesidad considerablemente mayor en mujeres que desarrollaron EA a la edad de 70 años (IMC 29,3), a los 75 años (IMC 29,6) y a los 79 años (IMC 28,2), en comparación con mujeres postmenopáusicas sin demencia. Estos autores encontraron que por cada unidad de aumento en el IMC a los 70 años, el riesgo de EA aumentaba en un 36%. Resulta interesante notar que esta asociación entre peso y enfermedad de Alzheimer observada en mujeres no se dio en el caso de los hombres. El grupo etario de mayor crecimiento en casi todo el mundo (particularmente en los países occidentales) es el de las mujeres postmenopáusicas (50 años o más) y estas mujeres tienen una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad. La edad y el sobrepeso parecieran también traducirse en una disminución de la cognición, memoria, flujo sanguíneo al cerebro, metabolismo de la glucosa en el hipocampo y volumen cerebral. Algunos de estos cambios ocurren alrededor de los 60 años al no haber estrógenos, pero existe evidencia no definitiva que el uso de estrógeno podría disminuir el riesgo de enfermedad de Alzheimer (25, 26). Los estudios orientados a definir los beneficios preventivos del estrógeno y progestinas sobre la EA deben incluir los efectos en mujeres postmenopáusicas tanto con sobrepeso como con un peso normal y en distintos grupos etarios.

Una gran cantidad de datos originados principalmente por estudios experimentales en animales e *in vitro* indican que el estrógeno posee varios efectos a nivel vascular y neuronal, entre los que se incluyen el aumento de la producción de óxido nítrico, protección endotelial, vasodilatación, angiogénesis, protección antioxidante, mejoramiento del perfil lipídico, función neurotransmisora, regeneración axonal, producción de factores neurotróficos y disminución de la apoptosis, de la isquemia cerebral, de la actividad GABA, etc.

V. Henderson, uno de los médicos del estudio WHI (11) y encargado de la sección de sistema nervioso central del estudio presentó recientemente en el AAN (American Academy of Neurology) 59th Annual Meeting, Boston, 2007 que aquellas mujeres que habían iniciado el uso de hormonoterapia antes de los 65 años presentaban una significativa reducción del riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer.

En resumen existe demostración de una serie de efectos neuroprotectores de los estrógenos en la sustitución durante la menopausia, sin embargo aún falta información consistente y definitiva en que la sustitución hormonal se traduzca en menor demencia tipo Alzheimer.

CÁNCER DE MAMA

Una de las áreas de mayor conflicto e interés en el tratamiento del climaterio es la relación entre terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama. Los estudios a este nivel son numerosos sin lograr encontrarse una conclusión definitiva. Existen 6 metanálisis al respecto y sólo uno, el de Steinberg (27) logró encontrar una asociación.

Sin embargo la evidencia actual nos ha ampliado el conocimiento. El

año 2002 se dan conocer los resultados del estudio WHI (11), estudio prospectivo y aleatorizado en aproximadamente 16.500 mujeres norteamericanas con un promedio de edad de 62 años que recibieron por 5,2 años estrógenos conjugados equinos en dosis de 0,625 mg/día y medroxiprogesterona acetato en dosis de 2,5 mg/día. El resultado evidenció un aumento no significativo del riesgo de cáncer de mama invasor en la usuaria de terapia hormonal (HR 1,26, IC 95% 1,00-1,59).

Sin embargo, en el informe actualizado, al cabo de 5,6 años de seguimiento, se demostró que sí había significancia estadística tanto para el cáncer de mama total (HR 1,24, IC 95%, 1,02-1,5) como para el cáncer de mama invasor (HR 1,24, IC 95%, 1,01-1,54) (26). La nueva información surgida fue que el tamaño y la etapa de los cánceres en el grupo tratado con hormonas eran más avanzados, en comparación con el grupo placebo. La similar incidencia de cáncer in situ tanto en el grupo tratado como en el grupo placebo sugiere que es más probable que el estrógeno promueva el crecimiento de cáncer pre-existente a que sea una causa de éste.

También es interesante que al reanalizar la población del estudio el 100% de exceso de cáncer de mama estuvo en la población que había usado previo al estudio, terapia de reemplazo hormonal. En cambio en la población no usuaria previa de hormonas y que por ende sólo recibió terapia hormonal los 5,2 años que duró el estudio no se evidenció aumento del riesgo. Lo anterior sugiere que existe un factor de tiempo de exposición y aumento del riesgo.

En febrero de 2004, el Instituto Nacional de la Salud (NIH) de Estados Unidos interrumpió la rama con estrógeno solo de este mismo estudio (WHI) (29), a pesar de que no se había sobrepasado ningún límite de seguridad. A diferencia de lo sucedido con las mujeres de la rama estrógeno más progestina del WHI (11), las mujeres que usaron estrógeno sólo en el estudio WHI presentaron una disminución no significativa del riesgo de cáncer de mama invasor (HR, 0,77; IC 95%, 0,59-1,01) (29).

Lo anterior sugiere un rol importante de la progestina o la asociación estrógeno y progestina en el aumento del riesgo de cáncer de mama. Esta afirmación se confirma con posterioridad con la publicación de diversos estudios principalmente europeos en que se encontraba diferencia en el riesgo de cáncer de mama si se usa estrógeno sólo o en combinación con progestina. Este interesante hallazgo ha motivado el uso de progestinas denominadas agonistas puras del receptor de progesterona. Estas nuevas progestinas tendrían un efecto más neutro a nivel de diferentes factores de riesgo de cáncer de mama con lo cual se podría teóricamente disminuir el riesgo.

Otro foco de discusión es el tratamiento con estrógenos en pacientes tratadas previamente por cáncer de mama, ya que existía evidencia preliminar, pero pobre, de una mejor y mayor sobrevida en pacientes que recibían terapia hormonal posterior a su tratamiento de cáncer de

mama. En la actualidad existen 3 estudios que son el HABITS (Hormone Replacement After Breast Cancer: Is it safe) (30), el estudio de Estocolmo y el LIBERATE aún no publicado que demuestran un aumento significativo del riesgo de recidiva en usuaria de terapia de reemplazo, por lo que esta indicación se considera una contraindicación.

En resumen, los datos del único estudio randomizado grande sobre terapia combinada continua estrógeno-progestina y los grandes estudios observacionales recientes muestran un pequeño aumento de la probabilidad de cáncer de mama asociado a un tratamiento de más de 5 años. Según los datos del WHI, menos de 1 mujer adicional por cada 1.000 usuarias de estrógeno más progestina, por 1 año, desarrollará cáncer de mama. Por el contrario, el único estudio grande randomizado de terapia con estrógeno solo (WHI) no demuestra aumento del riesgo de cáncer de mama. También parece razonable la contraindicación del uso de reemplazo hormonal en las pacientes tratadas por cáncer de mama.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Aproximadamente durante 30 años, datos congruentes y biológicamente plausibles han vinculado el uso de estrógenoterapia pura con cáncer endometrial (31). Un meta-análisis de 30 estudios (32) calculó que el RR para cáncer endometrial en usuarias de estrógeno, en comparación con las no usuarias, era de 2,3 (IC 95%, 2,1-2,5).

La adición de progestina, en dosis y duración adecuada, a los tratamientos con estrógeno disminuye considerablemente el riesgo de este cáncer (33). La progesterona y las progestinas en regímenes cíclicos y continuos protegen del crecimiento endometrial estimulado por el estrógeno no demostrándose un aumento del riesgo de hiperplasia ni cáncer de endometrio.

Incluso el riesgo de uso de terapia combinada luego de una cirugía por cáncer endometrial en estadio inicial, es mínimo, resultando razonable el uso de hormonas para mejorar la calidad de vida de aquellas mujeres que lo requieran.

CÁNCER COLORRECTAL

Las mujeres tienen un 30% menos de probabilidades que los hombres de desarrollar un cáncer colorrectal. Sin embargo, es un cáncer frecuente y aproximadamente un 35% de las 65.000 mujeres diagnosticadas cada año con cáncer de colon, muere a causa de esta enfermedad. En 1999, dos revisiones bibliográficas compiladas a partir de una gran cantidad de literatura observacional publicada desde 1969 sugieren un beneficio de la terapia hormonal en disminuir el cáncer de colon (34). Se desconoce el mecanismo de protección, existiendo diversas las teorías como disminución de la carga de ácidos biliares, del número de receptores estrogénicos en los tumores, o de la metilación del receptor de vitamina D que bloquea la acción antineoplásica de dihidroxivitamina D.

Grodstein y cols. (34) realizaron un meta-análisis de 18 estudios sobre terapia hormonal en la postmenopausia y cáncer colorrectal. Estimaron un 20% de protección contra el cáncer de colon (RR, 0,8; IC 95%, 0,74-0,86) y una disminución del 19% de cáncer rectal (RR, 0,81; IC 95%, 0,72-0,92) para las mujeres que alguna vez habían usado terapia hormonal. Las estadísticas se vieron fuertemente influenciadas por las usuarias que estaban recibiendo terapia en ese momento (RR, 0,66; IC 95%, 0,59-0,74).

En el estudio randomizado WHI (11) hubo 45 mujeres con cáncer colorrectal en el grupo tratado con estrógeno más progestina versus 67 mujeres con cáncer colorrectal en el grupo placebo. Este resultado representó una disminución del riesgo de cáncer colorrectal (RR, 0,63; IC 95%, 0,43-0,92). A diferencia de la terapia hormonal combinada, la terapia con estrógeno solo tuvo un efecto neutro en el cáncer colorrectal. En las mujeres histerectomizadas y que recibieron solo 0,625 mg/día de estrógenos conjugados (29) hubo cifras similares de cáncer colorrectal en la rama tratada (61) y en aquella con placebo (58) (RR, 1,08; IC 95%, 0,75-1,55).

Si bien los datos del WHI complementan el gran número de datos observacionales, este estudio randomizado no se pronuncia respecto de las diferencias en el riesgo de cáncer de colon y de recto. Un nuevo análisis de los datos del WHI según ubicación y tipo de cáncer podría aclarar el supuesto beneficio que se atribuye a la terapia hormonal.

CÁNCER DE OVARIO

En el año 2001, Rodríguez (35) informaron que el uso del estrógeno en la postmenopausia por 10 ó más años se asociaba a un aumento del riesgo de mortalidad por cáncer ovárico. Las publicaciones previas se encontraban divididas: 18 informes encontraron evidencia de un riesgo mayor, menor o sin variaciones para el cáncer ovárico con el uso de terapia hormonal. Asimismo existen al menos 3 meta-análisis. Whittemore (37) reunió 12 estudios y no encontró una asociación entre la duración del uso de estrógeno en mujeres menopáusicas y cáncer ovárico. Basándose en datos de 6 estudios, Garg y cols. (37) informaron un 27% de aumento en el riesgo; sin embargo, el intervalo de confianza no fue significativo (RR, 1,27; IC 95%, 1,00-1,61). Coughlin y cols. (38) combinaron 15 estudios estadísticamente heterogéneos y no encontraron una asociación significativa entre la terapia estrogénica y el cáncer ovárico (OR, 1,1; IC 95%, 0,9-1,3).

Si bien el resumen del estudio WHI establece que "la terapia continua combinada de estrógeno más progestina puede aumentar el riesgo de cáncer ovárico" (39) los datos no respaldan esta conclusión. Se observó cáncer ovárico en 20 de 8.506 mujeres que usaron estrógeno más progestina y en 12 de 8.106 controles del grupo placebo. La incidencia anual observada de cáncer ovárico (34 de cada 10.000 años-mujer) estuvo por debajo de la ocurrencia esperada en la población (45 de cada 10.000 años-mujer). El HR (1,58) no fue estadísticamente significativo (IC de 95%, 0,77-3,24).

En resumen, no existen datos sólidos que respalden la asociación entre el uso de hormonas en la postmenopausia y el cáncer de ovario. Las hipótesis disponibles, ovulación múltiple, estimulación gonadotrófica aumentada, transporte retrógrado de carcinógenos y, inflamación del entorno ovárico, sólo tienen sentido a nivel biológico para explicar el posible daño causado por las drogas inductoras de ovulación y el beneficio comprobado de la anticonceptivos orales.

MANEJO CLÍNICO

Evaluación previo al tratamiento

La Terapia Hormonal debería ser considerada sólo cuando se han identificado una indicación clara, se han descartado contraindicaciones y se han discutido adecuadamente los potenciales riesgos y beneficios individuales con la paciente.

Antes de iniciar la terapia de sustitución, es esencial contar con una historia completa y con un examen físico.

Debería programarse una mamografía previo al inicio de la terapia. Otros exámenes específicos, tales como la densitometría ósea, pueden ser considerados sobre una base individual. Es importante una evaluación de pruebas tiroideas por la frecuente asociación de patología de tiroidea y mujeres de 50 años. También debe evaluarse el perfil lipídico y glicemia para tener una visión más general de la paciente.

Momento de inicio

Datos recientes revelan que es importante el momento de inicio de TH en relación a la proximidad con la menopausia. El inicio del tratamiento cercano de la menopausia parece tener un gran impacto sobre los resultados de salud a largo plazo (Ej. el inicio precoz puede reducir la mortalidad total y el riesgo cardiovascular).

Las mujeres mayores de 60 años que experimentan menopausia natural a la edad típica y nunca han utilizado TH tendrán riesgos basales elevados para enfermedad cardiovascular, accidente vascular encefálico, trombosis venosa de las extremidades y no se debería iniciar una terapia hormonal en esta población sin una indicación convincente.

La menopausia prematura y la insuficiencia ovárica prematura son condiciones asociadas con un menor riesgo de cáncer de mama y con un comienzo más temprano de la osteoporosis y de enfermedad cardiovascular. Parece lógico y se considera seguro recomendar TH para estas mujeres jóvenes, por lo menos hasta que alcancen la edad típica de la menopausia natural. Las mujeres más jóvenes que tienen menopausia prematura podrían requerir dosis mayores de TH para aliviar sus síntomas menopáusicos que las dosis actualmente recomendadas para mujeres que tienen 50 a 59 años.

Duración de uso

Uno de los temas más provocativos en relación con la TH es la duración de uso. Los datos existentes no proveen indicios claros si una mayor duración de la terapia mejora o empeora la tasa de beneficios-riesgos. Debido a que no se han establecido mediante estudios randomizados

controlados los efectos de la terapia hormonal sustitutiva sobre los riesgos de cáncer de mama, enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular, AVE y fracturas osteoporóticas en mujeres perimenopáusicas con síntomas moderados a severos, los resultados existentes deben interpretarse con precaución ya que provienen de estudios en diferentes poblaciones. Por ejemplo, los datos de grandes estudios como el WHI (11) y HERS (14) no deberían ser extrapolados a pacientes posmenopáusicas sintomáticas que inician TH antes de los 50 años o cercanas a la menopausia, ya que estas mujeres no fueron estudiadas en esos estudios.

La extensión de la terapia es una preocupación para los médicos y sus pacientes. Los beneficios sobrepasan a los riesgos en algunas mujeres, mientras que lo contrario es cierto para otras.

Las recomendaciones de tratamiento son diferentes para mujeres que experimentan menopausia prematura, aquellas que son usuarias por primera vez, o mujeres que están en la sexta década de la vida y han utilizado TH previamente, por algunos años.

Siempre se debe intentar ocupar la menor dosis efectiva posible. En general la mantención del tratamiento bajo supervisión médica se justifica cuando los beneficios superan a los riesgos potenciales. Ejemplo de lo anterior son mujeres para quienes, en su propia opinión, los beneficios del alivio de los síntomas menopáusicos sobrepasan a los riesgos, especialmente después de fallar un intento de suspender la terapia hormonal.

Independiente de los síntomas, la TH está indicada para prevención futura de fracturas osteoporóticas y/o preservación de la masa ósea en mujeres que tienen reducción de la masa ósea establecida, cuando las terapias alternativas no son apropiadas, sus efectos colaterales son inaceptables o cuando la tasa beneficios-riesgos para el uso prolongado de terapias alternativas es desconocido.

Recurrencia de los síntomas

Los síntomas vasomotores tienen una chance aproximada de recaer en un 40-50% cuando se detiene la TH, independiente de la edad y de la duración de uso. La decisión de continuar la TH debería ser individualizada sobre la base de la severidad de los síntomas y consideraciones actualizadas de la tasa beneficios-riesgos, que hagan justificable la continuación de la terapia según el convencimiento de la mujer y su tratante.

La individualización de la terapia es clave

El perfil de riesgo individual es esencial para cada mujer que contempla cualquier régimen de terapia hormonal sustitutiva con estrógenos o combinada. Las mujeres deberían estar informadas sobre los riesgos conocidos, pero no se puede asumir que los beneficios-riesgos de la TH aplican a todos los rangos de edad y duración de terapias. La disposición de las mujeres para aceptar los riesgos de la TH va a variar dependiendo de sus situaciones individuales, particularmente si la terapia está siendo considerada para tratar síntomas existentes o para

disminuir riesgo de fracturas osteoporóticas, que pueden ocurrir o no. Las recomendaciones podrían ser diferentes para mujeres que usan TH por primera vez comparadas con las mayores de 60 años que usaron estrógenos antes, por varios años. Cada mujer es única, y tiene su propio perfil de riesgo y preferencias. Cuando el tratamiento es deseado por la paciente, es clave individualizar la terapia para brindar los mayores beneficios con riesgos mínimos, mejorando la calidad de vida.

Medicina basada en la evidencia: ¿sabremos alguna vez?

El Instituto Kronos ha seleccionado ocho centros para estudiar los efectos cardiovasculares del estrógeno en mujeres de entre 40 y 55 años de edad. El estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study - estudio sobre la prevención precoz con estrógeno de Kronos) es un estudio randomizado, controlado, doble ciego de 720 mujeres que recibirán estradiol por vía oral o transdérmica, o placebo, con una terapia de progesterona vaginal por 10 días al mes para proteger el endometrio. Sin embargo con el conocimiento actual sería interesante en los futuros diseños de estudios considerar el polimorfismo de los receptores de estrógenos y sus efectos sobre el colesterol y el riesgo cardiovascular.

En el siglo XXI, no existe una vía rápida para obtener datos sólidos y análisis concluyentes, incluso algunos profesionales del área de la salud argumentan que no se puede seguir esperando a que se realicen estudios controlados, prospectivos, bien diseñados sobre terapia de reemplazo hormonal.

Cada pieza del rompecabezas es un aporte necesario, pero insuficiente para encontrar finalmente una solución. Somos nosotros los encargados de armar el rompecabezas de la medicina basada en la evidencia. Ningún estudio por sí solo, sin importar cuán importante sea, tiene la respuesta definitiva o correcta. El rompecabezas se logra armar sólo cuando todas las piezas calzan correctamente. La medicina basada en la evidencia es la confluencia de un conjunto de datos que se funden en una verdad única, generalmente simple. Por consiguiente, es poco probable que sólo un estudio, incluso si está bien diseñado y es llevado a cabo de manera meticulosa, proporcione datos "verdaderos" que puedan ser aplicados universalmente. Además, resulta insuficiente invalidar los resultados y observaciones congruentes que se han derivado de sistemas generadores de evidencia diferentes.

Finalizo con una cita de Albert Einstein: "Aprende del ayer, vive el presente, y ten esperanza en el mañana. Lo importante es no dejar de cuestionarse".

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhavnani BR. Pharmacology of hormonal therapeutic agents. In: Eskin BA, editor. The menopause: comprehensive management. 4th ed. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 1-28.
2. Fieser LF, Fieser M. Steroids. New York: Reinhold Publishing Corporation; 1959. p. 444-502.

3. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; 76(4):573-8.
4. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms. *Menopause* 2004; 11:11-33.
5. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Women's Health* 1997; 3(2):103-20.
6. Hilditch JR, Chen S, Norton PG, Lewis J. Experience of menopausal symptoms by Chinese and Canadian women. *Climacteric* 1999; 2(3):164-73.
7. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3 2004. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd.
8. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. In: *Clinical Evidence Concise* 2002; 8:376-7.
9. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000; 61:3090-6.
10. Gorodeski GI, Utian WH. Epidemiology and risk factors of cardiovascular disease in postmenopausal women. In: Lobo RA, editor. *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects*. New York: Raven Press, 1994. p. 199-221.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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(3):321-33.
12. Salpeter SR Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006 Apr; 21(4):363-6.
13. Manson JAE, Allison MA, Rossouw JE. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 2007; 356:2591-602.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7):605-13.
15. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1):49-57.
16. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(17):1243-9.
17. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280(22):1930-5.
18. A Calvo, G León, G Camargo. PANLAR 2006. Lima, Perú.
19. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen treatment. *Lancet* 1976;1(7968):1038-41.
20. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4):529-39.
21. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's Disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88(9):1337-42.
22. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147(6):574-80.
23. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25(4):317-24.
24. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(13):1524-8.
25. Maki PM, Zonderman AB, Resnick SM. Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *Am J Psychiatry* 2001; 158(2):227-33.
26. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50(6):1563-71.
27. Steinberg KK., Thacker SB. A Meta-analysis of effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*. 1991; 265: 1985-1990.
28. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M,

Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(24):3243-53.

29. 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; 291:1701-12.

30. Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407):453-5.

31. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3):498-508.

32. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(2):304-13.

33. Gambrell RD Jr. Strategies to reduce the incidence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1196-204; discussion 1204-7.

34. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106(5):574-82.

35. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285(11):1460-5.

36. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136(10):1184-203.

37. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(3):472-9.

38. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(4):367-75.

39. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13):1739-48.

EL AUTOR DECLARA NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS
CON LOS LABORATORIOS.