

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 13
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2005
July-September

Artículo:

Reemplazo hormonal en el climaterio. Revisión

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Actualidades terapéuticas

Reemplazo hormonal en el climaterio. Revisión

Rafael Campuzano Rodríguez*

* Médico Endocrinólogo e Internista.
Adscrito a la Unidad de Investigación.

Hospital General "Dr. Miguel Silva",
Morelia, Michoacán.

Correspondencia:

Dr. Rafael Campuzano Rodríguez
Hospital General "Dr. Miguel Silva" SSA
Samuel Ramos e Isidro Huarte, 4° Piso,
Col. Centro. Morelia, Mich. C.P. 58000
Tel.: 014433120102 4° p.
Email: reroedri@unimedia.net.mx

Fecha de recepción: 20-Julio-2005

Fecha de aceptación: 10-Agosto-2005

Resumen

Sin duda una de las decisiones más complicadas de tomar en el momento actual es la de iniciar terapia hormonal de reemplazo (THR) y cuándo iniciarla. A principios de los 90 una gran cantidad de mujeres estaban en THR y la explicación es que una la mayoría de estudios observacionales habían demostrado que los estrógenos, disminuían arteriosclerosis y por consecuencia la enfermedad coronaria, muy probablemente en relación a que mejoraban el perfil de lípidos que se afecta con el climaterio, a parte de los beneficios propios en el esqueleto, aparatos genitourinario y el estado emocional. A mediados de los 90 aparecieron 2 estudios que cambiaron drásticamente la prescripción de los estrógenos, estos fueron el HERS I y HERS II así como el WHI, en ellos no se demostró ningún efecto benéfico de la THR en relación a enfermedad cardiovascular, se demostró que existía un riesgo mínimo de CA de mama y que había un riesgo mayor de eventos vasculares cerebrales sobre todo en mujeres que iniciaban dicha terapia en el climaterio tardío. Las reacciones no se hicieron esperar, el WHI ha sido muy criticado, por el diseño y la evolución del estudio. En este trabajo hacemos referencia alguna de las críticas mejor analizadas en bases científicas. Dichas críticas han regresado el "péndulo" y ahora hasta los más radicales retractores de la terapia hormonal han tenido que aceptar que dicho tratamiento tiene un lugar preponderante en el climaterio y que utilizado con un juicio clínico adecuado tiene más beneficios que riesgos. Hacemos referencia a las guías terapéuticas aceptadas por las diferentes instituciones a nivel internacional y también mostramos algunos trabajos que indican que todavía no está claro si retarda o no la aparición de aterosclerosis sobre todo cuando se utiliza en mujeres más jóvenes que el promedio de mujeres que ingresaron al WHI.

Palabras clave: Terapia hormonal de reemplazo, enfermedad cardiovascular, CA de mama, estrógenos y progestágenos WHI, HERS I HERS II.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(3):140-147.

Abstract

Without any kind of doubt, one of the most difficult decisions to be taken at present is the purpose of beginning the Replacement Hormonal Therapy (RHT) and when starting it. At the beginning of the decade of the 90's, a great number of women were being subjected to RHT and the explanation consists of the fact that most of the observational studies had demonstrated that estrogen made cholesterol decrease, and because of that coronary diseases. This may be probably explained through the improvement of lipid profile which affect climacteric, besides the very same benefits on skeleton, genitourinary apparatus and emotional state. During the middle 90's, two researches changed the prescription of estrogen in a drastic way. These studies were HERS I and HERS II, as well as WHI. In those studies no beneficial effect was demonstrated when employing RHT to improve or treat coronary diseases. It was demonstrated that there was a minimum risk of contracting mammary gland cancer and a higher risk of presenting cardiovascular brain diseases, specially among women who had begun such therapy at late climacteric. The reactions did not last so long, WHI has been criticized a lot due to its design and the study evaluation or assessment. In this study, we make reference to some of the best criticisms which have been analyzed with regard to scientific bases. Such criticisms have made the "pendulum" get back and now even the most

radical detractors of RHT have accepted that such a treatment presents a prevailing role in climacteric and when it is consciously employed it has more benefits than risks. Here, we make reference to the therapeutic guides accepted by different institutions at the international level, and we also show some research works that indicate that it is not clear enough whether RHT delays the appearance of atherosclerosis, mainly when it is employed in women being younger than the average female patients who had entered the WHI.

Key words: Hormonal replacement therapy, cardiovascular disease, mammary gland cancer, estrogen and progesterone generators, WHI, HERS I, HERS II.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(3):140-147.

Una de las decisiones difíciles de tomar en el momento actual es la de iniciar terapia hormonal de remplazo en mujeres post-menopáusicas o en etapa de climaterio. Esta etapa se caracteriza por una disminución en la función ovárica y las consecuencias clínicas que esto implica como son: bochornos, sudores nocturnos, insomnio, inestabilidad emocional y posteriormente atrofia urogenital y dispareunia, amén de otras enfermedades como osteoporosis, enfermedad cardiovascular, cáncer y pérdida de las funciones cognitivas.

Aunque en nuestros días es una decisión complicada, uno de los medicamentos más utilizados en las últimas dos décadas fueron los estrógenos equinos conjugados (CEE); se calcula que 20 millones de mujeres en todo el mundo usaban terapia hormonal de reemplazo (THR) a principios de los 90's y no sólo eso, sino que hubo un cambio en cuanto al tiempo de utilización de éstos. De períodos cortos para tratamiento de los síntomas vasomotores a utilizarlos por períodos mayores de cinco años con el objeto de prevenir enfermedad coronaria y osteoporosis. Estos cambios se dieron por la gran cantidad de estudios observacionales que demostraban, de manera sorprendente una protección a nivel cardiovascular y estabilidad del hueso en mujeres post-menopáusicas que tomaban CEE en contra de las que no lo hacían. Los más de 40 estudios observacionales demostraron que había una reducción del 35 al 50% en el riesgo cardiovascular, con un riesgo relativo estimado de 1.25 (IC 95% 1.04-1.51) para cáncer de mama, un riesgo relativo de 0.96 (IC 95% 0.82-1.13) para enfermedad vascular cerebral y un aumento en la esperanza de vida, aparte de la protección definitiva en contra de osteoporosis.¹ A principios de los 80's la abundante investigación en cuanto a lípidos se refiere, también dio esperanza en relación al efecto biológico protector de los estrógenos para la enfermedad cardiovascular (ECV). El hecho bien conocido que las mujeres en etapa premenopáusica padecen infarto del miocardio con menos frecuencia que los hombres y que la frecuencia prácticamente se iguala en la etapa del climaterio fue atribuido a que las mujeres tenían niveles de HDL-C más altos que los hombres y que el nivel de LDL-C era más bajo en las primeras que en los segundos; en la etapa postmenopáusica cambia el perfil de lípidos a un

perfil más aterogénico (HDL-C bajo y LDL-C alto) el tratamiento con CEE revierte estos cambios a niveles de premenopausia, ya que reduce los niveles de LDL-C entre un 10 y 14% y aumenta las HDL-C hasta un 8%, cambios que se sabe reducen el riesgo de ECV.² Es importante señalar que en un principio se utilizó el estrógeno en forma aislada y posteriormente en relación a la alta frecuencia de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, a los estrógenos se les agregó un progestágeno sintético, siempre tratando que fuera el que menos actividad androgénica tuviera. Este último, disminuía el efecto benéfico de los estrógenos en relación a los lípidos, sin que se viera completamente mermada su utilidad. Posteriormente los estrógenos también demostraron que reducían la Lp(a), inhibían la oxidación de las LDL, mejoran la función vascular del endotelio, revierten el aumento del fibrinógeno y del inhibidor activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) que se ve en el climaterio. A todos estos cambios se les atribuyó la mejora en la protección cardíaca.³ Sin embargo, los estrógenos también pueden tener ciertos efectos procoagulantes como son aumento en el fibrinopéptido A, factor VII, fragmentos de protombina 1 y 2 y también elevan los triglicéridos, así como los niveles de proteína C reactiva.^{4,5} No es de extrañar que 20 millones de mujeres a nivel mundial usaran terapia hormonal de reemplazo.⁶

A principio de los noventa se llevaron a cabo dos estudios prospectivos, aleatorios, doble ciego y controlado con placebo que cambiaron el destino de la THR. Éstos fueron el estudio HERS y el WHI.

El HERS y HERS II⁷ incluyeron mujeres con enfermedad coronaria, participaron 2,763 mujeres post-menopáusicas con ECV, edad promedio 67 años, seguidas durante 4.1 años de una manera aleatorizada, prospectiva, doble ciego y controlada con placebo, para el HERS II⁸ fue de 2.7 años más que el HERS. En este último estudio se incluyeron 2,321 mujeres que participaron en el HERS I. Las conclusiones fueron que hubo un mayor riesgo de ECV en el primer año de estudio y una disminución de éste durante los 3-5 años posteriores. Sin embargo, no hubo una reducción de riesgo de eventos coronarios en mujeres con ECV previa; también hubo un RR para Ca de mama de 1.38 un RR de 1.23 para enfermedad vascular cerebral, 2.78 de RR para embolia pulmonar y curiosamente el RR para

fractura de cuello femoral fue de 1.16. La conclusión final fue que el tratamiento de reemplazo hormonal no debe ser sugerido para prevención de enfermedad coronaria.

En el estudio WHI,^{9,10} el objetivo era evaluar los beneficios en la salud y los riesgos atribuibles a las preparaciones de estrógenos más usadas como TRH en USA. Se incluyeron 16,608 mujeres post-menopáusicas “sanas” aleatorizadas, 8,506 fueron al brazo de CEE y MPA y 8,102 a placebo, estas mujeres tenían útero conservado, edad promedio de 63 años con un rango entre 50 y 79, el estudio fue planeado para un seguimiento de 8.5 años, sin embargo, hubo de ser interrumpido a los 5.2 años por que la incidencia de CA de mama invasor excedió los parámetros de riesgo-beneficio y el índice estadístico global fue también a favor de los riesgos que los beneficios. Hubo también un RR de 1.26 (IC 95% 1-1.59) 1.41 (IC 95% 1.07-1.81) y 2.13 (IC 95% 1.39-3.25) para CA de mama, enfermedad cerebrovascular y embolia pulmonar respectivamente y para enfermedad coronaria fue de 1.29 (IC 95% 1.02-1.63), así como protección en contra de CA de colon y fractura del cuello femoral. Cabe mencionar que el riesgo absoluto de eventos que ocurrió en el grupo tratado fue extremadamente bajo 19 eventos adicionales por año por 10,000 mujeres. El brazo en el que se incluyó a mujeres histerectomizadas y por lo tanto sólo se administró CEE, serán mostrados más adelante. Los resultados de los estudios que incluyeron calidad de vida y que fueron publicados en el NEJM de mayo 2003, sólo demuestra una reducción estadísticamente significativa, para bochornos y sudores nocturnos y una “leve mejoría” en insomnio, pero no en otros parámetros de calidad de vida.

Con los datos anteriores hubo un cambio drástico en las recomendaciones para la terapia de reemplazo hormonal, no obstante que lo único que cambió en cuanto a los estudios observacionales y los estudios aleatorizados fue que no se pudo demostrar protección cardiovascular con el tratamiento a base de CEE + MPA. Muchas Instituciones sugieren que la THR en la actualidad sea para control de síntomas de climaterio y la FDA requirió que se marcaran todos los productos que contengan CEE y CEE + MPA con una leyenda de cuidado del riesgo de ECV, apoplejía o CA de mama.^{11,12}

En la revista American Journal of Obstetrics and Gynecology en su número de septiembre del 2003¹³ el doctor William T. Creasman en una editorial cuyo nombre es muy sugestivo ya que lo denominó “WHI: AHORA QUE EL POLVO SE HA ASENTADO”. Hace una serie de comentarios en relación al estudio antes mencionado que seguramente son compartidos por varias instituciones y varios colegas, aunque también estoy seguro que no son bienvenidos para otros autores.¹⁴ Trataré de hacer un resumen de ellos.

1. En cuanto a la salud de las mujeres incluidas en este estudio, el reporte indica que las mujeres asignadas a THR, 36% tenían hipertensión arterial, 49% fumaban o habían fumado y 34% eran obesas con un IMC de más de 30, más de 1,200 mujeres habían tenido un evento cardiovascular previo. Por supuesto que queda en duda la “salud” de un gran porcentaje de dichas mujeres.
2. En cuanto a la edad promedio, ésta fue de 63.3 años, al inicio del estudio y el rango de edad de 50 a 79 años. Casi 30% de las pacientes fueron entre 50 y 59 años y el 10% se encontraban entre los 50 y 54 años. Sorpresivamente 25% eran pacientes entre los 70 y 79 años de edad, edad en la que difícilmente se inicia THR. Se sugirió que los eventos adversos fueran iguales en las mujeres a diferentes décadas, aunque no se presentaron los datos, éstos parecen improbables para apoplejía como para IAM. Cuando la intención es prevenir y el punto final es la enfermedad crónica, es razonable asumir que la progresión de cualquier enfermedad es mayor 2-3 décadas después que cuando uno inicia THR.
3. La mortalidad cardiovascular fue señalada como baja, aunque el Índice esperado no fue dado como en el estudio HERS, en el que se menciona que hubo 20% menos eventos adversos de los esperados. Hubo 29% más eventos cardiovasculares en el grupo tratado que en el placebo (37 vs 30/10,000 personas-año). Si se quitan las 400 mujeres que habían tenido un IAM previo o procedimientos de revascularización, las cifras pierden su significado estadístico dado que el IC 95% cae entre 1.0 y 1.6. Lo más importante es que no hubo diferencia en cuanto las muertes por ECV. La diferencia de los eventos ocurrió en el grupo de infartos no fatales, no fatales incluían: probable IAM, infarto interrumpido e infarto silencioso, este último fue diagnosticado comparando los ECG basales con los de 3 y 6 años de seguimiento. Quedan preguntas ¿qué tan importante es un IAM silencioso que no tiene mayores repercusiones clínicas? Es importante el sesgo para interpretar un ECG?, esto por la gran cantidad de pacientes que no estuvieron en una forma ciega del estudio. ¿qué tanto de estos infartos silenciosos estuvieron en el grupo de CEE + MPA comparados con el grupo placebo? Con un número igual de muertes y de procedimientos de revascularización ¿los eventos no fatales fueron sobrestimados? ¿Cuál fue la relación de los eventos no fatales con la suspensión del tratamiento? ¿Cuáles son los datos en las mujeres de edad entre 50 y 54 años que es justamente cuando más se prescribe TRH? Sobre todo en los primeros años de tratamiento. En el HERS la incidencia mayor de eventos ocurrió en los primeros 4 meses del estudio, posteriormente hubo una disminución estadísticamente significativa en cuanto a los eventos cardiovasculares en el grupo tratado.

4. La frecuencia mayor de cáncer de mama fue la razón por la que este brazo del estudio fue suspendido. Cuando los datos son revisados, el índice riesgo fue de 1.26 (IC 95% 1-1.59) que no es estadísticamente significativo a un nivel nominal o a un nivel ajustado, por lo tanto, el aumento en el riesgo de cáncer de mama en el grupo tratado pudo haber sido simplemente por azar. Al momento del diagnóstico se aprecia que el cáncer ha estado en la mama por años (7-8 o más). No hay datos que sugieran que los estrógenos transformen un tejido mamario normal en cancerosos. Algunos han sugerido que los CEE + MPA pueden causar un crecimiento más rápido o llegan a ser más aparente en una mamografía, si esto es así, el diagnóstico es hecho más temprano? Porqué el CA de mama asociada a CEE + MPA es más pequeño al diagnóstico, mejor diferenciado y con un índice de proliferación más bajo que los tumores receptores positivos en mujeres que no toman estrógenos? El hecho que los estrógenos aumentan la frecuencia de eventos en mama mientras más tiempo más dosis, en este estudio no son válidos ya que la frecuencia mayor fue a los 4 años pero no al año 5 y año 6. No hubo un aumento en la frecuencia de carcinoma *in situ*. Ni tampoco en mujeres con una historia familiar de cáncer.
5. La apoplejía fue más común en el grupo tratado comparado con el grupo placebo con significado estadístico para cálculos nominales pero no para cálculos ajustados. Otra vez no hubo aumento en la apoplejía fatal, pero sí lo hubo en la no fatal (nominal pero no en el ajustado). El diagnóstico de apoplejía fue basado sobre un inicio rápido de déficit neurológico que duró más de 24 hrs. apoyado por estudios de imagen cuando eran disponibles. Aparecen nuevas preguntas. ¿qué estudios y cuantas tuvieron estudios apropiados para este diagnóstico? ¿fue el grado de déficit neurológico

considerado igual? ¿hubo diferencia en el grado de déficit motor? ¿cuántas pacientes fueron clasificadas que tenían un evento no fatal pero no tuvieron un estudio de imagen hecho? ¿cuál fue el resultado en las mujeres entre los 50 y 54 años?

6. Otros pequeños detalles como son, el número de participantes que suspendieron la ingesta de medicamento fue de 42% en el grupo tratado y 38% en el grupo placebo. ¿qué tanto este hecho afecta la fuerza del estudio? El defecto importante en este argumento es que al final del estudio sólo el 25% de las participantes tomaban CEE + MPA, mientras que el 75% habían suspendido el medicamento o tomaban placebo solamente. Hubo un alto índice de "no ciegos". 3,444 mujeres asignadas a CEE + MPA, esto constituye el 40.5%, mientras que sólo el 5.4% de las asignadas a placebo fueron incluidas de una manera no ciega.

Hay muchos otros aspectos a los que hace referencia el Dr. Creasman y que llevaría mucho tiempo analizarlos, por lo que sugiero se consulte el editorial antes mencionado. Como comentario final el Dr. Creasman establece que publicar datos que puedan o no puedan ser totalmente ciertos o prematuros puede ser dañino a la profesión médica y más importante a nuestros pacientes, la mayoría de los datos que fueron publicados no son estadísticamente significativos incluso a nivel nominal. Por décadas los datos de análisis univariado que no son significativos en el análisis multivariado han sido desechados en el manejo de los pacientes. Debido a que mucho de los datos presentados en el WHI caen en esta categoría ¿porqué el gran cambio a modificar o cambiar la práctica clínica? Las publicaciones finales de este estudio que pudieran satisfacer nuestras múltiples preocupaciones, bien deben pasar el escrutinio médico.

En la revista JAMA abril 14 de 2004 se publicaron los resultados del brazo de estrógenos sin progestágeno que habían sido asignados a mujeres sin útero; en resumen, los resultados son como siguen: Se aleatorizaron 10,739 mujeres postmenopáusicas, histerectomizadas y edad entre los 50 y 79 años e incluyeron un 23% de mujeres con raza de las llamadas minorías. Los puntos primarios fueron ECV fatal y no fatal y CA de mama invasor, un índice global de riesgo y beneficio incluyó estos pronósticos primarios más EVC, embolia pulmonar, fractura de cadera, CA de colon y recto y muerte por otras causas. En febrero de 2004 NIH decidió frenar el estudio. Los índices de riesgo del grupo con estrógenos vs placebo. ECV 0.91 (0.72-1.12) con 376 casos, CA de mama 0.77 (0.59-1.01), con 218 casos, EVC. 1.39 (1.10-1.77), con 276 casos, embolia pulmonar 1.34 (0.87-2.06) con 85 casos, CA de colon y recto 1.08 (0.75-1.55) con 119 casos, fractura de cadera 0.61 (0.41-0.91) con 102 casos, La mortalidad to-

Cuadro I. Tasa de riesgo e intervalos de confianza en el grupo de estrógenos +progestágenos, valores ajustados.

	HR	Ajustados 95% IC
CA de mama invasor	1.26	0.83-1.92
CA de mama no invasor	1.13 (NS)	
ECV	1.29	0.85-1.97
Muertes por ECV	1.18	0.47-2.98
IM no fatales	1.32	0.82-2.13
EVC	1.41	0.86-2.31
EVC fatal	1.20	0.32-4.49
EVC no fatal	1.50	0.83-270
Embolia pulmonar	2.13	0.99-4.56
Trombosis venosa profunda	2.07	1.14-3.74

Cuadro II. Riesgo absoluto, eventos por 10,000 mujeres por año.

	Estrógenos + progestágenos	Placebo
Infarto de miocardio (IM)	37	30
CA de mama	38	30
EVC	29	21
Trombosis o TEP	34	16

tal fue de 1.04 (0.88-1.22) y el índice global fue de 1.01 (0.91-1.12). El exceso absoluto de riesgo fue de 12 casos por 10,000 mujeres/año para EVC y una reducción de 6 casos por 10,000 mujeres por año para fractura de cadera. El estimado exceso de riesgo para todos los eventos monitorizados en el índice global no fue significativo, 2 casos por 10,000 mujeres/año. Las conclusiones de este estudio fueron que los estrógenos administrados en mujeres histerectomizadas aumenta el riesgo de EVC, disminuye el riesgo de fractura de cadera en un lapso de 6.8 años. No afecta la incidencia de ECV. Una posible reducción en el riesgo de CA de mama requiere mayor investigación. El total de eventos analizados fue igual para ambos grupos y por lo tanto los estrógenos no deben ser utilizados para prevención de enfermedades crónicas en mujeres postmenopáusicas.

Lo que ha seguido a estos resultados prácticamente han sido las recomendaciones de las diversas Instituciones de Salud a nivel internacional y que podrían resumirse en las recomendaciones del Grupo de Trabajo del Servicio Preventivo de los Estados Unidos de Norteamérica

(USPSTF) *Annals of Internal Medicine* 2005 Volumen 142, No. 10 Pags. 855-860.

Dicho grupo, NO recomienda el uso combinado de estrógenos y progestágenos para la prevención de condiciones crónicas en mujeres postmenopáusicas. Esta es una recomendación grado D.

La USPSTF, encuentra buena evidencia que el uso combinado de estrógenos y progestágenos tiene beneficios como riesgos. Los beneficios incluyen reducción en el riesgo de fracturas (buena evidencia), y en CA de colon y recto (evidencia clara). No tienen beneficios sobre enfermedad cardiovascular y puede aún tener un riesgo mayor de dicha afectación (Buena evidencia). Otros riesgos incluyen riesgo mayor de CA de mama (buena evidencia), embolia pulmonar (buena evidencia) EVC (evidencia clara), colecistitis (evidencia clara), demencia (evidencia clara) y disminución de las funciones cognitivas (evidencia clara). Debido a la falta de evidencias, dicho grupo no determina en relación al efecto combinado de estrógenos y progestágenos sobre la incidencia de CA de ovario, mortalidad por CA de mama, mortalidad por ECV o mortalidad por cualquier causa. El USPSTF concluye que los riesgos de utilizar la combinación antes mencionada, probablemente excedan a los beneficios en la prevención de enfermedades crónicas en la mayoría de las mujeres.

En relación al uso de estrógenos sin progestágenos, el USPSTF no recomienda el uso de estrógenos solos en forma rutinaria para la prevención de condiciones crónicas, en mujeres postmenopáusicas con histerectomía, esto es una recomendación D.

El USPSTF, encuentra buenas evidencias que el uso de estrógenos sólo tiene riesgos y beneficios. Los beneficios

Cuadro III. Recomendaciones generales.

1. La estrogenoterapia, queda como la indicación inicial para aliviar los síntomas del climaterio y es una opción viable para todas las mujeres post-menopáusicas con excepción de aquellas con historia de cáncer de mama, ECV, eventos tromboembólicos previos o EVC. En mujeres sanas el riesgo absoluto de eventos adversos es extremadamente bajo
2. Las mujeres que están recibiendo estrógenos para síntomas, la meta será disminuirlos paulatinamente hasta suspenderlos y la disminución será gradual para minimizar la recurrencia de síntomas
3. El uso a largo plazo para prevenir enfermedades crónicas no es apropiado. En mujeres que al disminuir o suspender el medicamento hay recurrencia de los síntomas o disminuye su calidad de vida, es apropiado reiniciar el tratamiento, siempre es conveniente dar las dosis más bajas posibles y por el menor tiempo posible. También es necesario valorar las diferentes vías de administración
4. Un anticonceptivo oral con dosis bajas de estrógenos (20 µcg de estinil estradiol), es el tratamiento más apropiado para los síntomas de las mujeres en la perimenopausia. La mayoría de estas mujeres están entre los 40 y 50 años de edad y son candidatas a anticoncepción, para ellas las dosis arriba mencionadas mejoran los síntomas y proporcionan un mejor control del sangrado que los anticonceptivos habituales que contiene mayor dosis de estrógenos y progestágenos e inhiben el eje hipotálamo-hipófisis-ovario
5. Las mujeres con síntomas de atrofia urogenital, lubricantes vaginales pueden ser utilizados inicialmente sobre todo cuando los síntomas son ligeros. Sin embargo, la mayoría de las mujeres necesitan dosis bajas de estrógenos para aliviar los síntomas
6. Aunque hay estudios que demuestran retardo en aterosclerosis con el uso "temprano" de estrógenos en mujeres postmenopáusicas. Se requieren mayores datos para determinar si la THR utilizada en etapas más tempranas del climaterio tiene algún impacto sobre ECV, funciones cognitivas y el riesgo de demencia

incluyen reducción del riesgo de fracturas (buena evidencia), los riesgos incluyen aumento de riesgo para embolia pulmonar (evidencia clara), EVC (evidencia clara), demencia (evidencia clara) y reducidas funciones cognitivas (Evidencia clara). Hay claras evidencias que los estrógenos solos no tienen efectos benéficos sobre ECV. Debido a que no hay suficientes evidencias, el grupo de trabajo no puede determinar si el uso de estrógenos sin progestágeno tiene efectos sobre la incidencia de CA de mama, CA de ovario o colon y recto, así como mortalidad por CA de mama o mortalidad en general. El grupo concluye que los riesgos superan a los beneficios en relación del uso de estrógenos solos para la prevención de enfermedades crónicas en mujeres postmenopáusicas.

Otras recomendaciones del grupo de USPSTF, para la prevención de enfermedades crónicas, como osteoporosis, trastornos de lípidos, CA de mama y CA de colon así como consejos para la prevención del uso de tabaco están disponibles en www.preventiveservices.ahrq.gov.

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, posterior a los resultados de WHI en un comunicado de julio 9 de 2002 y que puede ser revisado www.acog.org. Aconseja:¹⁵

Las mujeres que han estado tomando terapia hormonal de reemplazo por un número de años no deben tener miedo sino discutir la situación con su médico

Con respecto al uso de estrógenos por corto plazo, para aliviar los síntomas de climaterio, este propósito es muy razonable, ya que los beneficios superan a los riesgos. Sin embargo, el ACOG aconseja que ésta es una decisión personal y que las mujeres deberán discutir con su médico sobre los riesgos y beneficios individuales para cada una de ellas.

No estaría completo este artículo si no hiciera referencia a los comentarios que el Dr. Rogerio A. Lobo publicara en relación a todo lo que ha sucedido posterior al WHI y sus consideraciones para el uso de terapia hormonal de reemplazo, con las que coincido íntegramente.¹⁵ La liberación de los datos del WHI ha resultado en miedo y ansiedad por parte de las mujeres y ha puesto a la THR en el extremo negativo, el principal problema es que los datos no han sido analizados correctamente. Ya que imperfecciones pueden ser encontradas en cualquier estudio, no es apropiado enfocarnos en la debilidad de ellos sino más bien considerar qué lecciones se pueden aprender de éstos y ponerlas en perspectiva, también es importante considerar el total de evidencias a nivel internacional (observacionales y estudios controlados) y no tomar un simple estudio por más grande que sea como el poseedor de la verdad absoluta. Aunque en el WHI, un tercio de las mujeres tenían entre 50-59 años, sabemos que sólo el 17% estaban dentro de los primeros 5 años de la menopausia. A este respecto, la mayoría de las mujeres en este estudio, aunque no reportaron enfermedad coronaria, pudie-

ron haber tenido un grado significativo de aterosclerosis, al igual que el estudio HERS, de hecho los resultados en relación a ECV son muy parecidos los del HERS y los del WHI. Estas mujeres son muy diferentes a otros estudios de cohorte como el de salud de las enfermeras. Estudios clínicos grandes de THR en mujeres jóvenes tratadas por síntomas de climaterio, quienes lo iniciaron dentro de los primeros 4 años del climaterio,¹⁶ han mostrado que el índice de infarto de miocardio es de 0.17 por 1,000 mujeres por año comparado con 2-3 por 1,000 mujeres por año en el grupo de mujeres entre los 50-59 años de edad, finalmente el reporte del WHI mostró que el índice de riesgo de ECV en mujeres dentro de los 10 primeros años del climaterio es de 0.89, comparado con 1.71 en mujeres con 20 años posterior a la menopausia. Es muy posible aunque no probado, que las mujeres que inician THR al inicio del climaterio reciben algún beneficio cardiovascular. A este respecto Firas Akhrass y cols, publicaron en 2003 una disminución del score de calcio arterial coronario en mujeres edad promedio de 59 años, quienes habían tomado THR durante aproximadamente 9 años.¹⁷

Las conclusiones del Dr. Lobo en relación a lo publicado por el WHI son: 1. que las dosis habituales de THR pueden causar ECV si se inician varios años después de la menopausia pero son seguras en mujeres jóvenes, sobre todo sintomáticas. 2. El riesgo de cáncer de mama aunque existe, este no representa un gran riesgo, es mayor con la administración de progestágeno y con mayor tiempo de uso de la THR. 3. La calidad de vida y las funciones cognitivas mejoran cuando los estrógenos son usados en mujeres sintomáticas, quienes inician la THR rápidamente posterior a la menopausia. 4. La THR debe administrarse a las dosis más bajas posibles y de preferencia sin un progestágeno.

Finalmente la Dra. Kathryn A Martin ha revisado exhaustivamente el tema y en la reunión anual de la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos de Norteamérica del 2005 hizo las siguientes recomendaciones que a manera de resumen quedan enumeradas.¹⁸⁻¹⁹

1. La estrogénoterapia, queda como la indicación inicial para aliviar los síntomas del climaterio y es una opción viable para todas las mujeres post-menopáusicas con excepción de aquellas con historia de cáncer de mama, ECV, eventos tromboembólicos previos o EVC. En mujeres sanas el riesgo absoluto de eventos adversos es EXTREMADAMENTE BAJO.
2. Las mujeres que están recibiendo estrógenos para síntomas, la meta será disminuirlos paulatinamente hasta suspenderlos y la disminución será gradual para minimizar la recurrencia de síntomas.
3. El uso a largo plazo para prevenir enfermedades crónicas no es apropiado. En mujeres que al disminuir o suspen-

der el medicamento hay recurrencia de los síntomas o disminuye su calidad de vida, es apropiado reiniciar el tratamiento, siempre es conveniente dar las dosis más bajas posibles y por el menor tiempo posible. También es necesario valorar las diferentes vías de administración

4. Un anticonceptivo oral con dosis bajas de estrógenos (20 µg de estinil estradiol), es el tratamiento más apropiado para los síntomas de las mujeres en la perimenopausia. La mayoría de estas mujeres están entre los 40 y 50 años de edad y son candidatas a anticoncepción, para ellas las dosis arriba mencionadas mejoran los síntomas y proporcionan un mejor control del sangrado que los anticonceptivos habituales, que contienen mayor dosis de estrógenos y progestágenos e inhiben el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.
5. Las mujeres con síntomas de atrofia urogenital, lubricantes vaginales pueden ser utilizados inicialmente, sobre todo cuando los síntomas son ligeros. Sin embargo, la mayoría de las mujeres necesitan dosis bajas de estrógenos para aliviar los síntomas
6. Aunque hay estudios que demuestran retardo en aterosclerosis con el uso "temprano" de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, se requieren mayores datos para determinar si la THR utilizada en etapas más tempranas del climaterio tiene algún impacto sobre ECV, funciones cognitivas y el riesgo de demencia

En el momento actual, hay una gran cantidad de mujeres que utilizan tibolona como alternativa a la THR. La tibolona es un esteroide sintético, con acciones estrogénicas, progestacionales y androgénica, que ha demostrado que mejora los síntomas del climaterio, no produce proliferación endometrial ni a nivel mamario, tiene cierta protección a nivel de hueso y puede mejorar el perfil de lípidos. Otros medicamentos actualmente utilizados en gran cantidad son los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), que tienen un efecto muy favorable sobre hueso, aunque no son útiles para eliminar los síntomas de climaterio, no producen hiperplasia endometrial y tienen efecto protector sobre mama. Al parecer disminuyen LDL-C pero no aumentan HDL-C y su efecto sobre ECV es muy precario. Actualmente el grupo de la Universidad de Quebec, está probando la combinación de un SERM con estrógenos para el tratamiento del climaterio y los resultados parecen alentadores. Así mismo, otras alternativas para aliviar los síntomas como inhibidores específicos de la recaptura de serotonina, gabapentina y clonidina han mostrado algún beneficio, el más estudiado a este respecto es venlafaxina 75 mg diarios. Fluoxetina, paroxetina y sertralina también se han utilizado con cierto éxito. El uso de andrógenos en mujeres cada día toma más popularidad y los resultados cada vez son más favorables, en este momento las indicaciones más claras son para

mujeres con cirugía de ovario, en aquellas que persisten los síntomas a pesar del uso de estrógenos, en algunos casos especiales de osteoporosis y en mujeres con disfunción sexual. Es claro que se requieren más estudios y a mayor escala para valorar la seguridad de los mismos.

Finalmente, la decisión de iniciar terapia hormonal de reemplazo se ha tornado difícil, sin embargo, el climaterio es una época de importantes cambios hormonales en la totalidad de las mujeres, dichos cambios se manifiestan con mucha frecuencia como síntomas físicos reales y por una serie de miedos y angustias no menos reales y que definitivamente disminuyen la calidad de vida y causan en un gran porcentaje de mujeres incapacidad para desarrollar una vida más productiva, más plena y más sana. En medicina individualizar el tratamiento a cada paciente, es fundamental para su correcta evolución. En la etapa del climaterio esto toma más veracidad, ya que la controversia existente sobre THR en este momento, deja más preguntas que respuestas y es el buen juicio del clínico, el que se adapte a cada caso en particular, tomando en cuenta los riesgos de CA de mama, de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, de tromboflebitis, CA de colon u osteoporosis; el balance cuidadoso de los riesgos y beneficios, es el que debe decidir el tipo de terapia y el tiempo de tratamiento que cada enferma necesita y debemos reconocer, que toda la información científica que se genera es de mucha utilidad, pero probablemente no se adapte a un paciente en particular.

Le sugerimos al lector ampliar la información aquí vertida, revisando las siguientes referencias: Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 9: 362,419-427. Barrett-Connor E. Cardiovascular Endocrinology 3. An epidemiologist looks at hormones and heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4031-4042. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944. Johnson SR. Guest editor. Menopause and Hormone Replacement Therapy. *Endocrinol and Metab Clinic of North America* 1997.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grady, Rubin, Petitti et al. Review. Hormone Therapy to prevent disease and prolong life en Postmenopausal Women. *Ann Inter Medicine* 1992; 117: 12: 1016-1037.
2. Mendelsohn ME, Karas RH. Review. Mechanisms of disease: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *NEJM* 1999; 340(23): 1801.
3. Skafar DF, Rui XU, Jeffrey RJM, Sower JR. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 3913-3918.
4. Catherine M et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(17): 1243-1249.

5. Herrington DM et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(8): 522-529.
6. Friday KE, Dong C, Rhonda U. Fontenot: Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 48-52.
7. Skouby SO. Act commentary: Consequences for HRT following the HERS II WHI reports: The primum non nocere is important, but translation in quo vadis is even more essential. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 793-798.
8. Grady D 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.
9. Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(3): 321-333.
10. Skouby SO. Acta commentary: Consequences for HRT following the HERS II WHI reports: The primum non nocere is important, but translation in quo vadis is even more essential. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 793-798.
11. Mosca L et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499-503.
12. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 34-40.
13. Creasman WT, Hoel D, DiSaia PJ. WHI: Now that the dust has settled. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 621-626.
14. Schneider HPG. The view of The International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climateric* 2002; 5(3): 211-216.
15. Lobo RA. View on recent trials and the future of hormonal therapy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 47(2): 424-427.
16. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy en healthy early postmenopausal women: Results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-484.
17. Akhrass F et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol and Metab* 2003; 88(12): 5611-5614.
18. Martin KA et al. Recommendations for hormone replacement therapy. Uptodate in medicine. Eds Burton Rose Copyright. 2004.
19. Martin KA et al. Estrogens replacement therapy. Benefits and Risks. Uptodate in Medicine. Eds Burton Rose. Copyright 2004.