



Reemplazo hormonal en la menopausia

Tratamiento estrogénico en la osteoporosis postmenopáusica-consenso de la SMNE

Alfredo Reza*

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Conforme la expectativa de vida se ha incrementado, el período que una mujer vive después de la menopausia ha aumentado y puede ser de alrededor de una tercera parte de su vida. Así, la decisión de usar o no tratamiento hormonal de reemplazo (TRH) ha llegado a ser un punto tan frecuente como controversial en la práctica clínica. El TRH beneficia sin duda los síntomas vasomotores de la postmenopausia temprana, algunos problemas asociados a trastornos en la estética pélvica y, además, aumenta la densidad ósea. De no existir contraindicaciones (como antecedente personal de cáncer mamario, diátesis tromboembólica, sangrado uterino de causa indeterminada), una opción en el tratamiento de la mujer postmenopáusica con osteoporosis es la sustitución hormonal de reemplazo con estrógenos y progestágenos. Cuando existe el antecedente de histerectomía no hay necesidad del progestágeno; 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados es la dosis que ha sido usada en la mayoría de los estudios. El estudio HOPE sugirió que dosis de 0.3 o 0.45 mg/día también tienen efectos benéficos en términos de masa ósea (aunque algo menores que los observados con 0.625 mg/día); en ese estudio la dosis de 0.3 mg de estrógenos se asoció a 1.25 mg de acetato de medroxiprogesterona cuando no había antecedente de histerectomía; el estudio HOPE no tuvo el poder para estimar el efecto de dichas "dosis bajas" en el riesgo de fracturas.¹ Un estudio sugirió que la dosis de 0.3 mg/día de estrógenos no se asoció a elevación en algunos marcadores séricos de inflamación (incluyendo la proteína C reactiva), algo que puede ser observado con dosis de 0.625 mg/día. Muchos estudios epidemiológicos habían sugerido que el uso de TRH se asociaba a una disminución en el riesgo de problemas cardiovasculares; sin embargo, hasta recientemente no había estudios publicados con un

diseño prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, que evaluaran si el TRH se asociaba a una disminución en el riesgo cardiovascular. El estudio HERS (que tuvo dos fases) fue un estudio de prevención cardiovascular secundaria (las pacientes tenían cardiopatía isquémica demostrada al ingresar al estudio). La duración total del estudio fue de 6.8 años; la proporción de pacientes con adherencia de al menos 80% al TRH disminuyó de 81% durante el primer año a 46% al año 6 en el grupo asignado a TRH y aumentó de 0% en el año 1 a 8% en el año 6 en el grupo placebo (ello ocurrió porque durante la segunda fase del estudio se permitió la decisión de suspender el tratamiento en el grupo activo o de iniciar en el placebo; la segunda fase del estudio comenzó a los 4.1 años de haberse iniciado). El estudio encontró que no hubo diferencias significativas en las tasas de eventos coronarios ni de eventos cardiovasculares en general entre los 2 grupos de estudio; dichos resultados no se modificaron si sólamente se analizaban las pacientes que se habían adherido adecuadamente a su tratamiento; en cuanto a fracturas, no hubo ningún efecto del tratamiento hormonal en el riesgo de "cualquier" fractura.² El estudio de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI) evaluó pacientes de 50 a 79 años (el promedio de edad fue de 63 años) que no tenían enfermedad cardiovascular demostrada al inicio del estudio, por lo que su población se parece más en ese aspecto a la que habitualmente busca atención médica y consejo acerca del uso de TRH en la práctica clínica, si bien debe aceptarse que el promedio de edad es bastante mayor que el observado en mujeres que acuden a consulta por síntomas vasomotores. Una de las publicaciones de este estudio analiza los resultados del subgrupo sin histerectomía y que por lo tanto usó una combinación de estrógeno (0.625 mg/día de estrógenos

equinos conjugados) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día). El seguimiento promedio fue de 5.2 años y dicho brazo del estudio se suspendió porque el número de cánceres de mama invasivos excedió un límite pre establecido mediante pruebas estadísticas; además, un índice global que tomaba en cuenta riesgos y beneficios, también indicó que el límite de seguridad se había rebasado (favoreciendo los "riesgos" sobre los "beneficios"). El exceso de riesgo absoluto por 10,000 mujeres-año atribuible al TRH combinado fue: 7 eventos coronarios más, 8 eventos vasculares cerebrales más, 8 embolias pulmonares más y 8 cánceres de mama invasivos más; las reducciones absolutas en riesgos con el TRH combinado por 10,000 mujeres-año fueron 6 cánceres de colon menos y 5 fracturas de cadera menos; específicamente en el riesgo de cáncer de mama las curvas de incidencia empezaron a separarse en el quinto año de tratamiento. El exceso en el riesgo absoluto en el índice global fue de 19 por 10,000 mujeres-año. La mortalidad por todas las causas no fue diferente en los dos grupos. A pesar de que el promedio de edad fue de más de 60 años, los investigadores no encontraron inicialmente diferencias en la estimación de riesgos al realizar análisis de subgrupos de edad. Los autores concluyeron que el TRH combinado no debería ser iniciado o continuado por prevención primaria de enfermedad cardíaca coronaria.³ El WHI fue el primer estudio en demostrar de manera prospectiva y controlada con placebo que el TRH es útil en la prevención de fracturas de cadera y de columna. El estudio que analizó los efectos de la administración de estrógenos sin un progestágeno del WHI se suspendió en marzo de 2004; después de una revisión de los datos de 6.8 años de seguimiento (en el grupo de 11,000 mujeres con histerectomía) se concluyó que el tratamiento estrogénico aislado no afecta el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica ni de cáncer de mama (si bien hubo una clara tendencia a "protección" contra cáncer de mama en el grupo tratado con estrógenos, con un riesgo relativo de 0.77 e intervalo de confianza de 0.59 a 1.01), mientras que incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular y disminuye el riesgo de fracturas de cadera; no hubo diferencias en embolia pulmonar ni en cáncer colo-rectal; en cuanto a puntos finales "compuestos", el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular total fue de 1.12 (intervalo de confianza de 1.01 a 1.24), hubo una disminución en fracturas totales (riesgo relativo de 0.70, con intervalo de confianza de 0.63 a 0.79) y no hubo diferencias en cánceres totales, en mortalidad total ni en el índice global de riesgos y beneficios;⁴ de acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH), los resultados probablemente no habrían cambiado si el estudio se hubiera continuado hasta la fecha planeada originalmente para su finalización (año 2005); el incremento en el riesgo de enferme-

dad cerebrovascular con estrógenos solos fue semejante al observado en el brazo de tratamiento de estrógeno más progestágeno. Debe tomarse en cuenta que los excesos de riesgos (y de beneficios) absolutos fueron pequeños en el estudio WHI, aunque por otro lado también debe considerarse que la población "candidata" a recibir el tratamiento es muy grande. Un subanálisis del brazo de estrógenos solos en mujeres de 50 a 59 años al inicio del tratamiento encontró que la razón de riesgo para infarto miocárdico o muerte coronaria fue de 0.63 (intervalo de confianza de 95% de 0.36-1.08); el riesgo de revascularización coronaria (RR de 0.55, IC de 95% de 0.35-0.86), los riesgos de desenlaces combinados como infarto miocárdico, muerte coronaria y revascularización coronaria (RR de 0.66, IC de 95% de 0.44-0.97), así como la combinación de los anteriores y angina confirmada (RR de 0.66, IC de 95% de 0.45-0.96) fueron menores en el grupo asignado a estrógenos en ese subgrupo de edad, mostrando significancia estadística.⁷ El estudio del Reino Unido del millón de mujeres informó que el riesgo de cáncer de mama es mayor con el uso de TRH combinada que el asociado al uso de estrógenos solos. Se ha sugerido que el TRH puede usarse por tiempo limitado (tal vez hasta 5 años) para el tratamiento de los síntomas vasomotores y urogenitales de la postmenopausia temprana, además de ser útil en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Su uso debe ser evaluado de manera individual, considerando las indicaciones y los potenciales riesgos en cada caso en particular; por ejemplo, si una mujer de 50 años acude por síntomas vasomotores, dispareunia e irritabilidad y no tiene factores de riesgo cardiovascular, seguramente el uso de TRH estaría indicado durante alrededor de 5 años. Por otra parte, si una mujer de 72 años (cuyos síntomas vasomotores desaparecieron muchos años atrás) que es hipertensa, fuma y tiene antecedente de angina estable acude en busca de consejo acerca del inicio de TRH, probablemente la recomendación más adecuada sería no iniciar el TRH, aún si dicha paciente tiene osteoporosis. Si bien en general los resultados globales del WHI fueron decepcionantes desde el punto de vista cardiovascular, aunque mostrando cierto beneficio en el grupo de edad de 50 a 59 años al inicio del tratamiento, quedó establecido que el TRH combinado y el tratamiento estrogénico aislado son útiles en la prevención de fracturas de cadera y de columna, por lo que el uso de TRH, probablemente por períodos de hasta 5 años, o posiblemente mayores si se usan dosis bajas de estrógenos y progestágenos, continúa siendo una opción a considerar en casos de osteoporosis postmenopáusica (demostrada por densitometría). Aún no está establecido el efecto a largo plazo de los esquemas de dosis bajas (como los usados en el estudio HOPE antes mencionado) en eventos cardiovasculares, neoplasias mamarias y prevención

de fracturas. La American Heart Association no considera actualmente al tratamiento de reemplazo como una medida de prevención primaria o secundaria cardiovascular. Al comparar riesgos (el posible incremento en la incidencia de cáncer de mama) y beneficios (incremento en la masa ósea y la prevención de fracturas, alivio de síntomas vasomotores y génito-urinarios), el balance parece resultar favorable a los estrógenos en mujeres postmenopáusicas tempranas muy sintomáticas, en quienes probablemente resulte de gran beneficio clínico su uso durante un período de alrededor de 5 años. Algunas modalidades de tratamiento hormonal de reemplazo ofrecen la ventaja de provocar amenorrea a largo plazo. Se recomienda la realización de mastografía antes de iniciar el tratamiento y al menos cada año durante el seguimiento. Un estudio controlado de 10 años de duración mostró que el uso de estrógenos en mujeres ooforectomizadas produjo una reducción de 75% en el riesgo de fracturas vertebrales evaluadas por radiología.⁵ Otro estudio demostró que los estrógenos por vía transdérmica disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales recurrentes en pacientes con osteoporosis establecida.⁶ Sin duda el estudio más grande y de mejor diseño en cuanto a la prevención de fracturas fue el WHI; se ha recomendado que el uso de TRH sea "a la menor dosis y por el menor tiempo que sea necesario para obtener el efecto deseado".

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El uso de tratamiento hormonal en la postmenopausia está indicado en pacientes con síntomas vasomotores, resequedad vaginal o alteraciones emocionales severas. La calidad de vida de dichas pacientes puede mejorar considerablemente. Otra indicación a tomar en cuenta es la presencia de osteoporosis, sobre todo cuando el diagnóstico se hace en los primeros años de la menopausia. Sería razonable el uso de hormonas con el propósito de tratar la osteoporosis en mujeres en la primera década de la menopausia y sobre todo en el primer lustro. La duración del tratamiento es motivo de controversia, pero reco-

mendamos que sea de alrededor de 5 años. Es imperativo, como en toda mujer postmenopáusica, realizar mastografías cada año. El clínico debe considerar individualmente cada caso y descartar la presencia de situaciones que contraindiquen el uso de estrógenos, como diátesis trombótica demostrada, cáncer de mama y sangrado uterino de causa no aclarada. Una vez que se suspenda el tratamiento con estrógenos (y progestágenos en caso de que la paciente tenga útero), la situación clínica y la medición de la masa ósea deben tomarse en cuenta para decidir la posibilidad de continuar el tratamiento de la osteoporosis con otro tipo de medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindsay R, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-76.
2. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D, for the HERS Research Group: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
3. Writing Group for the Womens' s Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens' s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
4. The Womens' 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.
5. Lindsay R, et al. Bone response to termination of estrogen treatment. *Lancet* 1978; 7: 1325-7.
6. Lufkin EG, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;114: 1-9.
7. Hsia JH, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.