

Artículo original

Estado actual del tratamiento hormonal en la menopausia

Arturo Zárate,¹ Marcelino Hernández,¹ Lourdes Basurto¹

¹ Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social México, D.F.

Resumen

Una evaluación de lo publicado hasta ahora acerca de los riesgos de la terapia de reemplazo hormonal (HRT) en la posmenopausia ha permitido algunas conclusiones como son: 1) existe un bajo riesgo relativo (RR) para cáncer de mama y enfermedad cardiovascular, 2) mayor RR para tromboembolismo venoso, y 3) efecto protector para fractura de fémur y cáncer de colon. Por lo anterior se ha recomendado no usar HRT para prevención primaria o secundaria de isquemia coronaria y para otros riesgos es imperativo hacer una evaluación individual; también se ha propuesto que la HRT se use para controlar los síntomas climáticos y realizar un análisis a los 5 años para decidir si es conveniente continuarla, en el marco de una estimación entre el médico y la paciente. El riesgo/beneficio se debe determinar individualmente. Para la HRT es preferible utilizar un estrógeno natural (estradiol, estrona, estriol) y seleccionar la óptima vía de administración (de acuerdo con cada persona); además no existe justificación para agregar una progestina o progesterona en ausencia del útero. Es necesario conocer los resultados de otras investigaciones que se están realizando con diferentes modalidades estrogénicas.

Palabras clave: *Menopausia, terapia de reemplazo, estrógenos, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama.*

Summary

Analysis of the literature regarding the risk/benefit ratio on hormone replacement therapy (HRT) in the menopause has suggested: 1) relative risk (RR) for breast cancer and coronary heart disease is considered low, 2) high RR for thromboembolism and stroke, and 3) some protective effect for femur fracture and colon cancer. On basis of these data it has been recommended that HRT should not be used for primary or secondary prevention of coronary ischemia, and that use of HRT be based on the particular analysis of each person; therefore the risk/benefit rate should be determined individually.

Key words: *Menopause, hormone replacement therapy, estrogens, cardiovascular disease, breast cancer.*

Hace un año aparecieron noticias tanto científicas¹ como profanas que causaron confusión, alarma y gran inquietud en la comunidad médica y en el público en general debido a que se relacionaba el uso de la “terapia de reemplazo hormonal” en mujeres posmenopáusicas con un mayor *riesgo relativo* de episodios cardiovasculares isquémicos, trombosis venosa periférica, infarto pulmonar, accidentes vasculares cerebrales y sobre todo con cáncer de mama (figura 1). Por este motivo, en diversas partes del mundo, se realizaron innumerables análisis por corporaciones científicas con el objeto de llegar a una opinión objetiva que ayudara, tanto al médico como a la mujer, a tomar una decisión acerca del riesgo/beneficio de la terapia de sustitución. Aún así, se ha generado una controversia entre los que condenan la terapia y los que piensan que se debe establecer un análisis esencialmente individual tomando en cuenta todos los factores de riesgo que puedan aparecer.²⁻⁵ En el periodo de poco más de un año y en base a vasta información científica, así como de la literatura que ya existía, se pueden hacer algunas consideraciones que tienen el propósito de ayudar al clínico a transparentar el horizonte.

En primer lugar se debe resaltar que los resultados del estudio “Iniciativa de Salud para la Mujer” (Women’s Health Initiative y conocido genéricamente con las siglas WHI) hicieron que se suspendiera oficialmente por los Institutos de Salud de Norteamérica la parte del proyecto que utilizaba la combinación de

estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona (que *no son hormonas naturales*) debido a que los riesgos sobrepasaban los beneficios.¹ En segundo lugar es importante tener en mente que el análisis utilizaba el término epidemiológico de *riesgo relativo* (figura 1), por lo que las cifras pueden resultar alarmantes para el lector que las puede confundir con incidencia y riesgo absoluto.⁶ El impacto es diferente cuando los datos se expresan como la diferencia en el número de eventos que ocurrieron entre el grupo tratado y el grupo control (cuadro 1). También ha llamado la atención que la publicación de WHI despertó un mayor interés en las mujeres con una educación superior y una mejor condición económica; sin embargo sólo la mitad de éstas buscaron información adicional acerca de los riesgos y continuaron su tratamiento (cuadro 2). Finalmente se ha insistido en que no se puede ignorar que la naturaleza de la hormona usada (estrógenos conjugados naturales o equinos, estradiol, estrona, estriol, tibolona, progestina), la dosis, la vía de administración y las características genéticas de cada persona (que determinan tanto la acción de la hormona como su metabolismo a nivel celular) son factores esenciales para establecer la acción, efectividad y seguridad del reemplazo hormonal.

La causa principal de alarma por el uso del reemplazo hormonal se relacionó con el riesgo de cáncer mamario y de manera sorprendente pasó a segundo término, lo referente a trastornos cardiovasculares y tromboembólicos. Una probable explicación es que en general las mujeres sitúan al cáncer de mama como la principal amenaza, aunque la realidad ha mostrado lo contrario (figura 2). No hay duda que el cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres a partir de los 45 años de edad (figura 3), pero no es el cáncer más letal e incluso ha ido mejorando la sobrevida por este cáncer gracias a los adelantos en el diagnóstico oportuno y los avances en el tratamiento.⁷ Además, se ha mostrado que mujeres que desarrollaron un cáncer de mama mientras recibían reemplazo hormonal tuvieron una mortalidad menor con más baja recurrencia en comparación con mujeres que nunca habían recibido hormonales (cuadro 3). Es importante tener presente que el cáncer de mama puede aparecer en cualquier mujer, reciba o no terapia de reemplazo, por lo que después de los 40 a 45 años (de acuerdo con otros factores de riesgo) toda mujer debe someterse a revisiones clínicas y mamografía anual.

Por otra parte, sigue en discusión el resultado opuesto de dos estudios importantes, el primero (Nurses' Health Study) que señalaba el efecto protector de la terapia de reemplazo sobre circulación coronaria y el otro (WHI) que no confirmó ese efecto protector y además encontró un mayor número de eventos tanto en mujeres sanas como en aquellas que ya habían presentado un episodio de isquemia en el corazón. No hay manera de conciliar estos hallazgos diametralmente opuestos aunque se diga que el primer estudio es de tipo *observacional* y que el segundo es un ensayo *controlado aleatorizado* (considerado como más fino en términos epidemiológicos). En cuanto a la trombosis venosa profunda, parece que se está repitiendo la historia que se registró con el uso de anticonceptivos hormonales orales, en la que intervenían factores diversos para su presentación.⁸⁻¹² Se ha encontrado que cuando el estradiol se administra por una vía diferente a la oral, produce un efecto benéfico sobre los marcadores bioquímicos de coagulación y fibrinólisis, lo cual se ha asociado a una menor frecuencia de trombosis venosa.¹³

También se analizó el efecto de la HRT sobre otros marcadores que curiosamente llamaron poco la atención. Por primera vez se demostró que el reemplazo reduce el riesgo de fractura de fémur; anteriormente sólo se había demostrado el efecto benéfico sobre mineralización ósea. Las mujeres que recibían HRT tuvieron un riesgo menor de cáncer de colon.¹

Hasta ahora el consenso es que la terapia de reemplazo hormonal se debe indicar en forma individual después de haber analizado los factores de riesgo en cada persona; además se ha recomendado que el tratamiento deba ser durante un tiempo corto, aunque no se ha podido establecer lo que es "corto". La otra alternativa para el manejo en la menopausia sería establecer medidas generales de salud y cambios positivos en el estilo de vida, así como ciertos fármacos no hormonales para el uso particular de posibles problemas asociados (hipercolesterolemia, osteoporosis, antidepresivos, antihipertensivos). Otro esteroide sintético, la tibolona, provisto de una acción versátil (estrogénica, progestacional y/o androgénica) sobre los tejidos, está siendo evaluado con objeto de determinar su seguridad.¹⁴

Nosotros podríamos hacer tres consideraciones adicionales:

- 1º Aunque se ha dicho que los síntomas climatéricos (dispareunia, resequeidad vaginal, disfunción esfinteriana, bochornos, insomnio y disforia) pudieran corregirse con medidas naturales y diversos fármacos no hormonales, la realidad es que el tratamiento con *estrógenos* continúa siendo lo más efectivo.
- 2º Se debe insistir que en el estudio WHI se utilizaron estrógenos conjugados y una progestina, dos compuestos que no son "naturales"; sin embargo en la actualidad ya se cuenta con estradiol (diversas formas de administración) y progesterona micronizada.

- 3° La progesterona o progestina sólo debe administrarse en personas que no conserven su útero para evitar hiperplasia del endometrio.
- 4° Aun tomando en cuenta *los riesgos relativos* del estudio WHI, la terapia de reemplazo hormonal es la más efectiva para los síntomas climatéricos y la recomendación es que después de cinco años se debe realizar una evaluación individual y así decidir sobre la conveniencia y la seguridad de continuar con tal tratamiento.

Reconocimientos

Los autores son miembros del Sistema Nacional de Investigadores y el trabajo fue parcialmente financiado por el Fondo para Fomento de la Investigación del IMSS (FOFOI).

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944.
3. Grady D. Postmenopausal hormones – Therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003; 348: 19-21.
4. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591-597.
5. Breslau ES, Davis WW, Doner L, Eisner EJ, Goodman NR, Meissner HI, Rimer BK, Rossouw JE. The Hormone Therapy Dilemma: Women Respond. *JAMA* 2003; 58: 32-43.
6. Zárata A, Hernández-Valencia M. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas tratadas por cáncer mamario. *Rev Med IMSS* 2002; 40: 369-371.
7. Shapiro M. Menopause: Current controversies in hormone replacement treatment. *Geriatrics Aging* 2003; 6: 30-33.
8. Simon JA, Hsia J, Cauley JA. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.
9. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 754-761.
10. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-2967.
11. Hsia J, Simon JA, Lin F. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102: 2228-2232.
12. 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: 1243-1249.
13. Basurto L, Saucedo R, Ochoa R, Hernández-Valencia M, Zárata A. La terapia de reemplazo hormonal con estradiol transdérmico disminuye los niveles de insulina-cortisol y lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas. *Ginec Obstet Mex* 2002; 70: 491-495.
14. Hernández-Valencia M, Fonseca ME, Ochoa R, Zárata A. Efectos metabólicos en la menopausia de un esteroide sintético (tibolona) con acción estrogénica característica. *Ginec Obstet Mex* 1997; 65: 145-147.
15. Mead TW, Vickers MR. HRT in cardiovascular disease. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 165-90.
16. Fiorica JV. The Breast. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. *Obstetrics & Gynecology*. 8th Ed, Lippincott, Phi, 2000: 631.