Terapia de Reemplazo Hormonal – Actualidad*

DAVID VÁSQUEZ AWAD (DVA)[1]

En este mes de octubre se ha dado una gran difusión al día de la menopausia que se celebró ayer 19 y al día mundial de la osteoporosis que se celebra mañana 20; esto muestra el interés que existe en todos los estamentos respecto al bienestar de las mujeres maduras para mejorar no solo la vida sino la calidad de ésta en las mujeres mayores.

El objetivo de este encuentro será discutir algunos temas relacionados con la salud de la mujer madura, específicamente en cuanto a tratamientos para el acompañamiento de la menopausia, y en particular la terapia de sustitución hormonal (TSH). La discusión será con una ponencia acerca del tópico tratado, por parte de un experto miembro del capítulo, y posteriormente un foro abierto entre todos los participantes.

1. Aspectos emocionales y Sistema Nervioso Central – Dr. Andrés Velásquez (AV)[2]

Sexualidad

La evidencia existente de varios años ha demostrado que los niveles de andrógenos DHEAS, androstenodiona, testosterona, de acuerdo al grupo etáreo por decenios, disminuyen a lo largo de la vida de la mujer.

Los artículos recientes han mostrado en resumen que la Terapia de Sustitución Hormonal (TSH) mejora la lubricación vaginal, mejora el bienestar, mejora la dispareunia al mejorar la atrofia, disminuye las oleadas de calor y en conjunto todos estos efectos generan, al menos, un aumento discreto de la libido.

Los estudios más serios, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo, que utilizaron diferentes criterios de inclusión, son aquí expuestos. Los dos primeros corresponden a menopausia natural. En un primer estudio las pacientes fueron tratadas con estradiol 2 mg/24 horas + progesterona, donde se observa incremento tanto en SVG como en E2 con incremento en el deseo y la respuesta sexual.

El segundo estudio es un estudio con parche transdérmico de estradiol 50 mg/día contra placebo en el cual también hay bastante significancia en cuanto a la lubricación vaginal y la dispareunia, las fantasías y la satisfacción sexual.

Existen otros dos estudios también sobre menopausia natural, estudios aleatorizados, controlados con placebo. El primero de ellos a 48 semanas muestra un incremento en el deseo. Las mujeres fueron divididas aleatoriamente a uno de los cuatro grupos: Los grupos A y C recibieron 0.625 mg o 1.25 mg de EEC de los días 1-25 y 5 mg de acetato de progesterona durante los días 15-25. Los grupos B y D recibieron 0.625 mg o 1.25 mg de EEC, respectivamente durante los días 1-25 y placebo durante los días 15-25. Se observó suficiente evidencia de respuesta positiva. No hay una comparación entre los grupos en cuanto a respuesta.

El otro estudio que llama la atención es el de mujeres posthisterectomía con salpingooforectomía bilateral, donde se aleatoriza a uno de los cuatro grupos recibiendo etinilestradiol 50 mg/24 horas, levonorgestrel 250 mg o combinación

* Este foro fue realizado por la Asociación Colombiana de Menopausia, Capítulo de Bogotá, como parte de la celebración del día mundial de la menopausia el 18 de octubre del 2006, resumido y editorializado por su presidente Dr. David Vásquez Awad.

1 David Vásquez Awad (DVA), Médico ginecólogo Universidad Javeriana, especialista en Seguridad Social Universidad de La Sabana, Jefe Servicio de Ginecología y Obstetricia y Director de la Unidad de Climaterio y Menopausia Hospital Central Policía Nacional, Secretario Asociación Colombiana de Menopausia, Presidente Capítulo Bogotá.

2 Médico ginecólogo oncólogo, Universidad Javeriana, Diplomado en Sexualidad, Universidad El Bosque, Universidad del Rosario.

de las dos anteriores comparados contra un grupo placebo; se demuestra también, de manera significativa, que hay incremento en los grupos que tienen etinil estradiol.

Otros estudios no aleatorizados o series de casos han mostrado evidencia favorable para la THS; sin embargo, debido al diseño, poseen evidencia menos fuerte.

En los estudios de combinaciones de EEC y AMP, aleatorizados, controlados con placebo entre 8 y 20 semanas, demuestran que el uso de estrógenos equinos y AMP, asociados a metiltestosterona, no llevaron a incremento en los cambios de la actividad sexual y la libido, pero sí hay algún cambio en cuanto a la satisfacción y algunos cambios en los hábitos masturbatorios.

Otro estudio publicado en el año 98, en el cual las pacientes recibieron 1.25 mg de EEC solo o combinado con 2.5 mg de metil-testosterona muestra significancia en cuanto a la frecuencia en las relaciones y en cuanto al aumento y disfrute de las mismas.

Finalmente, sobre los estudios de estrógenos y testosterona, otro estudio mostró que el asocio de 0.625 mg de EEC con un grupo que recibía 150 g y 300 mg de testosterona frente a placebo, demuestra que en los grupos que recibieron testosterona hubo un aumento en cuanto al placer del orgasmo comparado con el grupo placebo.

Se han usado diferentes escalas y diferentes tipos de estudios, incluyendo estudios abiertos y reportes de casos retrospectivos, de corte, cruzados y todos han mostrado evidencia, en resumen, de un resultado positivo.

En cuanto a los otros tratamientos como el sildenafil, agonistas de la dopamina, bloqueadores alfa periféricos, inhibidores de la 5-FDE, oxitocina, ginkgo biloba o cafeína, la evidencia no es realmente conclusiva.

Existen muchos trabajos sobre testosterona; casi todos los estudios aleatorizados, controlados con placebo, han mostrado un incremento en la libido, deseo, fantasía, así como en factores como bienestar, esfera psicológica, mejoría de la depresión y mejoría del estado de ánimo. Se resume en que sí hay un impacto demostrado.

Se añade que todos los estudios en curso aleatorizados, controlados con placebo de testosterona con diferentes tipos de escalas han mostrado un incremento en el área de la sexualidad.

Terapias menos tradicionales como la DHEA por vía oral usando dosis de 50 mg, han mostrado algún tipo de evidencia en mejoría de la esfera sexual, aunque más controvertida; además se observó aumento de lípidos y densidad ósea.

Un estudio de pulsos intranasales de 17-beta estradiol y calidad de vida, muestra que dosis de 150 mg y 300 mg mostraron una diferencia significativa frente a placebo a 104 semanas; también muestran mejorías significativas en cuanto a sueño; sin embargo este estudio no mostró cambios significativos en cuanto a ansiedad y ánimo depresivo, ni bienestar general.

Discusión

Dr. Francisco Pardo (FP)[3]: ¿Qué puede comentarse sobre los andrógenos transdérmicos?

AV: Una de las diapositivas mostraba los estudios en ejecución. Los andrógenos transdérmicos a dosis de 50 pg /día demuestran un aumento en la actividad sexual. Hay estudios que son controversiales de acuerdo con la dosis usada, pero los de 50 pg muestran que sí hay respuesta. La evidencia en cuanto al cambio en el perfil de lípidos es un poco confusa todavía porque hay disminución del HDL y aumento de los triglicéridos.

Dr. Jaime Ruiz Sternberg (JRS)[4]: ¿Es importante o no medir niveles de andrógenos antes de decidir usar terapia de andrógenos en las mujeres?

AV: Este es un tema controvertido. En los estudios casi todas las pacientes tienen mediciones de andrógenos. Sin embargo, en las recomendaciones, el cuadro clínico de la deficiencia de andrógenos es claro cuando se establecen al menos tres criterios mayores y dos menores y en esas pacientes es posible realizar una prueba diagnóstica con la respuesta al

3 Expresidente Asociación Colombiana de Obstetricia y Ginecología, Expresidente Asociación Colombiana de Menopausia, Capítulo Bogotá y actual fiscal de dicho Capítulo.

4 Médico Ginecólogo Epidemiólogo Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Rosario.

andrógeno. Sin embargo, los estudios no superan las 44 semanas, por tanto no está establecido el tiempo de duración de la terapia de andrógenos.

Dr. Luis Martín Uribe (LMU)[5]: Los estudios de TSH mostraron mejoría de la sexualidad, inclusive los más antiguos; ¿se puede concluir entonces su eficacia en esta área? En una reciente e importante publicación ha sido descalificado el efecto de la DHEA no solamente en la sexualidad sino también en el proceso de envejecimiento por varios aspectos relacionados con las dosis no estandarizadas y comercialización indebida entre otros.

AV: Los estudios serios en sexualidad se han realizado con TSH a la que se le añade algún tipo de andrógeno; sin embargo, los estudios antes del WHI destacaban estos efectos a la TSH sola. Fueron mencionadas en la presentación cerca de 12 estudios controlados, aleatorizados, doble enmascarados con DHEA con un tamaño de muestras adecuados, mostrando dosis de 50 mg de DHEA estandarizadas en su propio laboratorio; sin embargo, no se saben los niveles de absorción ni los niveles séricos de DHEA en estos estudios; tampoco se puede dar validez a los estudios comparativos debido a la variabilidad que hay en la absorción y este aspecto es seguramente el que se ha discutido en la publicación que se menciona.

Dr. Germán Barón (GB)[6]: Uno de los aspectos criticados al uso de la TSH para el manejo de las alteraciones de la sexualidad es que al administrar estrógenos se aumenta la SHBG, lo cual ocasiona disminución de los andrógenos; a pesar de ello lo que la evidencia ha mostrado es que algún papel desempeñan los estrógenos en la mejoría de la sexualidad, lo cual no necesariamente está relacionado con los andrógenos. Si bien los estudios de administración conjunta con andrógenos, especialmente con metiltestosterona, son esperanzadores, hay que tener en cuenta que este compuesto puede tener efectos deletéreos sobre el perfil lipídico y debe utilizarse con mucha precaución; parece que el parche no tiene este tipo de efecto, pero todavía falta evidencia para respaldar esto.

Dr. Blas García (BG)[7]: La parte de sexualidad es controversial en el manejo de la mujer menopáusica. Aparte del manejo con estrógenos o andrógenos, hay pacientes con historias sexuales muy complejas que ya muestran deterioro desde etapas muy tempranas. La incapacidad del manejo médico de las pacientes climatéricas en este campo es evidente y los médicos tratan de dar todo el manejo médico a través de medicamentos y es una falencia importante del gremio médico en ginecología en el manejo de estas pacientes.

AV: Totalmente de acuerdo en que el abordaje de las pacientes debe ser integral. El abordaje de la sexualidad no es fácil; muchos de los médicos evaden el tema porque muchas pacientes no han tenido un buen desempeño sexual previo a la menopausia; sin embargo, cuando llegan a esta etapa se sienten más tranquilas para consultar sobre el tema.

Dra. Adriana Camero (AC)[8]: ¿Qué evidencia hay de eficacia sobre la sexualidad con otros medicamentos como la tibolona?

R: Hay bastante evidencia. El año pasado se publicó el consenso realizado en Ámsterdam, en octubre de 2004, Consenso Internacional de Tibolona, donde había bastantes expertos reconocidos. Estas publicaciones han mostrado un efecto positivo con un nivel de evidencia de recomendación de expertos, es decir de 5º. nivel, biológicamente plausible por los efectos relacionados, entre otros, con la disminución de la SHBG, llevando a más andrógenos circulantes.

Dr. Camilo Rueda (CR)[9]: La evidencia actual de los andrógenos como alternativas eficaces en el manejo de la disfunción sexual femenina, no se puede concebir hoy en día, en términos de medicina basada en evidencia, en monoterapia y el uso debe ser como terapia concomitante a la terapia estrogénica o terapia combinada en mujeres con útero. Sin

5 Médico Ginecólogo Endocrinólogo, Universidad Militar Nueva Granada, adscrito a Colsanitas.
6 Presidente Asociación Colombiana de Menopausia.
7 Médico ginecólogo, Unidad Médica El Bosque.
8 Médica ginecóloga Universidad Militar Nueva Granada, Jefe Departamento Quirúrgico Hospital Central Policía Nacional, Vicepresidente Asociación Colombiana de Menopausia Capítulo Bogotá.
9 Médico ginecólogo Universidad del Rosario, especialista en Menopausia Instituto Palacios de Madrid, Tesorero Asociación Colombiana de Menopausia Capítulo Bogotá.

duda, el papel de los estrógenos desde el punto de vista de la sexualidad es diferente al de los andrógenos. Los estrógenos actúan más en la respuesta local en términos de mejoría de la sensibilidad, del reservorio, de la vasculatura y del trofismo de la mucosa vaginal, y los andrógenos actúan más en el deseo, las fantasías y el orgasmo, y de hecho estos efectos son sumatorios. Por tanto es importante reforzar en no tratar a la paciente con solamente andrógenos si no tiene una terapia estrogénica concomitante.

Por otro lado quería puntualizar en que hoy en día no existen niveles sanguíneos específicos que permitan confirmar que existe una disfunción sexual especialmente por trastorno del deseo o disfunción orgásmica, por tanto no es necesario hacer mediciones previas sobre los niveles de andrógenos para ver si una paciente es tributaria de andrógenos, pero sí se deberían hacer para hacer seguimiento para identificar eventos adversos en el corto plazo.

Adicionalmente en términos de vías de administración y de evidencia actual, hoy por hoy y hasta hace dos meses, no existía ninguna terapia con andrógenos aprobada para el manejo de la disfunción sexual precisamente por falta de soporte en el largo plazo, a pesar de los estudios que sustentan eficacia y seguridad parcial no mas allá de seis meses de administración. El único producto actualmente aprobado es el parche de testosterona (Intrinsa), aprobado por la EMEA, seguramente por la mayor seguridad cardiovascular que representa esa presentación en comparación con la metil-testosterona especialmente en cuanto a los efectos sobre el perfil lipídico y sobre la eritropoyetina; sin embargo, también faltan estudios de seguimiento a largo plazo, específicamente para vigilar eventos adversos de esta vía de administración que aparentemente es más segura desde el punto de vista cardiovascular.

Dr. Gabriel Tovar (GT)[10]: En el hombre se tiene mucha preocupación con el reemplazo de andrógenos ya que no hay una posición definida acerca de sus beneficios y sus efectos adversos. Una reciente publicación sobre los efectos cardiovasculares de los andrógenos mostró que no hay evidencia de que los andrógenos tengan un efecto deletéreo sobre el sistema cardiovascular.

DV: Comentarios sobre otros síntomas de SNC como ansiedad, depresión, trastornos del sueño etc. que constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en la mujer climatérica. ¿Hay evidencia de la TSH para el alivio de esta clase de síntomas?

AV: Una diapositiva mostrada reveló que la TSH con estrógenos mejora la atrofia vaginal, la lubricación y mejora la dispareunia, o sea la TSH va a mejorar el bienestar general de la paciente, va a mejorar las oleadas de calor y los bochornos y si una paciente está en esas condiciones seguramente estará más dispuesta al abordaje sexual habiendo mejorado inicialmente esta etapa.

GT: ¿Qué opina de las pacientes con ooforectomía que también tienen deficiencia estrogénica?

AV: Sería la paciente ideal para inicio de la paciente de TSH conjugada con andrógenos ya que esa paciente tiene un déficit absoluto de producción hormonal de los ovarios; tiene alguna reserva de producción suprarrenal de la DHEA pero su caída va a ser muy marcada. Por tanto si esa paciente lo consulta podría iniciarse la terapia combinada entre la terapia convencional con andrógenos.

DVA: Por tanto, esa paciente ooforectomizada ¿es una paciente ideal no solo para recibir terapia de estrógenos –y progestágenos si tiene útero– sino también de andrógenos?

AV: Sí.

GB: Si la paciente lo necesita, se le dan andrógenos. Por otro lado, sobre los otros síntomas de SNC, la evidencia muestra reducción de las diferentes molestias de la menopausia con TSH, utilizando las diferentes escalas. Lo que no existe suficiente evidencia es en cuanto a la mejoría de la calidad de la vida.

Margarita Gómez (MG)[11]: Un grupo grande de estudio en Pensilvania, sobre déficit cognitivo y déficit estrogénico, no ha mostrado evidencias al respecto. En cuanto a ansiedad y trastornos depresivos, sí existe evidencia relacionada con el déficit

10 Médico ginecólogo y endocrinólogo, ISS, Clínica San Pedro Claver, Profesor Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS–, Hospital San José.

11 Médica ginecóloga Fundación Santa Fe.

estrogénico; sin embargo, en cuanto al déficit cognitivo, los estudios han mostrado, tanto en hombres como en mujeres, que el pico intelectual se alcanza a los 52 años, independientemente de su función hormonal.

LMU: En cuanto al manejo de la sintomatología vasomotora, existe un consenso claro del papel e indicación de la TSH. En el caso de la testosterona, falta evidencia para poder hacer recomendaciones, falta un poco más de evidencia de seguridad a largo plazo. No está clara la seguridad de la terapia con testosterona por más de seis meses; en cuanto a la eficacia, hay alguna evidencia pero para poder realizar una recomendación se necesitaría más evidencia a largo plazo con los andrógenos para institucionalizar el reemplazo combinado como algo de rutina.

JRS: Algunos estudios experimentales con cultivos in vitro y en animales muestran que análogo a lo que sucede a nivel cardiovascular, hay diferencia en efecto neuronal de los estrógenos según el momento en que se instaure la terapia. Algunos de estos efectos están íntimamente ligados con la circulación cerebral; se ha demostrado que el adicionar estrógenos luego de que se han pasado ciertas barreras en el deterioro de la pared de los vasos arteriales produce más mal que bien. Esto seguramente explica por qué en estudios de aspectos cognitivos asociados al WHI no se pudo observar mejoría, porque una proporción muy grande de pacientes era mayor de 60 años y se puede especular que tenían un grado de deterioro de la función endotelial arterial muy grande y se sabe que algunos estudios in vitro han mostrado, entre ellos uno particular, que según el orden en que se realicen intervenciones en un cultivo de células neuronales, varía el efecto. Por ejemplo: si le añaden primero estrógenos o la proteína amiloide y viceversa, el daño es mucho mayor cuando primero le adicionaron proteína amiloide y luego los estrógenos que cuando primero le añadieron los estrógenos y luego el amiloide; es decir, la secuencia en que ocurrieron los eventos es importante. A nivel de WHI, la sustitución se dio a mujeres de 60 años y más, cuando el daño neuronal ya estaba causado.

CR: El comentario anterior se enlaza a los resultados de los estudios que muestran que el momento más oportuno de inicio de la TSH sea al momento de la transición menopáusica. Ya no para aliviar los síntomas, entre otras cosas, sino inclusive para prevención de enfermedades a largo plazo, mediante estudios que se están realizando para este fin. Paradójicamente, hay dos estudios antagónicos sobre los estrógenos y la función cognitiva y están muy asociados con el tiempo de uso; son dos estudios con diseños muy distintos que nos dejan algo claro. El primero de ellos fue la cohorte del Grand Cash Country Study publicado en JAMA en 2002, una cohorte seguida por 20 años que incluyó pacientes que iniciaron terapia hormonal en la transición de la menopausia, mujeres que comenzaron a tomar estrógenos a los 45 años y que tenían un mínimo de seguimiento de 15 años con terapia hormonal; esas mujeres a los 60-65 años tenían un menor deterioro cognitivo y una mucha menor incidencia de trastornos cognitivos y de demencia comparadas con las que no los tomaron. Desafortunadamente, el WHI y más específicamente el WHIMS sólo ha analizado las pacientes de más de 65 años involucradas en los brazos de estrógenos y de estrógenos con progestágenos y mostró evidentemente un mayor incremento en la demencia, pero seguramente estas pacientes ya tenían problemas preexistentes o en esta etapa de la vida los estrógenos fueron más nocivos y lo que hicieron fue acelerar y precipitar un daño vascular previo, como pasó también a nivel cardiovascular de infarto; seguramente en SNC pasó lo mismo.

DVA: Desde el punto de vista cognitivo, ¿la TSH dada en un periodo premenopáusico o de transición menopáusica puede ejercer un impacto importante en esto?

AV: Los estudios han mostrado que desde que la terapia estrogénica se instaure en etapa de transición, el impacto probado es positivo.

DVA: ¿Podría resumir brevemente las conclusiones de la discusión llevada a cabo?

AV:

1. *La evidencia demuestra que la TSH empleada en el momento oportuno, es decir en la perimenopausia y en la posmenopausia inmediata, es benéfica desde los puntos de vista sexuales, cognitivo, de ansiedad y de otros síntomas relacionados con la calidad de vida.*
2. *Las pacientes que tengan déficit de andrógenos y consulten por ello, asociado a la TSH se les puede añadir andrógenos.*
3. *No hay discusión desde el punto de vista del bienestar general, de la mejoría de oleadas de calor, y mejoría del sueño, de las pacientes que reciben TSH.*

DVA: Mil gracias al Dr. Velásquez y pasemos ahora al segundo tópico del día.

2. Terapia de Sustitución Hormonal y Hueso - Dr. Luis Martín Uribe (LMU)[12]

Debo empezar hablando del estudio NORA, que mostró que los valores de DMO disminuyen con la edad y tenemos cifras de osteoporosis que van siendo cada vez más severas. Sin embargo, una de las cosas sorprendentes que mostró el estudio NORA es que el número absoluto de fracturas es muy grande alrededor de las cifras de osteopenia y aun de normalidad, o sea que no solamente las personas con osteoporosis se fracturan, sino que también lo hacen personas que están calificadas como normales. Es en este punto donde tenemos una muy buena oportunidad de prevención, y seguramente de evitar un buen número de fracturas en mujeres que son calificadas como normales o especialmente en el grupo de osteopenia.

El estudio SWAN nos habla del punto de corte de la DMO por peso y etnia en mujeres. Las mujeres blancas están en la línea roja y son las mujeres que tienen menor DMO o sea que según este parámetro subrogado, son las que más riesgo tendrían de fracturarse; las afroamericanas están en la parte superior, y aunque en este estudio no se mencionan las mujeres latinoamericanas, es posible que nos acerquemos a estos rangos. Sabemos que uno de los factores de riesgo, además de la raza, es el peso, y este estudio nos hace una confirmación de que mujeres de menos de 70 kg se consideran de riesgo; esto es importante porque estas mujeres, especialmente las blancas, presentan un mayor riesgo e índice de fracturas. Cuando se habla de a quiénes hacer densitometría, se habla que a mujeres con factores de riesgo y estos serían dos de esos factores de riesgo.

De igual manera es importante tener en cuenta los factores de riesgo para la instauración de tratamiento de osteoporosis que incluyen las pacientes con factores de riesgo y osteopenia.

El estudio PEPI, publicado hace diez años en JAMA, muestra cómo el uso de solo estrógenos o de estrógenos asociados con medroxiprogesterona aumentaba la DMO tanto en columna como en cadera. Este fue un estudio donde el punto de evaluación fue a los 12 y a los 36 meses. El aumento de la DMO fue mayor en columna debido a las características del hueso trabecular que responde mucho mejor al estímulo de cualquier tipo de medicamento.

Hay un estudio publicado hace poco tiempo, que muestra que definitivamente el componente importante de este efecto es el estrógeno. En este estudio, los autores midieron la DMO tras dos años de tratamiento con solo estrógenos y estrógenos conjugados con acetato de medroxiprogesterona, y lo compararon contra pacientes en el grupo placebo o que recibieron solo progestágenos. En la comparación se observa que las pacientes que recibieron solo progesterona pura, noretisterona o AMP no incrementaron su DMO ni en cadera ni en columna en relación con el grupo de solo estrógenos. Posiblemente esto demuestra que el factor importante a nivel de hueso es el estrógeno, pero que el progestágeno no ejerció un efecto deletéreo y fue similar al placebo, pues en las combinaciones se observó un efecto similar al de solo estrógeno.

El estudio WHI mostró datos muy interesantes a nivel de hueso en pacientes que recibieron la TSH combinada frente a placebo. A los tres años hubo un incremento importante tanto en cadera como en columna y especialmente en columna, donde fue del 6%, el cual es un incremento bastante significativo; la única distinción que vale la pena hacer es que no se diferenció si las pacientes tenían osteopenia, osteoporosis, o DMO normal, pero tomando como un grupo global grande tenemos que el incremento en DMO fue muy bueno en columna, del 6%, y bastante bueno, más del 3%, en cadera a tres años.

A nivel de fracturas, el WHI también se mostró muy favorable, con una reducción del RR tanto en cadera como en fracturas vertebrales, antebrazo y muñeca, así como en fracturas globales tomando en cuenta el riesgo relativo de todas las fracturas. El RR se observó tanto en EEC con AMP como en EEC solos. Por tanto el WHI mostró que los estrógenos no solo mostraron un aumento muy importante en la DMO sino también una protección en la ocurrencia de fracturas.

12 Médico ginecólogo endocrinólogo Universidad Militar Nueva Granada, Adscrito a Colsanitas.

En este estudio e independientemente de la edad, los resultados del WHI fueron positivos en osteoporosis y fracturas, y el efecto favorable pudo haberse relacionado también con la proporción de mujeres mayores en este estudio, porque sabemos que las pacientes que más se fracturan son las de mayor edad y también son las que más responden a las terapias antirresortivas especialmente cuando tienen su DMO más disminuida.

El estudio HOPE, de dosis bajas de estrógeno y protección endometrial, en el cual también se hicieron mediciones de la DMO, en este caso columna lumbar con solo estrógenos y asociados a AMP. Se evaluaron dosis de 0.625 mg de EEC solos o con AMP contra 0.4 y 0.3 mg/día de EEC y asociados con AMP. Se observó un aumento significativo en relación con placebo a los 24 meses de tratamiento, siendo que el placebo mostró un decremento importante en ambos grupos. El hecho de asociar AMP en varias dosis, bajas también, no alteró el incremento en la DMO y a 24 meses vemos que aún las dosis más bajas provocaron aumento en la DMO; es muy posible que esto se relacione con un menor riesgo de fracturas, aunque este evento no fue estudiado en el estudio HOPE. En las gráficas de cadera se observa una tendencia similar, y aunque el incremento de DMO no es tan grande, sí hubo un incremento aún con las dosis más bajas, tanto en los grupos de solo estrógenos como en los de estrógenos y progesterona combinadas. Por tanto, el estudio HOPE nos reafirma que aún con dosis bajas los estrógenos sirven para aumentar la DMO.

Finalmente, debo mencionar algunos estudios que incluyen progestágenos nuevos diferentes de AMP. Un estudio con trimegestona, un progestágeno muy similar a la progesterona natural, mostró que la asociación de estradiol y trimegestona incrementó la DMO tanto en columna como en cadera de manera similar a su competidor. Otro estudio, de los pocos estudios realizados en osteopenia, también con trimegestona, realizado en 360 mujeres posmenopáusicas con osteopenia, definida según la clasificación de la OMS como una DMO con DEXA entre -1,0 y -2,5 DS de T score. Las pacientes se distribuyeron en un grupo con 1 mg de 17-betaestradiol más 0.125 mg trimegestona por dos años frente a placebo. Todas las pacientes recibieron calcio y vitamina D. Se analizó la respuesta de la DMO y marcadores de resorción y formación ósea como osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, telopéptidos séricos y urinarios. Los resultados fueron: a dos años un incremento en la DMO en el grupo que recibió trimegestona en columna lumbar de 6.3%, en cadera total de 3.9% y en cuello de fémur de 3.8%. También hubo una actividad antirresortiva bastante buena con reducción de los telopéptidos séricos y urinarios de 52% y 54%, y una neoformación con supresión de osteocalcina ósea del 40% y de la fosfatasa alcalina ósea del 33%. Hubo solo un 5% de retiro por eventos adversos y un 75% de amenorrea en este grupo de pacientes desde el primer ciclo. Este estudio es bastante importante porque adiciona evidencia de la utilidad de la TSH en el tratamiento de mujeres osteopénicas.

Discusión

Luz Elena Pérez (LEP)[13]: ¿Qué evidencias hay con Tibolona en hueso?

LMU: Hay estudios buenos con tibolona en DMO, desgraciadamente no así en cuanto a protección en términos de fractura que es el evento clínico que nos interesa a todos. La DMO es un evento surrogado del número de fracturas. Desafortunadamente, han ocurrido casos como por ejemplo el del flúor donde el aumento de la DMO no se asoció necesariamente a la reducción del número de fracturas. El estudio LIFT, diseñado para evaluar la protección de fracturas con tibolona, tuvo que ser suspendido de una manera similar al WHI, por un incremento en los eventos vasculares, eventos de trombosis y ACV. Sin embargo, hay que adicionar que este tipo de estudios deben realizarse en mujeres de edad avanzada que son las que poseen osteoporosis y el índice grande de fracturas se ve después de los 60 o 65 años; de manera que con la tibolona quedó truncada este búsqueda de evidencia y lo único que tenemos es que hay un incremento en la DMO pero no se logró demostrar una reducción en el número de fracturas.

13 Médica ginecóloga Clínica del Country.

William Onatra (WO)[14]: En relación con otras terapias, tendríamos el caso de la vía transdérmica donde hay una evidencia muy pobre a largo plazo; igualmente, ¿qué papel tienen los fitoestrógenos a largo plazo?, ¿hay algo nuevo en estos aspectos a nivel de hueso?

LMU: Desgraciadamente hace falta evidencia. Lo que se encontró en terapia transdérmica son estudios observacionales especialmente europeos que se refieren a incrementos en la DMO pero no fue encontrado ningún meta-análisis o un estudio en grupos grandes de pacientes que demostraran una evidencia importante. Los estudios abiertos en grupos pequeños muestran aumento de la DMO pero no referencia de protección de fracturas.

En cuanto a fitoestrógenos, los estudios muestran favorecimiento de la DMO pero no hay estudios serios ni diseñados a largo plazo sobre protección de fracturas.

DVA: Quiero anotar que los estudios con tibolona para protección de hueso han sido con grupos pequeños y no habría evidencia suficiente para el uso de la tibolona teniendo como indicación la protección de hueso. Se escogería el efecto óseo solo como un "plus" a otras indicaciones, v.g., síntomas vasomotores.

GB: En cuanto a tibolona, recientemente fue publicado el estudio OPAL, donde comparan la DMO con los estudios publicados con AMP y muestra resultados bastante similares. En los estudios internacionales, solo una pequeña mención en el estudio del millón de mujeres menciona que la reducción del riesgo de fractura con tibolona podría asimilarse a la que existe con estrógenos.

LMU: Este comentario es solo una extrapolación y no el resultado de un estudio como el del WHI en cuanto a prevención de fracturas.

Eduardo Castro (EC)[15]: Tomar el bajo peso como un factor de riesgo de osteoporosis independiente de etnicidad, de talla o de IMC, carece de valor; hay que tener en cuenta que el peso se relaciona con estas otras variables. Respecto a los trabajos en los que se mostró la terapia con trimegestona en osteopenia, el resultado es solo anecdótico, pues ningún tipo de trabajo ha mostrado que algún progestágeno puede afectar los efectos benéficos de los estrógenos sobre hueso.

¿Existe alguna evidencia de peso para dar tibolona solo para proteger hueso? Aunque el foro respondió la pregunta de si dar estrógenos protege hueso, no fue respondido si dar estrógenos es una estrategia costo-beneficiosa solo para proteger hueso que valga la pena, comparada con otras terapias que tienen una relación costo-beneficio mejor. Es decir que los estrógenos no serían la terapia de elección solo para proteger hueso en una paciente asintomática.

LMU: La National Osteoporosis Fundation (NOF) y la Internacional Osteoporosis Fundation (IOF) definen el bajo peso como un factor de riesgo de osteoporosis independiente del IMC como un factor de riesgo.

Por otro lado el estudio presentado sobre trimesgestona pretendía demostrar que este progestágeno no altera el incremento de la DMO de los estrógenos en relación con placebo u otros progestágenos.

¿Cuáles son, Dr. Castro, los medicamentos que han mostrado ser más efectivos que los estrógenos en aumentar la DMO en mujeres que no tienen osteoporosis?

EC: Los bifosfonatos y el raloxifeno, aunque no han mostrado ser más eficaces que los estrógenos, son costo-beneficio y riesgo-beneficio más eficientes que los estrógenos en prevenir osteoporosis en mujeres no sintomáticas que no tienen osteoporosis.

LMU: Los bifosfonatos están indicados para tratar la osteoporosis pero no para prevenirla. El único medicamento que ha mostrado evidencia en osteopenia es el ranelato de estroncio que ha llegado recientemente a nuestro medio y un estudio que es el estudio TROPOS mostró evidencia en osteopenia, y un subgrupo muy pequeño del estudio MORE (raloxifeno) muestra incremento de la DMO en pacientes osteopénicas.

Ni los bisfosfonatos, ni el alendronato ni el risedronato muestran protección en términos de fractura en pacientes con osteopenia. Por tanto en pacientes con osteopenia, la única evidencia la

14 Expresidente Asociación Colombiana de Menopausia.
15 Médico ginecólogo endocrinólogo Fundación Santa Fe.

tenemos a partir de estrógenos y posiblemente a partir de ahora con ranelato de estroncio.

EC: Dentro de las recomendaciones del Colegio Americano de Endocrinólogos, como de la IOF para el tratamiento con bifosfonatos, se incluyen las pacientes con osteopenia y factores de riesgo; puede que no existan estudios desde el punto de vista de evidencia; sin embargo, dentro de las recomendaciones de estas entidades estas pacientes están como una de las indicaciones y por tanto en lo personal opino que, para el raloxifeno, una paciente sin síntomas cabe dentro de esta categoría.

DVA: Aunque no hay evidencia que lo sustente, las Asociaciones científicas mencionadas (NOF y American Endocrinology Society) recomiendan en sus consensos tratar a las pacientes osteopénicas con factores de riesgo sin síntomas. Se incluyen pacientes con T score de DEXA menores a -2.0 y, aún en algunos casos, menores a –1.5 DS, si tienen factores de riesgo. Estos factores de riesgo fueron claramente establecidos por el estudio NORA que ya mencionó el Dr. Uribe y en el cual el grupo liderado por Elizabeth Barrett-Connor aportó en gran medida conocimientos a este respecto.

WO: En relación con el peso, las pacientes obesas tienen mejor hueso que las delgadas; esto es también notado en las pacientes asiáticas que siendo de bajo peso llegan con mejor DMO al momento de la menopausia. Nuestras pacientes delgadas con o sin falla ovárica prematura, llegan con menos hueso que las pacientes dentro de parámetros normales.

LMU: Hay otros factores diferentes al peso que están involucrados en la DMO y las facturas; por ejemplo, las japonesas, a pesar de ser de bajo peso se fracturan menos por asuntos geométricos del cuello del fémur. Otros factores genéticos, ambientales, etc. están involucrados en el desarrollo de osteoporosis.

GB: El punto clave está en si sigue teniendo cabida la TSH para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Aunque IOF considera que por costo-beneficio para ellos la terapia de elección es un bisfosfonato, la IMS ha incluido que en pacientes seleccionadas y en casos especiales la TSH sigue teniendo vigencia en el manejo de la osteoporosis. En Colombia, la TSH sigue teniendo vigencia debido a la ley 100 que incluye a los estrógenos conjugados dentro del POS, al acceso de las pacientes a los medicamentos, y a que los bifosfonatos son de más difícil acceso y costo más elevado para las pacientes.

DVA: Sin embargo, hay que tener en cuenta que la TSH en el WHI mostró que los estrógenos tenían impacto en hueso y específicamente en fracturas en aquellas pacientes en donde hoy en día sabemos que no debemos dar la TSH, esto es, la mayoría de las pacientes del WHI eran mayores para las indicaciones que hoy en día tenemos para la TSH que son posmenopáusicas recientes. ¿No es esto una paradoja?

LMU: Adicionalmente, este impacto fue mostrado en pacientes asintomáticas en donde tampoco está indicada hoy día la TSH. Lo que el WHI mostró es que los estrógenos son eficaces en términos de protección de fracturas. Obviamente, no es la indicación de la TSH prevenir la osteoporosis, pero en pacientes que tengan sintomatología con factor de riesgo para osteoporosis o pacientes seleccionadas en las que haya que proteger hueso, los estrógenos tienen un papel demostrado por la evidencia.

DVA: Cuando a una paciente en tratamiento TSH se le suspende la terapia, la pérdida de hueso en sus años subsiguientes es muy acelerada comparada con la paciente a quien le estamos dando bisfosfonatos y se le suspenden. En razón de que la TSH es más o menos limitada, no tenemos información de por cuánto tiempo se deben administrar los bifosfonatos, aunque parece que hay seguridad por lo menos por diez años que es lo que Uri Liberman ha mostrado en sus últimas publicaciones.

LMU: con respecto a los SERMS, pueden jugar un papel importante en el mantenimiento a largo plazo de la salud ósea; también se requiere esperar evidencia sobre éstos a largo plazo. Por lo menos con raloxifeno a cinco años en el estudio MORE es positivo a este nivel.

DVA: ¿Es correcto decir que la TSH es excelente para el manejo de los síntomas vasomotores y para otros aspectos discutidos en el foro anterior, y que además sirve para proteger hueso?

LMU: Es cierto, los estudios lo han demostrado, las asociaciones científicas lo han aceptado, la TSH previene la pérdida de DMO en mujeres posmenopáusicas.

CR: A pesar de que esta área de impacto ósea de la TSH es posiblemente la que más se ha estudiado, aún no existe suficiente evidencia, en términos de la disminución global del riesgo con estos tratamien-

tos, y poder decir que no podemos ajustarnos solamente a la Medicina Basada en Evidencia, pues en ese caso solo podríamos afirmar que el único medicamento que previene fracturas en mujeres sin osteoporosis es el raloxifeno y el estroncio. Además tendríamos que afirmar que los únicos estrógenos que previenen el riesgo de fracturas son los EEC (que lo han demostrado). Sin embargo, paradójicamente, las recomendaciones internacionales en mujeres sin síntomas, incluyen como primera línea otras alternativas y solo los estrógenos en caso de que los medicamentos de primera línea no sean tolerados, por tanto la terapia con estrógenos se convertiría en terapia de segunda línea en términos de prevención; y esa es una recomendación de expertos con base en costo-beneficio pero también carente de toda evidencia. Las otras alternativas como son los bifosfonatos no han demostrado prevención en riesgo de fracturas en osteopenia porque sus estudios han sido en mujeres con huesos muy malos que ya son las osteoporóticas. Este es un ejemplo muy claro de la necesidad de individualizar el tratamiento de la paciente.

DVA: Dr. Uribe, ¿podría resumir brevemente las conclusiones de la discusión llevada a cabo?

LMU: Resumiendo lo que ya fue mencionado:

1. *Las pacientes con sintomatología vasomotora que reciben TSH tienen el beneficio añadido de la protección para la pérdida ósea.*
2. *Individualizando, algunos casos podrían recibir TSH con estrógenos, o estrógenos y progestágenos que han demostrado tener el mismo efecto a nivel mineral óseo en pacientes que no toleren otro tipo de terapia recomendada, o en quienes por costo-beneficio sea mas fácil hacerlo.*

DVA: Mil gracias, Dr. Uribe, y pasamos entonces al tercer tema de esta reunión.

3. Terapia Hormonal en Situaciones Especiales: Riesgo Cardiovascular- Dr. Gabriel Tovar (GT)[16]

Esta conferencia revisará algunos aspectos que han modificado el concepto de terapia hormonal y el riesgo cardiovascular a través del tiempo.

Hace algún tiempo el estudio de Framingham mostró que las mujeres podrían tener el mismo riesgo cardiovascular que los varones. Posteriormente otros estudios mostraron que la manifestación principal en las mujeres es la angina y en los hombres el infarto del miocardio. La angina va aumentando con la edad, lo cual dificulta el diagnóstico de enfermedad cardiovascular en la mujer. Sin embargo, las mujeres se mueren de infarto en todas las edades, y esto fue lo que motivó alguna serie de estudios para mirar si era posible reducir la fatalidad cardiovascular en este grupo de pacientes, especialmente porque este grupo de pacientes aumenta con la edad debido al crecimiento de este segmento de la población.

Existen varios estudios de casos y controles que muestran que había disminución del riesgo cardiovascular con la terapia hormonal. Otros estudios de cohorte mostraban resultados similares. Posteriormente el meta-análisis de Débora Grady mostró que la terapia hormonal disminuía el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad coronaria; sin embargo, la adición de progestágenos tenía un efecto deletéreo sobre esta ganancia. Este meta-análisis también mostró que la probabilidad de enfermedad coronaria y de enfermedad recurrente disminuían bastante con el uso de la terapia hormonal. Otros meta-análisis en pacientes siempre usuarias publicados posteriormente mostraban resultados similares tanto en estudios de casos y controles, de cohorte, transversales o prospectivos; en pacientes usuarias actuales también tenían un beneficio importante con la terapia hormonal.

En ese momento se pensó que la terapia hormonal con estrógenos era útil en prevención primaria y además podía disminuir las recurrencias y por esta razón se utilizó en muchas pacientes.

Posteriormente fue publicado el estudio de salud de las enfermeras (Nurses's Health Study), que fue un estudio grande de diez años seguimiento y mostró que el riesgo relativo global para eventos coronarios fue muy favorable a la terapia hormonal, inclusive si la terapia hormonal se utilizaba en mujeres de bajo riesgo. El riesgo de mortalidad global, mortalidad por enfermedad cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardio-

16 Médico ginecólogo endocrinólogo Universidad del Rosario, Profesor Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS, Hospital San José.

vascular fue también menor en las mujeres usuarias de terapia hormonal en comparación con las no usuarias. Este estudio mostró lo benéfica que era la terapia hormonal en enfermedad coronaria, aunque no tanto en enfermedad cerebrovascular.

En ese momento, ese estudio permitió concluir que las usuarias de terapia hormonal tenían menor riesgo de enfermedad coronaria, menor mortalidad global y menor mortalidad por enfermedad cardiovascular y probablemente cerebrovascular. Esto tuvo como consecuencia el aumento en la utilización de terapia hormonal, incluso en grupos de alto riesgo, en mujeres de más de 80 años de edad.

Posteriormente aparecieron dos estudios: el estudio HERS I y HERS II, para evaluar si la terapia hormonal servía en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en mujeres. Este estudio se desarrolló inicialmente en 2.763 mujeres con un seguimiento por cuatro años en el estudio HERS I, y se continuó en 2321 mujeres que se siguieron por 6.8 años en el estudio HERS II. Se observó que el resultado en el grupo con hormonas era muy similar al grupo placebo, incluso se encontró que en el primer año los riesgos excedían los beneficios; por lo cual el concepto cambió pensando que la terapia hormonal no era útil en la prevención secundaria en pacientes mayores (edad promedio 67 años), y que había un exceso de riesgo durante el primer año.

Posteriormente se desarrolló el estudio WHI con sus dos brazos: uno de estrógenos más progesterona y otro de solo estrógenos. Las pacientes incluidas en el estudio tenían algunas características desde el punto de vista cardiovascular, que vale la pena mencionar: se incluyeron pacientes mayores, con IMC >30, un porcentaje elevado eran fumadoras pasadas o actuales, en las cuales no se iniciaría terapia hormonal; se incluyeron pacientes con diabetes, con hipertensión, hipercolesterolemia, y un grupo importante de pacientes ya había recibido terapia hormonal. Estas características de las pacientes dificultan la interpretación de los resultados del impacto de la terapia hormonal, especialmente a largo plazo. También había un grupo importante de pacientes con ooforectomía bilateral en quienes, se sabe, también se encuentra incrementado el riesgo cardiovascular.

En el estudio WHI se aleatorizaron 16.608 pacientes; el objetivo era evaluar la ocurrencia de infarto no fatal o muerte por enfermedad cardiovascular, y los eventos adversos primarios y cáncer de seno. El brazo de terapia combinada de este estudio fue detenido tempranamente debido a que los riesgos excedían a los beneficios. Se vio que la terapia combinada aumentaba el riesgo de infarto, muerte por enfermedad coronaria, el riesgo de enfermedad cerebrovascular, de tromboembolismo venoso y de enfermedad cardiovascular total. Se utilizó el índice global que muestra la relación entre el exceso y la reducción de riesgo absoluto por 10000 personas-año, el cual se aumentaba con la terapia hormonal y llevó a la suspensión temprana de este brazo del estudio.

Los resultados sobre el riesgo relativo de los dos brazos del estudio WHI, mostrando resultados de las dos terapias fueron muy diferentes. Los estrógenos solos mostraron efectos benéficos cardiovasculares en comparación con los efectos de la terapia combinada de estrógenos y progesterona.

En conclusión, el estudio WHI no soporta la utilización de estrógenos y medroxiprogesterona como prevención de las enfermedades estudiadas. El exceso de riesgo sugiere efectos adversos en: enfermedad cardiovascular, cáncer de seno, enfermedad cerebrovascular y embolismo pulmonar. Al día siguiente de la divulgación de estos resultados, aparecieron titulares en los periódicos de todo el mundo, especialmente de la prensa amarillista creando mucho alarmismo alrededor del tema.

Todavía los foros de debate sobre el tema de terapia hormonal discuten si este estudio estuvo bien diseñado desde el punto de vista epidemiológico. Las conclusiones de un debate reciente del Dr. Stevenson destacan que la gran proporción de pacientes fumadoras, obesas y mayores compromete cualquier conclusión del estudio; el 50% de las pacientes podía tener síndrome metabólico, con incremento de cáncer de seno; el incremento del 24% en cáncer en las pacientes que recibieron terapia combinada puede ser un artefacto, ya que en el grupo con placebo la incidencia es muy baja y una gran proporción había recibido terapia hormonal antes del estudio. La prevalencia de síndrome metabólico en la población

americana es de más de 40% en la población mayor de 60 años; además las mujeres americanas tienen dos o más factores de riesgo especialmente por encima de los 50 años y más aún después de los 65 años de edad.

Con base en estas revisiones y discusiones, lo que actualmente se piensa es que el progestágeno puede tener algún efecto directo sobre la pared del vaso que lo hace una molécula diferente a la utilización de solo estrógenos.

Existen otros estudios sobre la progresión de la ateroesclerosis coronaria y la terapia hormonal. Estos estudios han mostrado que ni los estrógenos ni los estrógenos más medroxiprogesterona afectan la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad establecida. Los resultados sugieren que la terapia hormonal no se debe utilizar para disminuir la progresión de la enfermedad coronaria.

Posteriormente, fueron publicados los resultados del brazo de solo estrógenos del estudio WHI, que mostró que realmente no había ningún efecto sobre la cardiopatía coronaria, y que en pacientes de 60 a 79 años se incrementaba el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

En cuanto a riesgo absoluto, este brazo del estudio mostró disminución del cáncer de seno, enfermedad coronaria, y disminución de fracturas osteoporóticas.

El grupo de pacientes que ya tiene enfermedad coronaria es un grupo especial para evaluar la terapia hormonal. Un estudio en pacientes de más de 55 años de edad con infarto confirmado que estaban recibiendo terapia hormonal en la hospitalización mostró menor mortalidad. Estas pacientes en tratamiento hormonal también sobreviven más a la revascularización y tienen una mortalidad perioperatoria y a los cinco años mucho menor que las no usuarias de terapia hormonal. Así mismo, a los tres años hubo menor necesidad de repetir el procedimiento de revascularización en las usuarias de terapia hormonal, y la mortalidad es muy similar a la de los varones, siendo que en este grupo de pacientes la mortalidad es mayor en las mujeres en que en hombres. Estos estudios en pacientes con enfermedad coronaria incluyeron pacientes fumadoras, con EPOC, con eventos neurológicos, pacientes con enfermedades valvulares, HTA, ICC, antecedente de infarto cardiaco, y que están normalmente recibiendo medicaciones concomitantes; es decir, pacientes en las cuales no se prescribiría la terapia hormonal. La distribución de factores de riesgo y enfermedades concomitantes fueron comparables entre los grupos con terapia hormonal y sin terapia hormonal. Estos estudios concluyeron desde el punto de vista epidemiológico que las pacientes que están recibiendo terapia hormonal no la deberían suspender antes de la revascularización y que está por determinarse si las pacientes deben continuar recibiendo la terapia hormonal después de la revascularización.

Sobre las dosis bajas y el riesgo cardiovascular, los estudios publicados únicamente se refieren a los cambios en el perfil lipídico con las diferentes medicaciones y vías de administración. Algunos estudios muestran que las dosis bajas no alteran la PCR; muchos estudios han evaluado los marcadores inflamatorios cardiovasculares que incluyen PCR y los resultados no han sido concluyentes.

¿Se pueden aplicar las conclusiones del WHI a todas las pacientes? Un meta-análisis comparó los eventos cardiovasculares asociados a la terapia hormonal en pacientes jóvenes y mayores. Las pacientes jóvenes fueron definidas como posmenopáusicas de menos de diez años después de la menopausia, y las mayores como posmenopáusicas de más de diez años después de la menopausia. El estudio analizó 23 estudios con casi 40.000 pacientes. Este estudio mostró que la terapia hormonal reduce significativamente los eventos coronarios en mujeres jóvenes, y comparando las mujeres jóvenes con las mayores, la terapia hormonal favorece a las pacientes jóvenes. Por tanto, esto ayuda a responder la pregunta planteada indicando que la terapia hormonal es importante en pacientes después de la menopausia y que después va siendo cada vez menos importante desde el punto de vista cardiovascular en pacientes de más de 65 años. Otro aspecto notado en este estudio es que en las pacientes mayores, los eventos cardiovasculares se incrementaron después del primer año, similar al estudio HERS, y estos eventos se reducen después del segundo año.

Una revisión de los estudios longitudinales de casos y controles, sobre factores de riesgo de hemorragia subaracnoidea, evidenció que la terapia hormonal no aumenta de manera significativa el riesgo de hemorragia subaracnoidea.

Las recomendaciones de consenso consideran que la terapia hormonal:

- Es apropiada para mujeres con síntomas intolerables y riesgos usuales (esperados para la edad) de enfermedad cardiovascular, tromboembolismo venoso y enfermedad cerebrovascular.
- No es apropiada para la preservación ósea, apariencia cosmética, pérdida actual de la memoria, pérdida de la libido, o protección cardiovascular.
- Para las mujeres que usen la terapia hormonal por cinco o más años, se considera apropiado recomendar la opción de suspender o disminuir la dosis si se intentó suspender la terapia previamente.
- Está contraindicada si hay un accidente isquémico transitorio o un ACV, enfermedad cardiovascular, tromboembolismo venoso o cáncer de seno.

Los progestágenos tienen efecto endotelial diferente, por lo que vale la pena evaluar el efecto específico de cada molécula. Un estudio al respecto muestra diferente efecto de la trimegestona y de la dihidrogesterona, en la VCAM, la expresión de la adhesión, los niveles de selectina y la endotelina 1.

En conclusión, la terapia hormonal debe ser individualizada, y la paciente menopáusica debe también tratarse de manera individual considerando el riesgo cardiovascular para saber qué pacientes pueden beneficiarse más con la terapia hormonal. Sería recomendable utilizar sistemáticamente los formularios de evaluación de riesgo cardiovascular en las pacientes menopáusicas para ayudar en la toma de decisión de la terapia.

Discusión:

GB: Como se ha mencionado en los foros mundiales: "el péndulo está volviendo al centro" sobre todo en estos aspectos cardiovasculares. Hay dos publicaciones recientes bastante interesantes de este año: una es de la Dra. Judith Hsia en la cual analiza nuevamente el brazo de solo estrógenos del WHI en la cual concluye que en mujeres que inician la terapia de manera precoz, es decir entre los 50 y 60 años, se logra protección cardiovascular, lo cual está de acuerdo con la publicación de este año de Francis Grodstein donde ella analiza los grupos en mujeres jóvenes, mujeres mayores, y en las mujeres tanto con la terapia combinada como de solo estrógenos demostrando que sigue habiendo protección cardiovascular. En este sentido en relación con el riesgo cardiovascular, es fundamental el momento de iniciar la terapia hormonal.

Otro aspecto importante mencionado en la presentación del Dr. Tovar es el impacto de la terapia hormonal sobre la Proteína C reactiva. Inicialmente se le dio mucho valor a ese incremento en que posiblemente estaba relacionado con el incremento en los eventos cardiovasculares, ya que se le consideraba un marcador de inflamación; hoy día se discute si en realidad la PCR está mostrando inflamación de las arterias, o si es un reflejo de una mayor síntesis hepática de esa enzima al momento de iniciar la terapia hormonal.

WO: En este tema hay mucho que aprender; sin embargo, la experiencia experimental y la clínica muestran que la mujer tiene una ventana, un período donde aún tiene el endotelio sano, recuperable para los estrógenos. El WHI mostró que después de los 60 años ese endotelio está en malas condiciones y aparecen todos los demás eventos; estamos esperanzados en el último estudio que está para cinco años con bajas dosis, en la indicación que nosotros conocemos, en mujeres que tienen oportunidad de recuperación y que es el momento en que se debe evaluar el riesgo/beneficio e indicar tempranamente esta terapia, en el sentido que no se puede iniciar a los 60 años. Mi opinión personal es que la terapia hormonal sigue siendo buena si se inicia tempranamente.

GT: Los estudios muestran resultados interesantes y el enfoque está volviendo al principio, a hace unos 20 años. En los foros se discute cuándo hacer prevención primaria. La prevención primaria hay que hacerla a los 20 años de edad y algunos marcadores muchas veces no se tienen en cuenta como el índice cintura/cadera que se asocia a alteración endotelial. Además, estudios han mostrado que mujeres con polimorfismo de los receptores responden de manera diferente, es decir, que desde este punto de vista algunas mujeres podrían tener mayores alteraciones que otras, lo cual es interesante a largo plazo. Otro aspecto interesante es que el manejo de la paciente menopáusica inicia desde la paciente joven que acude a consulta para prevenir a largo plazo la pérdida ósea y la enfermedad

cardiovascular, indicando recomendaciones sobre los factores de riesgo como, por ejemplo, en el tabaquismo.

DVA: En relación con lo comentado de terapia hormonal y revascularización, ¿las conclusiones del estudio mencionado señalan que la paciente que va a ser revascularizada no debe suspender su terapia de reemplazo hormonal?

GT: Sí; la conclusión con respecto a la mortalidad es que da igual darle la terapia hormonal que no dársela, es decir, que la terapia no influye de manera negativa en las pacientes que se van a resvascularizar. Es importante señalar que en algunos estudios la población estudiada no es extrapolable a nuestra población, y entre sí los estudios tampoco se pueden extrapolar, lo cual también ha llevado a confusión, y no hay un estudio lo suficientemente grande donde se obtenga una conclusión definitiva.

DVA: Las conclusiones del estudio de E. Brucetti y E. Barrett-Connor ¿no son muy estrictas en relación con la terapia hormonal?

GT: Los autores son investigadores, pero no son clínicos, y no ven pacientes ginecológicas. Las pacientes con oleadas de calor, disminución de la líbido o deterioro de su calidad de vida requieren una respuesta y solución al problema; igual sucede con las pacientes que luego de siete años de terapia hormonal la suspenden y en quienes recae la sintomatología y en las cuales la sintomatología no mejora con otras medicaciones.

EC: Comparto la opinión del Dr. Tovar, por tanto vale la pena discutir dos preguntas diferentes otra vez: ¿podemos dar terapia de reemplazo hormonal en prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular? La respuesta es: no existe ninguna evidencia clínica que sustente eso; en este momento por fortuna hay por lo menos tres estudios prospectivos aleatorios, controlados que están investigando esta pregunta y que probablemente nos permitan responderla, pero en este momento no hay ninguna evidencia clínica; si bien los estudios básicos existentes dan orientaciones al respecto, no permiten responder apropiadamente. La segunda pregunta entonces es: ¿debemos tener miedo de tratar una paciente sintomática con terapia hormonal debido a los riesgos cardiovasculares? Para esto probablemente la respuesta es no, no debemos tener miedo ya que la evidencia que señala problemas cardiovasculares es en pacientes con riesgo cardiovascular totalmente diferente a la de nuestra consulta. Otras preguntas actuales que aunque no tenemos las conclusiones son interesantes de discutir serían: ¿Existe diferencia en cuanto a las vías de administración que utilizamos con respecto a enfermedad cardiovascular? ¿Existen diferencias con respecto al tipo de progestágenos que empleemos y el tipo de respuesta cardiovascular? ¿Existe diferencia con respecto a la vía de progestágeno y el riesgo enfermedad cardiovascular?

GT: Los estudios que tratan de responder esas preguntas están actualmente en proceso: por ejemplo los estudios iniciales con gestodeno mostraron que podía aumentar el riesgo cardiovascular, otros estudios posteriores mostraron que no. Los estudios de biología molecular y de marcadores permitirían verificar cuáles pacientes están en más riesgo que otras. Aún no se ha establecido cuál es mejor progestágeno desde el punto de vista cardiovascular. Tal vez el que tiene más estudios es la medroxiprogesterona y solo los estudios en proceso permitirán responder estas preguntas.

LMU: Un punto importante sobre el cual sí tenemos evidencia es que definitivamente no hay un incremento de eventos cardiovasculares en pacientes en quienes se inicia la terapia tempranamente, es decir, antes de diez años de haber iniciado la menopausia. En relación con la práctica clínica, la evidencia actual permite afirmar que no existiría contraindicación de terapia hormonal en mujeres que no tienen antecedentes cardiovasculares y en quienes está indicada la terapia por su sintomatología; ¿hay posibilidad de cardio-protección? Yo pienso que tal vez sí la hay, pero eso tiene que demostrarse.

BG: ¿Qué opinión tiene sobre la aspirina?

GT: La aspirina no ha demostrado efecto protector cardiovascular en mujeres; sirve para la prevención del ACV pero no para la prevención del infarto de miocardio; podría utilizarse en la prevención del ACV pero no hay evidencia del beneficio de terapia hormonal y aspirina. Hay alguna diferencia en estudios anteriores que mostraban que mujeres premenopáusicas que recibían aspirina tenían un comportamiento diferente a las mujeres posmenopáusicas que recibían aspirina, pero no hay soporte científico.

BG: Un pronunciamiento reciente del American Heart Association da evidencia clínica de mejoría de eventos cardiovasculares con aspirina.

GT. Hay evidencia en grupos específicos como en pacientes diabéticas que tienen un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 5; esta evidencia no se ha demostrado en población sana.

Dra. Ivonne Díaz (ID)[17]: Es importante llegar con estos mensajes e informaciones al cardiólogo en cuanto a que el riesgo cardiovascular no se aumenta

CR: Los comentarios del Dr. Castro son muy oportunos en el sentido de que la terapia hormonal no se utiliza hoy en día ni para prevención cardiovascular primaria ni secundaria, pero en la mujer que requiere terapia, desde el punto de vista cardiovascular, ¿cuál es la terapia más benéfica y cuál la más riesgosa? Desde el punto de vista clínico, no existe ninguna evidencia que pueda decir que una terapia es mejor que otra, ni dosis, ni vía de administración. Lo que tenemos hoy en día son respuestas de los diferentes tipos de compuestos en dosis y vías de administración sobre marcadores subrogados específicos de riesgo cardiovascular, y desde ese punto de vista los efectos más benéficos a nivel antitrombótico, y sobre la cascada de la coagulación y antiinflamatorios son las vías transdérmicas; los gestágenos más depurados con una buena actividad antimineralocoricoide y con un mejor comportamiento a nivel metabólico pueden ser la drospirenona, la trimegestona y la progesterona natural. El estudio PEPI, por ejemplo, mostró que el acetato de medroxiprogesterona se comporta desde el punto de vista de marcador como la glicemia, así como expresó su antagonismo sobre el efecto benéfico sobre el perfil lipídico que tienen los estrógenos en comparación con la progesterona natural; pero desde el punto de vista clínico esa respuesta la tendremos solo con el estudio Keeps, actualmente en proceso. Este estudio prospectivo, aleatorio, controlado, ya no mirando marcadores subrogados, está comparando dosis bajas de estrógenos conjugados de 0.45 mg, vías de administración de estrógenos por vía oral y estrógenos transdérmicos con 50 mcg en parche y progesterona natural. Este estudio sí nos va a decir la utilización de terapia de reemplazo hormonal en mujeres a etapas tempranas en la transición menopáusica, sanas, si se va a disminuir el riesgo de ateromatosis que ya no es un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular sino que es enfermedad cardiovascular establecida. Hoy por hoy, este es un tema de individualización, por tanto en aquella mujer sana obesa con riesgo protrombótico, probablemente las vías que más se adaptan serían las vías transdérmicas o eventualmente en aquella mujer hipertensa que no tenga contraindicación formal de terapia hormonal y requiera terapia combinada; muy seguramente cuando hablemos de un gestágeno, ojalá sea uno con una acción antimineralocorticoide como puede ser la drospirenona y la misma trimegestona.

DVA: ¿En qué paciente estaría contraindicada la terapia de reemplazo hormonal, desde el punto de vista cardiovascular?

GT: Pacientes de ACV, de infarto o de enfermedad coronaria establecida; pacientes con trombofilia; pacientes obesas con IMC> 30; también pacientes con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como consumo de cocaína o consumo excesivo de cigarrillo. Ante la presencia de claros factores de riesgo que no se puedan modificar, la terapia de reemplazo hormonal debería estar contraindicada. En pacientes diabéticas, los estrógenos solos mejoran la sensibilidad a la insulina, por tanto se podrían usar en pacientes diabéticas siempre y cuando no tengan antecedentes de eventos cardiovasculares.

DVA: ¿Podríamos resumir en tres o cuatro puntos su ponencia, Dr. Tovar?

GT:

1. *Hay que hacer prevención cardiovascular y conocer los factores de riesgo de cada paciente.*
2. *La terapia debe ser individual.*
3. *No hay contraindicación desde el punto de vista cardiovascular para iniciar terapia de reemplazo cardiovascular en una paciente sin trombofilia.*
4. *Las pacientes que ya han recibido terapia hormonal o que vengan recibiendo terapia hormonal durante varios años podrían continuar recibiendo la terapia hormonal, desde el punto de vista cardiovascular.*

DVA: Muchas gracias, Dr. Tovar. Después de un merecido café, abordaremos el siguiente tema.

Continúa en el Volumen 13, No. 3.

17 Médica ginecóloga, profesora Universidad Militar Nueva Granada.