

NAMS: Perlas prácticas

Duración extendida del uso de Terapia Hormonal Menopáusica (TH), octubre 2013

Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP (University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Department of Obstetrics & Gynecology, Jacksonville, FL)

El uso de TH sistémica para tratar los síntomas vasomotores (SVM). Los SVM moderados a severos representan la indicación más común para TH de combinación sistémica de estrógeno y progestina (TEP), o solo con estrógeno (TE) la TH representa el tratamiento más eficaz para SVM.¹ Algunas recomendaciones de los expertos respecto a la duración del uso de TH han advertido que «sigue siendo prudente mantener la duración de la TH de corto tratamiento que la TH «puede servir un papel útil en el manejo de los síntomas a corto plazo».^{2,3}

Sin embargo, los SVM persisten durante más tiempo de lo que muchos han asumido. Por ejemplo, el estudio Penn Ovarian Aging Study se llevó a cabo específicamente para estimar la duración de los SVM moderados a severos y se encontró que la mediana de la duración de estos síntomas fue de 10,2 años. En este interesante estudio de cohorte, la duración media de los SVM que se iniciaron cerca de la entrada a la transición menopáusica fue mayor de 11,57 años.⁴ En una población de mujeres posmenopáusicas mayores (edad y años desde la menopausia 67 y 19 años de media, respectivamente), el 11,8% reportaron sofocos «clínicamente significativos» y «más de la mitad de estas mujeres que se quejaban de los sofocos importantes al inicio del estudio siguieron denunciando persistentemente síntomas molestos después de 3 años».⁵ Estas observaciones ponen de relieve que en muchas mujeres, a corto plazo (3-5 años), el uso de TH no será suficiente para controlar esos molestos SVM.

Uso de TH sistémica para prevenir osteoporosis. Dosis estándar (por ejemplo, los estrógenos equinos conjugados 0.625 mg, estradiol micronizado 1,0 mg o 0,05 mg de estradiol transdérmico) de la TH previenen la osteoporosis, con una de muchas formulaciones de TH

aprobadas para la prevención de esta condición. Datos de los ensayos con asignación al azar del estudio Women's Health Initiative (WHI) han aclarado asimismo que esta dosis de TH también evita fracturas.¹

Dosis muy bajas de TE pueden mantener o mejorar la densidad mineral ósea (DMO). El uso de parche de 0.14 mg de estradiol semanal se asocia con niveles séricos de estradiol que permanecen en el rango de la menopausia.⁶

En las mujeres de edad promedio de 66 años con el útero intacto, el uso de este parche de estrógenos de dosis ultrabaja durante dos años sin progestina no se ha encontrado que aumente el riesgo de hiperplasia de endometrio.⁶ Sin embargo, el uso de este parche no parece aumentar la incidencia de proliferación endometrial.⁷ En consecuencia, el monitoreo periódico del endometrio puede ser apropiado en mujeres que usan el parche de estradiol 0.14 mg a largo plazo.

El etiquetado del paquete para el parche de estradiol 0.14 recomienda que las mujeres que tienen útero reciban un progestágeno durante 14 días cada 6 a 12 meses.⁸

A pesar de que ofrecer orientación a los pacientes con respecto a la duración de la terapia hormonal representa un tema rodeado por la polémica, los médicos a menudo se encuentran con este problema en la práctica. Como se señala en la Declaración de posición de NAMS 2012 sobre la terapia hormonal (TH), determinar la duración óptima de la TH es un reto tanto para los médicos como para los pacientes. Esta perla práctica se refiere a situaciones clínicas para las que la TH a largo plazo podría ser apropiada y proporciona orientación práctica sobre las opciones terapéuticas prudentes para las mujeres que utilizan prórroga de uso de TH.

Aunque el parche de estradiol de dosis ultrabaja está aprobado para prevenir la osteoporosis, esta formulación no mostró reducir los SVM en la población de estudio en gran parte asintomática (mujeres de 60 a 80 años de edad)⁹ y no es aprobada para el tratamiento de SVM. En otro estudio, sin embargo, el parche de dosis ultrabaja alivió los SVM.¹⁰ No están disponibles datos que evalúan los riesgos de fracturas osteoporóticas en mujeres que utilizan la dosis ultrabaja de estradiol.

El uso de TH para prevenir la osteoporosis es apropiado para las mujeres que tienen otras indicaciones para TH, tales como SVM. Para las mujeres que utilizan TH, que ya no experimentan SVM, el uso a largo plazo de la TH para la prevención de osteoporosis generalmente no se recomienda, aunque se puede considerar para una mujer con alto riesgo de fractura cuando los tratamientos alternativos no son tolerados. El paquete etiquetado de la FDA para la terapia hormonal sistémica indica: «Cuando se prescribe únicamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la terapia solo se debe considerar para mujeres con un riesgo significativo de osteoporosis y los medicamentos no estrogénicos deben ser considerados cuidadosamente».¹¹ La Declaración de posición de TH de la NAMS 2012 indica:

«Siempre que la mujer sea muy consciente de los beneficios y riesgos potenciales y tenga supervisión clínica, el uso extendido de TEP con la dosis efectiva más baja es aceptable en algunas circunstancias, incluyendo:

1. Para la mujer en que se han determinado que los beneficios del alivio de síntomas de la menopausia son mayores que los riesgos, sobre todo después de fallar un intento de suspender la TEP, y 2. Para las mujeres con alto riesgo de fractura para quienes las terapias alternativas no son apropiadas o causan efectos adversos inaceptables. «Como se detalla más arriba, la dosis de TH más baja que se utiliza para tratar los SVM puede prevenir la pérdida de densidad mineral ósea. En consecuencia, los médicos que prescriben la TH con la única indicación de prevención de la osteoporosis deben utilizar dosis más bajas que la dosis normal de TH.

Del mismo modo, los médicos que recetan TH para prevenir la osteoporosis deben recono-

cer que dado el riesgo elevado de cáncer de mama con la TEP, el uso prolongado de TH para prevenir la osteoporosis es más adecuado en mujeres de alto riesgo, seleccionadas poshisterectomía, que en mujeres con el útero intacto.

Los médicos también deben ser conscientes de que, a diferencia de los bisfosfonatos, la pérdida de la DMO se produce rápidamente después de que las mujeres interrumpen la TH y agentes alternativos para mantener la DMO deben ser reconsiderados.¹²

Por último, los médicos también deben ser conscientes de que la mayoría de las guías clínicas para la osteoporosis no recomiendan tratamiento bajo prescripción médica para la prevención. Asegurar una ingesta adecuada de vitamina D y calcio representa medidas preventivas. La terapia con receta está indicada para el diagnóstico de la osteoporosis (por DXA o por antecedentes de fractura) o aquellas con alto riesgo de fractura, tal como se determina por el FRAX *score*.¹²

El uso de duración extendida de TH sistémica: Las preocupaciones de seguridad.

El cáncer de mama y la mortalidad por el aumento de cáncer de mama con más de 3 a 5 años de uso de TEP, y el riesgo elevado de accidente cerebrovascular persisten durante toda la duración de la terapia.¹ En consecuencia, las mujeres con el útero intacto que decidan ampliar la duración del uso de TEP más allá de 5 años para el control de SVM o la protección contra la osteoporosis a cambio de ser candidamente asesoradas acerca de estas preocupaciones. No se observó ninguna elevación en el riesgo de cáncer de mama en el brazo TE del ensayo clínico aleatorizado del WHI (duración media de uso de estrógenos equinos conjugados [CE] 7,1 años). Cuando el uso de TE (en gran medida CEE) se extendió más allá de 15 años, en el estudio observacional en Nurse's Health Study, se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama. En el estudio Observacional del Millón de Mujeres (One Million Women Study), entre usuarias actuales de las formulaciones de solo estrógeno (la mayoría de los cuales eran estradiol), hubo poco o ningún aumento en el riesgo de cáncer de mama si su uso comenzó 5

años o más después de la menopausia, pero el riesgo fue mayor en las mujeres que comenzaron la TE en los 5 años posteriores a la menopausia. No ha sido determinado si la variación entre estos resultados y el brazo de TE del WHI refleja diferencias en el momento de la iniciación de la TE, el tipo de TE, la población de estudio, el aumento de la vigilancia mamográfica de mujeres que utilizan TH, u otros factores no controlados en un estudio observacional no ha sido determinado.¹

Entre las mujeres que inician la TH en el momento de la menopausia, el uso a largo plazo no parece aumentar el riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), aunque el seguimiento en los ensayos clínicos no se ha extendido más allá de 7 años de TEP, y la mediana edad puede traer aumentos en riesgos cardiovasculares basales.¹ Sin embargo, mujeres que a sus 70 años inician TE oral o TEP, en particular aquellas con SVM, experimentan un aumento del riesgo de ECC,¹³ lo que subraya la necesidad de cautela y la individualización en esta población de pacientes. La TH oral aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y accidente cerebrovascular.

La edad también representa un factor de riesgo independiente de estos dos resultados. En contraste con la TE oral, la TH transdérmica no parece aumentar el riesgo de TEV en los estudios observacionales, pero faltan pruebas de ensayos aleatorios.¹⁴⁻¹⁹

Asimismo, un estudio observacional sugiere que una dosis baja ($< 0,05$ mg de estradiol) de estradiol transdérmico no parece aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular,²⁰ pero los datos de los ensayos randomizados de nuevo no están disponibles. La TH transdérmica puede tener ventajas de seguridad sobre los TE orales en usuarias a largo plazo. Sin embargo, los niveles endógenos elevados de estrógenos se han asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 65.²¹

La interrupción de TH sistémica. Los SVM pueden reaparecer en aproximadamente la mitad de las mujeres que interrumpen la TH. La probabilidad de experimentar posteriormente SVM no parece diferir si la dosis de TH es gradual o

abruptamente discontinuada.¹ Algunas usuarias de TH, particularmente aquellas que experimentaron graves SVM anteriormente, pueden ser reacias a reducir la dosis o interrumpir la TH. En mi experiencia clínica, muchas mujeres que se resisten a dejar la TH pueden ser receptivas a cambiar a una dosis menor, sobre todo si tienen un entendimiento con su médico de que serán capaces de retomar su dosis original (o superior) de TH si se repiten los molestos SVM. La evaluación individualizada de los beneficios y riesgos, y la toma de decisiones compartidas de la TH juegan un papel importante en el manejo de estos pacientes. A medida que la dosis de TH disminuye o la TH sistémica se interrumpe, los síntomas de atrofia genital pueden llegar a ser más prominentes y, a falta de indicaciones para TH sistémica (SVM molestos o prevención de la osteoporosis), se abordan mejor con TE vaginal.

Uso prolongado de estrógeno vaginal.

Aunque dosis bajas de TE local vaginal no se han estudiado en los ensayos clínicos por más de un año, se piensa que llevan significativamente a menos riesgos que la TH sistémica.

Varios estudios han confirmado que los niveles séricos de estrógenos en mujeres que utilizando dosis bajas de TE vaginal permanecen en el rango posmenopáusico. Además de tratar la sequedad vaginal y la dispareunia, baja dosis vaginal de estrógeno también puede mejorar la vejiga hiperactiva y reducir la incidencia de infecciones recurrentes de las vías urinarias.^{22,23} En contraste con la SVM, la atrofia genital no tratada puede seguir avanzando cuando la mujer envejece, requiriendo a veces el uso prolongado de TE vaginal. Los ensayos de registro de la TE vaginal no han encontrado un elevado riesgo de hiperplasia de endometrio, y el uso rutinario de progestina para evitar proliferación endometrial en mujeres con el útero intacto con TE vaginal por lo general no es recomendado.¹ Sin embargo, estos estudios han sido demasiado cortos para garantizar la seguridad endometrial a largo plazo. Se debe aconsejar a todas las mujeres posmenopáusicas que reciben TE vaginal, que reporten cualquier sangrado vaginal, el cual debe ser evaluado cuidadosamente.

Resumen

TH sistémica. A pesar de ofrecer orientación a las mujeres con respecto a la duración de la TH, esta se mantiene controvertida; los médicos que atienden a las mujeres menopáusicas encuentran sistemáticamente esta decisión en la práctica.

Dado que el uso prolongado de TEP aumenta el riesgo de cáncer de mama, la relación beneficio-riesgo de un uso prolongado es menos favorable que para la TE. En las mujeres que buscan prórroga de uso de TEP, lo más adecuado son las conversaciones periódicas entre el médico y la mujer en relación con el riesgo elevado de cáncer de mama asociado con el uso a largo plazo de la TEP es lo más adecuado. Aunque las mujeres de 70 años o más de edad que inician la TH oral experimentan un riesgo elevado de enfermedad coronaria, los datos de ensayos aleatorios no se ocupan de las enfermedades del corazón o de otros riesgos en las mujeres⁴ que comienzan TH en el momento de la menopausia y continúan su uso durante décadas. En las mujeres mayores con TH de una duración prolongada, el estrógeno transdérmico puede ser más seguro con respecto al riesgo de TEV y accidente cerebrovascular.

TE vaginal. El uso prolongado de dosis bajas de TE vaginal puede ser necesario tratar los síntomas de atrofia vulvovaginal (AVV) ya que, a diferencia de los síntomas vasomotores, los síntomas de AVV a menudo empeoran con el tiempo desde la menopausia. Las mujeres que usan a largo plazo dosis baja de TE, deben ser advertidas de reportar cualquier sangrado vaginal y este debe ser evaluado cuidadosamente.

Referencias

1. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
2. Nelson HD. Postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: clinical applications. *JAMA* 2004;291:1621-1625.
3. Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial-do things look any better? *JAMA* 2004;291:1769-1771.

4. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1095-1104.
5. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2008;168:840-846.
6. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-451.
7. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005;105:779-787.
8. Menostar Prescribing Information. Wayne, NJ: Bayer, 2007.
9. Diem S, Grady D, Quan J, Vittinghoff E, Wallace R, Hanes V, Ensrud K. Effects of ultralowdose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. *Menopause* 2006;13:130-138.
10. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 beta estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:771-779.
11. Premarin Prescribing Information. Philadelphia, PA: Pfizer, 2012.
12. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.
13. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
14. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340-345.
15. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. and The Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to

- use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012. Sep 10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x. [Epub ahead of print]
16. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2012;Nov 8. doi: 10.1111/jth.12060. [Epub ahead of print]
 17. Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; May;8(5):979-986. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x. Epub 2010 Mar 4.
 18. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011;18:1052-1059.
 19. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and thromboembolism risk study group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-432.
 20. Renoux C, Dell’Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
 21. Lee JS, Yaffe K, Lui LY, Cauley J, Taylor B, Browner W, Cummings S. Study of osteoporotic fractures group. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women. *Arch Neurol* 2010;67:195-201.
 22. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2001;18:962-966.
 23. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;80:1072-1079.

Conflicto de intereses

El Dr. Kaunitz sirve como consultor para Bayer and Teva (contraception only). Dr. Kaunitz’s Institution recibe fondos para investigación de Bayer (contraception), Endoceutics (vulvovaginal atrophy), Noven (nonhormonal management of vasomotor symptoms) y Teva (contraception).

Estas Perlas Prácticas –*Practice Pearl*–, da información práctica de tópicos controvertidos y de interés clínico. Esta no es una posición oficial de la The North American Menopause Society (NAMS). Los médicos deben tomar siempre en consideración el paciente individualmente junto con los nuevos datos publicados después de la publicación de esta posición el 1 de octubre de 2013.