

Terapia de Reemplazo Hormonal en Menopausia

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, DURLEY MAYA SALAZAR**

«Por naturaleza, toda mujer desde el momento mismo de la concepción emprende un viaje indetenible hacia la menopausia»

Introducción

La menopausia se define de forma retrospectiva como el cese de las menstruaciones espontáneas durante 12 meses. A nivel mundial, la mayoría de las mujeres entran en la menopausia entre las edades de 49 y 52 años¹. En los Estados Unidos, la edad promedio de la menopausia es de 51 años y en Latinoamérica la edad media de la menopausia es 49,4 +/- 5,5 años¹.

Aproximadamente 6000 mujeres estadounidenses llegan a la menopausia cada día; y con el aumento de la esperanza de vida, pasarán aproximadamente el 40% de su vida en la fase de la posmenopausia².

Aunque la menopausia frecuentemente es vista como un punto único en el tiempo, la transición a esta etapa en realidad ocurre a lo largo de varios años, y lo que es conocido como climaterio es un periodo de transición que se prolonga durante años, antes y después de la *menopausia*, como consecuencia del agotamiento *ovárico*, asociado a una disminución en la producción de *estrógenos*. Por lo tanto, es una etapa en la vida adulta de la mujer, caracterizada por la aparición de signos y síntomas asociados a un hipoestrogenismo. Generalmente está acompañada de una serie de manifestaciones físicas y emocionales relacionadas con cambios biológicos y sociales, que no son comunes a todas las mujeres sino que dependen de cada mujer en particular.

Fisiología de la menopausia

Las mujeres nacen con su asignación completa de oocitos y durante sus años reproductivos estos oocitos se agotan gradualmente a través de la ovulación y atresia. La disminución del número de oocitos hace que se secrete menos inhibina B, disminuyendo la retroalimentación negativa del ovario sobre la hormona folículo-estimulante (FSH), lo que resulta en aumento del nivel de FSH que conduce a un mayor reclutamiento folicular y una pérdida acelerada folicular, con la preservación de niveles altos de estradiol en transición a la menopausia temprana, dándose posteriormente el agotamiento de los folículos. Los resultados son: variabilidad en la respuesta ovárica a la FSH, niveles ampliamente fluctuantes de estrógeno y pérdida del ciclo reproductivo normal. Cuando todos los folículos ováricos se agotan, el ovario es incapaz de responder incluso a altos niveles de FSH y los niveles de estrógeno disminuyen. Por lo tanto, el período después de la menopausia se caracteriza por niveles elevados de FSH (mayores de 30 mUI/ml) y bajos niveles de estradiol (menos de 25 pg/ml)².

Como consecuencia de este cambio hormonal se presentan múltiples síntomas. Así, en la transición menopáusica la mujer aquejará irregularidad menstrual, sofocos, bochornos, sudores nocturnos y alteración del sueño principalmente, y una vez instaurada la menopausia presentará marcada sequedad vaginal, atrofia

* Profesor titular y Distinguido. Dpto. OB-Gin. Sección Endocrinología Ginecológica. Universidad del Valle. Correo electrónico: gustavo.gomez.tabares@correounivalle.edu.co

** Residente Ginecología y Obstetricia. Rotante por Endocrinología Ginecológica. Universidad del Valle. Correo electrónico: durleymayas@gmail.com

vulvovaginal, síntomas del tracto urinario bajo y dispareunia.

Importancia y objetivo

Debido al aumento en esperanza de vida, se considera que una mujer podría pasar entonces el 40% de su vida en la etapa de menopausia y teniendo en cuenta la gran cantidad de síntomas secundarios al hipoestrogenismo que alteran incluso la calidad de vida de la mujer, se hace necesario ofrecer un tratamiento seguro y eficaz en la mejoría de sus síntomas.

Durante los últimos 50 años, la terapia hormonal menopáusica (THM) ha sido ampliamente analizada y se ha demostrado que no solo alivia los síntomas vasomotores, sino que también reduce significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, persisten aún controversias, como consecuencia de una serie de estudios aleatorios que contradicen los lineamientos anteriores.

Los objetivos de esta revisión son definir claramente las indicaciones para inicio de terapia hormonal menopáusica, describir su eficacia en la mejoría de los diferentes síntomas y hacer un análisis de riesgo-beneficio, además de aclarar dudas acerca de la THM en patologías controversiales y definir dosis y tiempo por el que deba ser usado este tratamiento. ¿A quién? ¿Con qué? ¿Cómo? ¿Desde cuándo? Y ¿Hasta cuándo?

Historia

La historia de la terapia hormonal menopáusica en mujeres menopáusicas comienza en Estados Unidos a principios de la década de los cuarenta con el Dr. Robert Wilson y su libro «Femenine for ever» y la posibilidad de obtener a gran escala estrógenos conjugados obtenidos de la orina de las yeguas preñadas, activos por vía oral. Tras su uso, se reconocen ampliamente sus beneficios sobre las manifestaciones clínicas, la atrofia urogenital y la calidad de vida de las mujeres, creándose la frase «estrógenos para todas y para toda la vida». Posteriormente se reconocen beneficios adicionales: protección cardiovascular y ósea, y efectos sobre la memoria y la piel.

Después de treinta años de su uso indiscriminado, para la década de los cincuenta/sesenta, con base en publicaciones que alertan sobre aumento del riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial en las usuarias de la TH (terapia hormonal), comienza la discrepancia acerca de si era mejor administrar estrógenos en forma continua o cíclica con pausas terapéuticas. Pero posteriormente se reconoció que agregar progestinas al tratamiento de estrógenos permitiría revertir los riesgos de hiperplasia y de cáncer endometrial asociados con la terapia de estrógenos sin oposición^{3, 4}.

El empleo combinado de estrógenos más progestágenos dió origen al concepto que hoy tenemos de terapia de reemplazo hormonal, y se aconsejó entonces el uso de estrógenos cíclicos o continuos agregando progestinas durante 10 a 14 días por mes, de forma secuencial.

Posteriormente, en la década de los setenta, se encontró que las progestinas podrían causar efectos cardiovasculares negativos debido a su oposición a los estrógenos; por lo tanto, debían ser prescritas a dosis mínimas. También para esta época algunos estudios alertaron sobre un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama en usuarias de estrogenoterapia asociado a progestágeno.

A finales de la década de los noventa y principios del 2000, aparecen los estudios HERS I y HERS II (Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up): Parte 1, Resultados cardiovasculares durante 6,8 años de terapia hormonal⁵, y Parte 2, Resultados en enfermedad no cardiovascular durante 6,8 años de terapia hormonal⁶.

HERS fue el primer gran ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la efectividad de los estrógenos más progesterona para reducir el riesgo de infarto de miocardio y muerte por enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria. El estudio HERS incluyó a 2.763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria (infarto de miocardio, bypass de la arteria coronaria, revascularización coronaria percutánea, o evidencia angiográfica de al menos el 50% de oclusión de una o más de las principales arterias coronarias). Las pacien-

tes fueron asignadas al azar para recibir estrógenos conjugados (0,625 mg) con acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) o placebo diariamente. Demográficamente, los dos grupos no fueron significativamente diferentes al inicio del estudio. La edad media al inicio del estudio fue de 67 años. Las participantes fueron seguidas durante una media de 4,1 años. El objetivo principal del estudio fue la aparición de infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria. Los objetivos secundarios incluyeron la revascularización coronaria, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco con reanimación, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio. Al final del período de estudio, no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la variable principal. Ciento setenta y dos mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal (TH) habían tenido un infarto de miocardio no mortal o habían muerto de enfermedades del corazón, en comparación con 176 mujeres que no recibieron TH. El riesgo de infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria fue del 52% más alto después del primer año en el grupo de terapia de reemplazo hormonal en comparación con el grupo placebo; sin embargo, no fue significativamente diferente entre los grupos después del segundo año, y se redujo en un 13% y un 23% después del tercer y cuarto años en el grupo de terapia de reemplazo hormonal en comparación con el grupo placebo ($p = 0,009$).

Durante el primer año del estudio, las mujeres que tomaron TH tuvieron una reducción del 14% en el colesterol LDL, en comparación con una reducción del 3% en el grupo placebo ($p < 0,01$). Hubo aumentos de 8% en el colesterol HDL y el 10% de los triglicéridos en las mujeres que toman TH, frente a una reducción de 2% en el colesterol HDL y un aumento del 2% en los triglicéridos en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Al final del período de estudio, no hubo diferencia significativa en la mortalidad total entre los dos grupos (131 muertes en el grupo TH, en comparación con 123 muertes en el grupo placebo). Sin embargo, 34 mujeres en el grupo de terapia de reemplazo hormonal habían confirmado eventos tromboembólicos venosos,

en comparación con 12 mujeres en el grupo placebo ($p = 0,002$). En conclusión, el estudio reveló que la TH continua en las mujeres con enfermedad coronaria no redujo el riesgo cardiovascular en un promedio de 4,1 años de seguimiento.

Como extensión del HERS, se publica el HERS II^{5, 6}, un estudio abierto con un seguimiento promedio de 2,7 años (promedio total de 6,8 años). Un total de 2.321 (93%) de las 2.763 mujeres posmenopáusicas del HERS I aceptaron continuar. De las mujeres aleatorizadas asignadas a TRH el 86% permanecieron en TRH; la mayoría permaneció en el régimen de TRH (0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados [EEC] más 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona [AMP]). Al final del estudio, el porcentaje de mujeres con al menos 80% de adherencia con el régimen de TRH bajó a 81% al año y a 45% al final del estudio; 8% de las que recibieron placebo y que se cambiaron a TH permanecieron adherentes a la terapia.

La parte I del estudio reporta los resultados cardiovasculares. La pregunta inicial fue si la baja tasa de eventos CV vistos en el grupo de TH durante los años 3 a 5 del HERS continuaría. Cuando se comparó con el grupo de placebo, no hubo un efecto global sobre los eventos CV de la TH ni primarios ni secundarios. Durante los años 5 a 8, el RR para eventos CV entre las usuarias de TH estuvo entre 1,09 y 0,99, respectivamente. El RR general durante el HERS II fue de 1,0. Las tasas para eventos secundarios tampoco variaron significativamente entre los grupos.

La parte II reporta los resultados no cardiovasculares, incluyendo tasas de eventos tromboembólicos, cirugía del tracto biliar, cáncer, fracturas y mortalidad total. Comparadas con el grupo placebo, las usuarias de TH tuvieron un aumento significativo de tromboembolismo venoso, TEV (RR 2,08 total) y cirugía del tracto biliar (RR 1,48, total). Para cáncer el riesgo fue de 1,19 (95 IC, 0,95-1,50) y para cualquier fractura, fue de 1,04.

El estudio HERS ha creado mucha controversia y ha causado una reevaluación de la filosofía de la TH en la mujer posmenopáusica. Los datos de la extensión del HERS aseguran

que no hay diferencia en la mortalidad general por ECV en los dos grupos de mujeres que han envejecido más durante el periodo de la extensión. No se continuó encontrando beneficio en este grupo basado en eventos cardio o cerebrovasculares. Estos datos respaldan la hipótesis de que la TH no es el tratamiento para mujeres mayores con ECV establecida. Los datos también indican que la TH, si está indicada, se puede usar con seguridad en mujeres mayores con enfermedad arterial coronaria.

Con relación a los eventos no cardiovasculares, este trabajo indica que la incidencia de tromboembolismo venoso, TEV, no es diferente entre el placebo y la TH. Los datos indican que después del primer año de TH la incidencia de trombosis venosa profunda no es diferente.

En el 2002 es publicado el estudio WHI (Women Health Initiative -Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women-)⁷⁻¹⁰. Este ensayo clínico controlado está enfocado en definir los riesgos y beneficios de estrategias que potencialmente pueden reducir la incidencia de enfermedad cardíaca, cáncer de mama y colorrectal, y fracturas en mujeres posmenopáusicas. Entre 1993 y 1998, el WHI reclutó 161.809 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad en un grupo de ensayo clínico (un grupo con dieta baja en grasa y suplementos de calcio y vitamina D) y dos grupos de uso hormonal posmenopáusico en 40 centros clínicos de los Estados Unidos.

En mayo 31 del 2002, después de 5,2 años de seguimiento, la comisión de datos y seguridad recomendó parar el estudio de estrógenos más progestinas (TEP) versus placebo porque el test estadístico para cáncer invasivo de mama excedía el tope para este efecto adverso y el índice global estadístico establecía un aumento de los riesgos sobre los beneficios. Los RR (95% IC) fueron: ECV 1,29 (1,02-1,63) con 286 casos; cáncer de mama 1,26 (1,00-1,59) con 290 casos; apoplejía cerebral 1,41 (1,07-1,85) con 212 casos; embolia profunda 2,13 (1,39-3,25) con 101 casos FIG; cáncer colorrectal 0,63 (0,43-0,92) con 112 casos; cáncer endometrial 0,83 (0,47-1,47) con 47 casos; fracturas de cadera 0,66 (0,45-0,98) con 106 casos, y muerte por otras causas 0,92 (0,74-1,14) con 331

casos. El exceso de riesgo absoluto por 10.000 personas-año, atribuible a estrógenos más progestinas, fue de 7 eventos CV, 8 apoplejías, 8 embolias profundas y 8 cánceres invasivos de mama, mientras la reducción absoluta de riesgos por 10.000 personas-año fue 6 cánceres colorrectales y 5 fracturas de cadera. Las conclusiones del estudio fueron que los riesgos excedían los beneficios cuando se usaba una combinación de estrógenos (0,625 mg EEC) más progestinas (2,5 mg de AMP) por un promedio de 5,2 años de seguimiento en mujeres americanas posmenopáusicas. No todas las causas de mortalidad se vieron afectadas durante el estudio. La relación de riesgos (ECV y cáncer de mama) debe sopesarse con relación a los beneficios (prevención de cáncer colorrectal y fracturas).

A pesar de los hallazgos negativos, el WHI respalda los efectos benéficos de la TH en el riesgo de fracturas osteoporóticas y cáncer colorrectal. El estudio WHI es el primer ensayo con datos definitivos mostrando la prevención de fracturas asociadas con osteoporosis posmenopáusica (con 10 fracturas de cadera en usuarias de TH vs. 15 en usuarias de placebo por 10.000 personas-año). Las tasas de cáncer colorrectal también fueron significativamente menores, reduciéndose en un 37% (10 para usuarias de TH vs. 156 para usuarias de placebo por 10.000 personas-año). El cáncer endometrial, el cáncer de pulmón y la totalidad de los cánceres no fueron afectados.

Según algunos autores, los resultados del WHI demostraron que muchos de los beneficios identificados en estudios observacionales no estaban presentes en una población al azar; algunas hipótesis señalan que los beneficios supuestos previamente pueden haberse debido no a la terapia sino más bien a los sesgos de confusión y selección, así como a otras limitaciones metodológicas⁶.

En el Women's Health Initiative (WHI, por sus siglas en inglés), el estrógeno más progestina (TEP) en mujeres posmenopáusicas y los estrógenos equinos conjugados orales combinados con acetato de medroxiprogesterona produjeron más riesgos para la salud que beneficios, incluyendo una mayor incidencia de cánceres

invasivos de mama, que se diagnosticaron en un estadio más avanzado y una proporción sustancialmente mayor de mamografías anormales en comparación con el placebo. El ensayo WHI paralelo de estrógeno solo TE, que asignó al azar a mujeres con histerectomía previa a EEC solo o placebo, se detuvo tempranamente basándose en los datos disponibles que representan un promedio de 6,8 años de seguimiento debido al aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular y la ausencia de reducción en el riesgo de enfermedad coronaria.

El estudio Women's Health Initiative Estrogen-Alone que comparaba estrógenos equinos conjugados (EEC) con placebo fue suspendido antes (7,1 años después de iniciado) por un aumento de la incidencia de ACV y no reducción de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Pero los resultados con relación a cáncer de mama sugieren una reducción en el riesgo del mismo (RR 0,77, 0,59-1,01)

A diferencia de evidencias epidemiológicas sustanciales que asocian estrógenos exógenos con una mayor incidencia de cáncer de mama, para las mujeres en el grupo EEC, en análisis preliminares, encontraron menos cánceres de mama, lo que provocó un análisis actualizado detallado de la incidencia de cáncer de mama y los informes mamográficos. Los resultados de los ensayos completados incluyeron todos los acontecimientos que ocurren antes de la interrupción de la intervención y el desenmascaramiento. Se consideraron explicaciones biológicamente plausibles para la posibilidad de disminución de la incidencia de cáncer de mama con EEC y examinaron en los análisis exploratorios, incluyendo las interacciones de la asignación de tratamiento con los factores de riesgo de línea de base.

En el ensayo WHI de estrógeno solo, la incidencia de cáncer de mama invasivo no difirió significativamente entre las mujeres asignadas al azar a 0,625 mg/d de EEC en comparación con placebo durante un promedio de 7,1 años de seguimiento. Los resultados preliminares que sugieren una menor incidencia de cáncer de mama en las mujeres en el grupo de EEC se consideraron sorprendentes en relación con la evidencia previa¹⁴ y justificaron un análisis más

detallado. En la base de datos de ensayos completa, la incidencia de cáncer de mama invasivo no difirió significativamente entre el grupo de EEC y el grupo de placebo (HR, 0,80; IC del 95%: 0,62-1,04). Sin embargo, los análisis exploratorios sugirieron que los EEC podrían disminuir la incidencia de cáncer de mama en ciertos subgrupos. Por el contrario, la proporción de mamografías con anomalías que requirieron seguimiento se incrementó significativamente en el grupo EEC en el primer año y en cada año posterior.

En conclusión, los EEC solos durante 7,1 años no aumentan la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía y pueden disminuir el riesgo de enfermedad en etapa temprana y los carcinomas ductales. Este resultado contrasta claramente con el ensayo WHI de EEC combinados con acetato de medroxiprogesterona (TEP) en mujeres con útero, que mostró un aumento significativo en la incidencia de cáncer de mama en un promedio de 5,6 años de seguimiento^{6,7}. Ambos ensayos mostraron un aumento sustancial en la frecuencia de las mamografías que requieren un seguimiento a partir del primer año. Sin embargo, este aumento se observó solo para las mamografías de seguimiento de intervalos cortos recomendadas en el ensayo de estrógeno solo, mientras que se aplicó también a aquellos con anomalía sospechosa o altamente sugerente de malignidad en el ensayo TEP². La iniciación de EEC solos en las mujeres después de la histerectomía debe seguir basándose en una consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios potenciales para un individuo determinado¹¹⁻¹².

En respuesta a los resultados del WHI y otros ensayos aleatorios, el uso de la terapia hormonal de la menopausia se redujo drásticamente.

En los últimos años, ha habido un renovado interés en los riesgos de TH, en especial el de cáncer de mama y el de eventos coronarios. Desde la publicación original de los resultados de WHI en 2002, un gran número de estudios posteriores han visto estos conceptos en detalle.

En 2009, Salpenter¹³ publica un metaanálisis para evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre la mortalidad total en mujeres posmenopáusicas jóvenes (menores de 60 años), inclu-

yendo 19 ensayos clínicos entre 1966 y 2008 con 16.000 mujeres. Encontraron que la terapia de reemplazo hormonal iniciada en mujeres jóvenes (media 55 años), además de disminuir la osteoporosis y las fracturas de cadera, mejorar el perfil de lípidos, reducir el desarrollo de diabetes y mejorar la calidad de vida y los síntomas de la menopausia, disminuye la mortalidad en un 27% (RR, 0,72 IC, 95% 0,62-0,82)²¹. Este resultado debe interpretarse teniendo en cuenta los riesgos y beneficios potenciales de la terapia hormonal.

Los estudios continúan y dentro de los últimos hallazgos se destacan las recomendaciones de la American Academy of Neurology: la terapia hormonal tomada inmediatamente después de la menopausia puede ayudar a proteger contra la demencia, encontrando un riesgo de demencia del 1% en mujeres que iniciaron la TH temprano y del 1,7% en mujeres que no lo hicieron. Esto, asociado a estudios realizados tanto en humanos como en monos, demuestra que la terapia hormonal mejora los procesos de ejecución y de atención en mujeres posmenopáusicas¹⁴.

En cuanto al cáncer de mama, sigue siendo un tema de controversia y en investigación permanente. Probablemente más que los mismos resultados, en muchos casos es la interpretación y difusión que se le da a los mismos lo que más impacta en la toma de decisiones en la práctica médica¹⁵. Diferencias poblacionales, raciales y geográficas, entre otras, han mostrado grandes desigualdades en relación con el riesgo de padecer un determinado cáncer, así como las barreras económicas han limitado también la exposición a noxas cancerígenas. El papel de las combinaciones de estrógenos más progesterona y el de los estrógenos equinos conjugados está ahora más definido en relación con la carcinogénesis, pero no así el relacionado con la información sobre las nuevas moléculas, las dosis bajas y las diferentes vías de administración que ya se están utilizando.

El médico deberá acudir cada vez más a las herramientas que le facilita la epidemiología para comprender mejor la información y transmitirla a sus pacientes, y los sistemas de salud deberán facilitarle a ambos los espacios suficientes para una sana decisión conjunta del

médico y su paciente a la hora de definir el inicio de terapia de reemplazo hormonal.

Según el último consenso de la NAMS en cuanto a terapia de reemplazo hormonal (TH)¹⁶, se considera que la evidencia actual apoya el uso de TH en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas cuando el equilibrio de los beneficios y riesgos potenciales es favorable para la mujer particular. Dicho consenso revisa los efectos de la terapia estrogénica (TE) y la terapia E+P en muchos aspectos de la salud de la mujer y reconoce el mayor perfil de seguridad asociada con TE. En conclusión, apoya el inicio de la TH alrededor de la menopausia para tratar los síntomas y prevenir la osteoporosis en mujeres con alto riesgo de fractura. La relación riesgo-beneficio es más favorable para TE, ya que permite una mayor flexibilidad en la duración de uso en comparación con la TEP, donde la aparición más temprana de aumento del riesgo de cáncer de mama para su uso va más allá de 3 a 5 años.

El estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) se relaciona con TH en mujeres posmenopáusicas jóvenes.

El resultado primario de KEEPS (el estudio de prevención temprano de estrógeno Kronos), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en nueve centros académicos de EE. UU., fue determinar si la terapia hormonal retrasó o previno la enfermedad cardíaca en las mujeres recientemente posmenopáusicas. El estudio cognitivo y afectivo KEEPS (KEEPS-Cog) analizó los efectos de TH sobre la cognición y el estado de ánimo durante un período de hasta 4 años de tratamiento en este grupo demográfico².

El objetivo clave de KEEPS era comparar dos formulaciones de hormonas (dosis baja oral de estrógenos conjugados y estradiol transdérmico), ambas con progesterona micronizada cíclica.

En relación con la progresión de la aterosclerosis se utilizaron imágenes no invasivas, espesor íntima-media carotídea y calcio de las arterias coronarias.

También se llevaron a cabo evaluaciones detalladas de las funciones cognitivas, sínto-

mas depresivos, efectos sobre el humor y función sexual, y otros resultados de calidad de vida.

En el estudio también se compararon los brazos de terapia hormonal con un grupo placebo, por lo que fue un doble ciego controlado con placebo.

Las mujeres en KEEPS eran mucho menores de 42 a 58 años con una edad media de 52 años, y todas dentro de 3 años de su último periodo menstrual.

Se observaron varios efectos favorables de la hormona en mujeres recién menopáusicas. Hubo reducción significativa de los síntomas vasomotores, mejoría de varios parámetros de la función sexual, mejora de la densidad mineral ósea, y con el estrógeno oral se presentó una mejoría en los estados de ánimo, con disminución de los síntomas de depresión, ansiedad y tensión.

En cuanto a la progresión de la aterosclerosis, no hubo diferencia significativa en la tasa de progresión por el grosor íntima-media de la carótida entre el tratamiento y los grupos placebo; sin embargo, se registró muy poca progresión en general en estas mujeres recién menopáusicas, aunque el poder estadístico para ver una diferencia significativa en 4 años era muy limitado. En términos de calcio arterial coronario, hubo muy poca progresión en estas jóvenes.

En el KEEPS, no hubo algún efecto adverso de ninguna de las formas de estrógeno sobre la presión arterial, ya sea sistólica o diastólica.

En cuanto a los lípidos, se vieron los cambios esperados relacionados con el primer paso por el metabolismo del hígado con estrógeno oral y la ausencia de tales cambios con estradiol transdérmico. Con el oral, hubo una reducción significativa en el colesterol (LDL), un aumento en el HDL, triglicéridos y PCR. Con el estradiol transdérmico se observó un efecto neutro sobre los lípidos. En términos de tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, mostraron mejoría significativa de la resistencia a la insulina con el estradiol transdérmico, pero no con el estrógeno oral. Esa constatación, inesperada, es intrigante y merece más investigación.

Los datos de la función cognitiva también fueron muy interesantes. En esta evaluación detallada, no hubo evidencia de efectos adversos sobre la función cognitiva en contraste con los hallazgos del WHI en mujeres de 65 años o más, los resultados en general fueron neutros para la función cognitiva. En el subgrupo de mujeres que tuvo el nivel más bajo de riesgo cardiovascular basal, basado en un número de factores de riesgo y biomarcadores, hubo signos en las mujeres en el brazo de estrógeno orales de mejoría en la memoria y el aprendizaje verbal en comparación con el brazo placebo.

La función sexual también fue muy interesante. Ambas formas de terapia hormonal disminuyeron el dolor/malestar con las relaciones sexuales y permitieron mayor actividad y mayor lubricación; sin embargo, solo el estradiol transdérmico mejoró el aspecto relacionado con la libido, el aumento del deseo, la excitación y el orgasmo. Nosotros especulamos que los estrógenos orales pueden bajar los niveles de testosterona aumentando la globulina transportadora de las hormonas sexuales que puede reducir la testosterona libre y biodisponible, mientras que el estradiol transdérmico no tiene ese efecto.

En general, los hallazgos sugieren los efectos favorables de la terapia hormonal en mujeres menopáusicas, pero también subrayan la necesidad de personalización.

El mensaje principal es que la terapia hormonal parece tener efectos favorables sobre el manejo de los síntomas menopáusicos y la calidad de vida en mujeres menopáusicas recientes y que la individualización de la atención es importante¹⁷.

Indicaciones de terapia hormonal en menopausia

Síntomas de la menopausia

Hay pocas dudas de que la terapia hormonal afecta positivamente la calidad de vida en mujeres sintomáticas al disminuir el número de sofocos, mejorar los síntomas vasomotores asociados y mejorar el sueño.

A pesar de que estos cambios solo afectan a la calidad de vida, los síntomas de la menopausia

son experimentados por la gran mayoría de las usuarias de terapia hormonal.

En 2008 Welton y colaboradores¹⁸ realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el Reino Unido, evaluando la calidad de vida después de la terapia de reemplazo hormonal combinada. En comparación con placebo, las mujeres asignadas a TH combinada presentaban disminución de la gravedad de los síntomas vasomotores y mejoría de la función sexual y problemas de sueño. Menos mujeres en el grupo de TH informaron sofocos, sudores nocturnos, dolor en las articulaciones y músculos, insomnio o sequedad vaginal. No se observaron diferencias significativas en otros síntomas menopáusicos o en la depresión.

El número de mujeres que reciben este beneficio sería grande en comparación con las personas afectadas por los posibles riesgos atribuibles, teniendo en cuenta que un gran número de mujeres actualmente buscan alivio de los síntomas vasomotores durante la transición menopáusica.

Debido a que estos síntomas afectan principalmente a la calidad de vida, uno debe sopesar los beneficios claros de TH en los síntomas frente al riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo y cáncer. También hay que considerar la duración del efecto, especialmente a la luz de los datos posteriores a la intervención del WHI que muestran disiparse muchos de los beneficios sintomáticos después de la finalización del tratamiento.

En general, está claro que posterior a la suspensión de TH, el riesgo de tromboembolismo y el riesgo cardiovascular disminuyen. Por esto, se considera que aunque la TH es adecuada para el manejo de los síntomas, no es una intervención apropiada para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad crónica.

- ***Atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) o Síndrome genito Urinario (SGU)***

En el consenso de la NAMS publicado en 2013¹⁹, un panel de reconocidos expertos en el campo de la salud genitourinaria revisaron la literatura para evaluar nuevas pruebas sobre estrógenos locales, así como sobre otras opcio-

nes de tratamiento disponibles o en desarrollo para AVV sintomática; las conclusiones y recomendaciones fueron: teniendo en cuenta que la VVA sintomática puede afectar significativamente la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas y puede ser subdiagnosticada, es importante considerar que la mayoría de las veces puede ser manejada exitosamente, ya que varios medicamentos han mostrado su eficacia; estos incluyen lubricantes y humectantes vaginales con estrógenos vaginales, la terapia hormonal y ospemifene (modulador del receptor de estrógeno indicado en dispareunia).

A largo plazo faltan más estudios sobre la seguridad endometrial de estrógenos locales.

En conclusión: los médicos pueden mejorar la salud sexual y la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas mediante la educación, el diagnóstico y el manejo adecuado de los síntomas de VVA.

La elección de la terapia depende de la gravedad de síntomas, la efectividad y seguridad de la terapia para el paciente individual, y la preferencia del paciente. La terapia con estrógeno es el tratamiento más eficaz para los síntomas moderados a severos. Los tratamientos no hormonales disponibles (lubricantes) proporcionan alivio suficiente para la mayoría de las mujeres con síntomas leves. Cuando se administra estrógeno de dosis baja localmente, no está indicada adición de progestágeno en mujeres con o sin útero. Sin embargo, la seguridad endometrial no se ha estudiado en ensayos clínicos más allá de un año. No hay datos suficientes para confirmar la seguridad de los estrógenos locales en las mujeres con cáncer de mama.

- ***Síntomas vasomotores***

Según los últimos estudios y recomendaciones (posición basada en evidencias publicada por la North American Menopause Society [NAMS])²⁰, se considera que la evidencia actual apoya el uso de TH en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas para tratar los síntomas relacionados con la menopausia y para prevenir la osteoporosis en mujeres con alto riesgo de fractura, con una relación riesgo-beneficio más favorable para TE comparada con TEP debido

al riesgo de cáncer de mama expuesto anteriormente por el mismo grupo.

Enfermedad coronaria

El informe original de la WHI demostró que las mujeres asignadas al azar a los estrógenos equinos conjugados (EEC) combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) experimentaron un pequeño aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en relación con las mujeres que recibieron placebo ([RR], 1,24; 95% intervalo de confianza [IC], 0,97-1,60)⁵. A pesar de este aumento del riesgo, este mismo no alcanzó significancia estadística en el análisis ajustado, por lo que surgió la idea de que la terapia hormonal puede reducir las enfermedades del corazón en la mayoría de las mujeres.

Por otra parte, las mujeres asignadas al azar al esquema EEC solos tenían aproximadamente el mismo riesgo de eventos coronarios al igual que las mujeres que recibieron placebo.

En estudios observacionales y en modelos animales se sugerían efectos cardiovasculares beneficiosos de la terapia hormonal, lo que contrasta con el WHI, donde el tratamiento se inició más de una década después de la menopausia en la mayoría de los participantes del estudio. Esta teoría propone que el inicio de la TH alrededor o poco después de la menopausia es cardioprotector, mientras que el inicio del tratamiento cuando han pasado varios años de menopausia puede ser perjudicial. De hecho, en el WHI, se observó una tendencia hacia menores tasas de episodios de cardiopatía coronaria en las mujeres que tenían menos de 10 años de la menopausia o entre los 50 y 59 años de edad en el momento de la entrada en el ensayo.

En estudios²¹ posteriores, se evidencia que las mujeres que iniciaron TH dentro de 10 años desde la aparición de la menopausia tenían un RR de EC de 0,76 (IC, 0,50-1,16). El RR siguió aumentando con los años de la menopausia. Iniciar el tratamiento de 10 a 19 años después de la menopausia mostró un RR de 1,10 (IC, 0,84-1,45), y cuando se inició después de 20 o más años, el RR fue de 1,28 (IC, 1,03-1,58). Esto apoya la hipótesis de temporización,

que predice que la protección de la aterosclerosis es evidente solo cuando la terapia hormonal se inicia proximal al inicio de la menopausia y antes del desarrollo de placas ateroscleróticas avanzadas.

Esta hipótesis es dada por estudios posteriores como lo muestra el metaanálisis de Salpenter¹³, donde se presentan resultados combinados de 19 ensayos clínicos aleatorios que incluyeron 16.000 mujeres con una edad media de 55 años, por un total de 83.000 pacientes-año. Además de mostrar los beneficios en mortalidad ya descritos en este artículo, también demostró un beneficio cardiovascular cuando TH se inició de manera temprana, apoyando la hipótesis de temporización.

Se ha informado una relación importante del estado lipídico de la paciente al inicio de TH, encontrando que las mujeres con una relación LDH/HDL inferior a 2,5 no mostraron un mayor riesgo de ECV y sí una tendencia hacia la reducción de las enfermedades del corazón utilizando la TH (RR, 0,60; IC, 0,34-1,06). Por el contrario, las mujeres con un elevado cociente LDL/HDL de al menos 2,5 tenían un mayor riesgo de enfermedades del corazón. El RR fue de 1,73, con un IC del 95% de 1,18 a 2,53 (P = 0,02).

Estos análisis indican que los efectos de la terapia hormonal son probablemente influenciados por el momento de inicio y tal vez otros factores de riesgo identificables durante la transición a la menopausia y los años posteriores. Mayor distancia del inicio de la menopausia, perfiles lipídicos adversos y otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden aumentar el riesgo de enfermedades del corazón en respuesta a TH. Por el contrario, las personas cercanas a la aparición de la menopausia y con el endotelio sano incluso pueden derivar beneficios.

Tromboembolismo

Un metaanálisis publicado por Canónico y colaboradores²², que evalúa el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que usan la terapia hormonal, encuentra que a pesar de que el riesgo de trombosis venosa profunda y

tromboembolismo pulmonar se encuentra elevado en usuarias de TH, no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas (RR relativo, 1,2; IC, 0,9-1,7). En este estudio, el riesgo de tromboembolismo venoso fue similar entre los estrógenos por vía oral sin oposición y TH combinada. Antiguas usuarias de estrógenos orales tenían un riesgo de tromboembolismo venoso similar al de las no usuarias, lo que sugiere que este efecto se debe a una mayor producción de factores de coagulación en lugar de daño vascular.

Aunque numerosos estudios han sugerido que el riesgo de TEV es más bajo con la preparación hormonal transdérmica, ningún estudio ha demostrado claramente esta diferencia.

Lo que sí es conocido es que los regímenes orales pueden ofrecer ventajas superiores sobre los lípidos, con una mayor reducción en el colesterol total y el LDL y el aumento de HDL que los estrógenos transdérmicos. Sin embargo, puede presentarse elevación de los factores de coagulación y triglicéridos con los estrógenos orales.

Enfermedad cerebrovascular

La incidencia de accidente cerebrovascular es claramente dependiente de la edad. Diferentes estudios²³ han mostrado que tanto TH combinada como solo estrogénica se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, similar a los hallazgos de la WHI. El aumento del riesgo se evaluó tanto en mujeres que inician la terapia hormonal a una edad temprana, como en las que la inician cerca de la transición a la menopausia, y en aquellas que la adoptan a más de 10 años desde la menopausia, encontrando aumentos similares en todos los grupos; sin embargo, la incidencia absoluta de accidente cerebrovascular fue relativamente baja en las mujeres jóvenes.

Osteoporosis

En el último consenso de la NAMS respecto al tema²⁴, en el que se reúnen un panel de médicos e investigadores expertos en el campo de las enfermedades metabólicas óseas y la salud de la mujer, se considera que la

osteoporosis, que es especialmente frecuente entre las mujeres posmenopáusicas mayores, aumenta el riesgo de fracturas. Las fracturas de cadera y de columna vertebral se asocian particularmente con una alta morbilidad y mortalidad en esta población. Teniendo en cuenta las consecuencias de las fracturas osteoporóticas para la salud, el objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es prevenir fracturas, lo cual se logra retardando o deteniendo la pérdida ósea, manteniendo la resistencia ósea y reduciendo al mínimo o eliminando los factores que pueden contribuir a las fracturas. La evaluación del riesgo de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas requiere una historia clínica, un examen físico y pruebas de diagnóstico. Los principales factores de riesgo para la osteoporosis incluyen la edad avanzada, la genética, el estilo de vida (como la baja la ingesta de calcio y vitamina D, el tabaquismo), el bajo peso y el estado de la menopausia. En más del 50% de las pacientes menopáusicas, después de la menopausia la densidad mineral ósea (DMO) baja rápidamente en 2 años, pero se puede recuperar con TH; a los 4 años no se recupera, pero se sostiene, y después de los 5 años ya es irrecuperable con el solo uso de estrógenos. Los factores de riesgo más comunes para fracturas por osteoporosis son la edad avanzada, baja densidad mineral ósea y fracturas previas en la adultez.

La prevención se centra en primer lugar en las medidas no farmacológicas, como una dieta equilibrada, adecuada ingesta de calcio y vitamina D, realización de ejercicio, dejar de fumar, evitar el consumo excesivo de alcohol, y prevención de caídas.

Si la terapia farmacológica está indicada, las opciones aprobadas son los bisfosfonatos, moduladores selectivos del receptor de estrógeno y la hormona paratiroidea, el denosumab, los estrógenos y la calcitonina.

Cáncer de mama

Los efectos de la TRH sobre diferentes tipos de cáncer, en particular el cáncer de mama, han causado preocupación; de hecho, la mayoría de mujeres que suspenden la TH lo hacen por este hecho.

Antes de la publicación de los resultados del WHI, el aumento del riesgo de cáncer de mama se ha atribuido al uso de la terapia hormonal, especialmente la combinación EP; sin embargo, el riesgo absoluto era pequeño y se cree que es superado por el beneficio atribuido a la TH.

Por otra parte los resultados del WHI en cuanto a estrógenos solos, TE, mostraron una reducción del RR de cáncer de mama. En un análisis posterior más detallado después de un seguimiento medio (SD) de 7,1 (1,6) años, la tasa de riesgo invasivo de cáncer de mama (RR) para las mujeres asignadas a EEC versus placebo fue 0,80 (intervalo de confianza del 95% [IC], 0,62-1,04; $P = .09$), con tasas anualizadas de 0,28% (104 casos en el grupo EEC) y 0,34% (133 casos en el grupo placebo). En los análisis exploratorios, los carcinomas ductales (RR, 0,71; IC del 95%, 0,52-0,99) se redujeron en el grupo EEC vs grupo placebo; Sin embargo, la prueba de interacción por tipo de tumor no fue significativa ($P = 0,054$). Al 1 año, el 9,2% de las mujeres del grupo EEC presentaron mamografías con anomalías que requerían seguimiento, frente al 5,5% en el grupo placebo ($p < 0,001$), un patrón que continuó durante el ensayo para alcanzar un porcentaje acumulado del 36,2% vs 28,1%, respectivamente ($P < 0,001$); Sin embargo, esta diferencia fue principalmente en evaluaciones que requirieron un corto intervalo de seguimiento. Las conclusiones fueron que el tratamiento con EEC solos durante 7,1 años no aumenta la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa. Sin embargo, el tratamiento con ECE aumenta la frecuencia de la mamografía que requiere un breve intervalo de seguimiento. La iniciación de la EEC debe basarse en la consideración de los riesgos y beneficios potenciales de la mujer individual²⁵.

La hipótesis del «tiempo brecha» se ve apoyada por estudios que utilizan estrógenos para tratar el cáncer de mama. En las mujeres posmenopáusicas, los tumores de mama que expresan receptores de estrógenos responden al tratamiento con terapia de alta dosis de estrógeno (usando dosis mucho mayores que las que se utilizan en TRH); sin embargo, los tumores similares en mujeres premenopáusicas no responden a los estrógenos. La disminución de los niveles de estrógenos asociados con la menopausia pue-

de sensibilizar a las células de cáncer de mama a los efectos proapoptóticos del estrógeno. Se ha propuesto que los EEC desencadenan la apoptosis inducida por estrógenos en células de cáncer de mama vulnerable con receptores de estrógeno (RE) positivo deprivados de estrógeno que están presentes en los conductos mamarios 5 a 10 años después de la menopausia.

En resumen, se sugiere que la terapia con estrógenos puede reducir potencialmente el riesgo de cáncer de mama cuando el estrógeno se inicia mucho tiempo después del inicio de la menopausia. Obviamente, esto no sería una indicación para el uso de terapia hormonal y sería de poco beneficio para las mujeres que buscan alivio de los síntomas de la menopausia en la transición a la menopausia.

El mecanismo por el cual el estradiol y las progestinas influyen el tejido mamario y el crecimiento del cáncer de mama en las mujeres es todavía una cuestión abierta. ¿Lleva la proliferación del tejido mamario a un aumento en el diagnóstico de cáncer de mama oculto y no diagnosticado previamente? La mayoría de los cánceres invasivos de mama se desarrollan lentamente durante muchos años. El diagnóstico de cáncer de mama en menos de 5 años desde el inicio del tratamiento en ensayos clínicos como el WHI sugiere que estos tumores preexistentes surgieron de los cánceres no detectados antes de la entrada en los ensayos. Por lo tanto, es probable que la TRH ejerza un efecto de promoción de tumores ocultos existentes en lugar de causar el inicio de nuevos tumores. En consonancia con esta teoría hay un gran número de estudios observacionales que han demostrado que las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama durante el uso de la terapia hormonal pueden tener un mejor pronóstico que las que no están bajo terapia hormonal, con mayores tasas de supervivencia y menor mortalidad²⁶.

En otros estudios, se ha encontrado que el riesgo elevado de cáncer de mama disminuyó rápidamente después de suspender la TH (a pesar de continuar con el tamizaje mamográfico).

Cáncer endometrial

El cáncer de endometrio es común; se diagnostica en aproximadamente 40.000 mujeres al

año. La mayoría de ellos son diagnosticados después de los 50 años; el endometriode (tipo I) es la variante más común y suele ser bien diferenciado y hormonalmente sensible. Los carcinomas de endometrio de células serosas y claras papilares son pobremente diferenciados, generalmente se diagnostican tarde, y no son sensibles a las hormonas. Los cánceres de endometrio endometrioides casi nunca se ven sin exposición a los estrógenos y son inducidos por estrógeno sin oposición.

Como resultado del uso de estrógenos sin oposición, casi la mitad de las mujeres a los 3 años presentarán hiperplasia endometrial o cáncer. La administración continua o secuencial de progestágenos anula en gran medida el aumento del riesgo, como se ha demostrado en numerosos ensayos como el WHI. El uso diario y continuo de terapia de progestágenos durante 3 años o más se asoció con una reducción significativa en el riesgo de cáncer de endometrio. Todos los progestágenos aprobados parecen ser igualmente efectivos. El uso de terapia continua E + P se asoció con una reducción del 76% del riesgo de cáncer de endometrio (CI, 6-60%). Este efecto fue observado por primera vez después de 3 a 5 años de uso y persistió después de 10 años. Por el contrario, las terapias secuenciales no produjeron la misma disminución en el riesgo; sorprendentemente, el uso a largo plazo (más de 5 años) se asoció con un mayor riesgo en comparación con aquellos casos que nunca habían tenido TH. La disminución en el riesgo de cáncer endometrial debe equilibrarse con los datos presentados anteriormente, los cuales demuestran un menor efecto adverso de regímenes secuenciales de progestinas en comparación con la administración continua en relación con el riesgo de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

Varios estudios han demostrado un aumento pequeño, pero significativo, del riesgo de cáncer epitelial de ovario en usuarias actuales y recientes de la terapia con estrógenos.

En un estudio publicado en 2009²⁷, donde tomaron una cohorte prospectiva de mujeres danesas de 50 a 79 años que utilizaban TH y

fueron seguidas desde 1995 hasta 2005, casi un millón de mujeres se evaluaron para el cáncer de ovario. Se detectaron más de 3.000 cánceres de ovario, de los cuales 2.681 eran cánceres epiteliales. En comparación con las mujeres que nunca tomaron terapia hormonal, las usuarias de TH tenían un mayor riesgo relativo de 1,38 (IC 95%, 1,26-1,51) para todos los cánceres de ovario y de 1,44 (IC del 95%, 1,30-1,58) para el cáncer de ovario epitelial. El riesgo se redujo después de la interrupción del tratamiento. El riesgo ya no era estadísticamente significativo 2 años después de la interrupción. Aunque el riesgo relativo de cáncer de ovario se incrementó con el uso de TH, el riesgo absoluto era bastante pequeño. Había aproximadamente un cáncer de ovario extra por cada 8300 mujeres que toman la terapia hormonal por año. Estos efectos se observaron independientemente de la duración o la formulación de la administración de hormonas.

El WHI también observó un aumento en el riesgo de cáncer de ovario, aunque no alcanzó significancia estadística.

Dado que el cáncer de ovario no se suele considerar como un tumor sensible a estrógenos, la base biológica de este efecto será un interesante foco de las investigaciones futuras. Sin embargo, debido al pequeño aumento de riesgo de cáncer de ovario con TH, es improbable que influya en la prescripción de esta terapia.

SERMs y menopausia

Dos avances clínicos recientes son buenas noticias para la salud de la mujer. El primer avance es la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de la combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC) con el modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) bazedoxifeno para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados a la menopausia y para la prevención de la osteoporosis. La combinación de bazedoxifeno/EEC es una innovación²⁹.

Los efectos adversos de la menopausia deben ser controlados especialmente entre las mujeres de 50 años de edad, en quienes la calidad de vida es un problema. Un SERM bloqueará el crecimiento de células de cáncer

de mama estimulado por estrógenos en la menopausia, pero también puede exacerbar los síntomas de la menopausia. Un SERM más EEC podría ser la respuesta.

El estudio Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART), EEC 0,45 mg/BZA 20 mg y CE 0,625 mg/BZA 20 mg, mostró reducción de la frecuencia y severidad de los fogajes³⁰, mejores recuentos vaginales de células superficiales y parabasales, aumento de la densidad mineral ósea y reducción de los marcadores de recambio óseo, y mejora de los parámetros del sueño y de la calidad de vida específica relacionada con la menopausia. Los principales hallazgos de seguridad incluyeron un bajo riesgo de hiperplasia endometrial (menor de 1% con la dosis aprobada) y ningún aumento en el sangrado vaginal o la densidad mamaria ni en el dolor/sensibilidad en las mamas comparado con placebo.

SMART-1, -4 y -5 incluyeron subestudios de osteoporosis para evaluar los efectos de CE/BZA sobre la salud ósea. La población del subestudio 1 de SMART-1 consistió en mujeres que tenían al menos 5 años de posmenopausia, con osteopenia y al menos un factor de riesgo de osteoporosis. La población del subestudio 2 del SMART-1 consistió en mujeres no más de 5 años posmenopáusicas que tenían al menos un factor de riesgo de osteoporosis.

La población de subestudio de osteoporosis SMART-5 consistió en participantes con menos de 5 años de posmenopausia que tuvieron dos DMO evaluables de columna y escaneos totales de cadera que difirieron menos de 5% y 7,5%, respectivamente, igual o por debajo a 2,5 DS debajo de la media para mujeres jóvenes sanas, y sin antecedentes o presencia actual de osteoporosis o fractura osteoporótica, artritis reumatoide, enfermedades metabólicas óseas o uso reciente/actual de medicamentos que afectan el metabolismo óseo. En los tres estudios, la DMO de la cadera se midió en la cadera izquierda, a menos que se evitara por patología, en cuyo caso se midió la cadera derecha.

Los resultados de eficacia evaluados en los ensayos SMART incluyeron: la frecuencia y la severidad de los fogajes recogida en los registros diarios (SMART-1 y -2); DMO en la co-

lumna lumbar, la cadera total, el cuello femoral y el trocánter femoral, evaluados mediante absorciometría de rayos X de doble energía (SMART-1, -4 y -5); las concentraciones séricas de los marcadores de recambio óseo osteocalcina y C-telopéptido (SMART-1, -4 y -5); porcentajes de células vaginales superficiales y parabasales de frotis vaginales para el índice de maduración vaginal (SMART-1 y -3); puntajes globales e individual en el cuestionario de calidad de vida de la menopausia (MENQOL) (SMART-1 y -5); y los parámetros del sueño evaluados por el registro diario (SMART-1) o la escala Medical Outcomes Study de los resultados (MOS) (SMART-5). Los ensayos SMART variaron en cuanto a la inclusión y el momento de estas evaluaciones.

Las conclusiones finales del estudio enuncian que las mujeres posmenopáusicas pueden anticipar los beneficios dentro de un corto período de tiempo después del inicio de CE/BZA. Para la mayoría de los criterios de valoración de eficacia, ambas dosis de CE/BZA estudiadas (EEC 0,45 mg/BZA 20 mg y EEC 0,625 mg/BZA 20 mg) produjeron mejoras estadísticamente significativas versus placebo en las primeras evaluaciones. Con la dosis aprobada de EEC 0,45 mg/BZA 20 mg, se observaron mejoras en 3 a 6 semanas para la frecuencia/gravedad del SVM, 4 semanas para el índice de maduración vaginal, 1 a 2 meses para los parámetros del sueño (tiempo de dormirse), 3 meses para la calidad de vida relacionada con la menopausia y los marcadores de recambio óseo, y 6 meses (primera evaluación) para mejorar la DMO. La eficacia de EEC/BZA se mantuvo bien durante el tratamiento para ambas dosis estudiadas, particularmente con respecto a SVM, prevención de pérdida ósea y calidad de vida relacionada con la menopausia. El curso temporal del beneficio fue similar al de EEC/AMP para los criterios de valoración disponibles. Los médicos pueden por lo tanto aconsejar a las mujeres que están comenzando EEC/BZA que es probable que experimenten alivio de VMS y la mejora en la salud vaginal dentro del primer mes de tratamiento, seguido de beneficios adicionales con respecto a la calidad de vida relacionada con el sueño y la menopausia poco después y mejoras en la salud ósea a los 6 meses.

Conclusiones

La TH continúa teniendo un papel clínico en el tratamiento de los síntomas vasomotores. La evidencia para el uso de la TH en mujeres menopáusicas jóvenes para la prevención de enfermedades crónicas aún se sigue evaluando, y las mujeres no deben ser prescritas para este fin. La terapia hormonal sigue siendo una estrategia adecuada para el manejo de los síntomas de la menopausia en las mujeres durante la transición menopáusica. A pesar de que existe un mayor riesgo de ciertos resultados cardiovasculares y de cáncer, el riesgo absoluto para estos eventos es bajo, sobre todo en el grupo de edad con mayor necesidad de alivio de los síntomas. La iniciación de la terapia hormonal no es apropiada para las mujeres con más de 10 años desde su último período menstrual o para las personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer de mama.

¿A quién?

Mujeres con menopausia precoz, perimenopáusicas y posmenopáusicas recientes de menor edad. Con las evidencias actuales se debe aceptar que no existe indicación de TH para la prevención, primaria o secundaria, de la enfermedad cardiovascular como objetivo primario. La TH se debe indicar a

- Mujeres con menopausia precoz o prematura, por lo menos hasta su edad de menopausia esperada.
- Mujeres con sintomatología climática (síndrome neurovegetativo, atrofia urogenital, síndrome urogenital).
- Mujeres con menopausia reciente y con alto riesgo de osteoporosis, aunque existen alternativas que pueden ser consideradas, por lo que habrá que valorar de modo individualizado cada caso en función de la relación riesgo/beneficio.
- Mujeres que por su propia decisión elijan el TH como opción terapéutica con un conocimiento adecuado de los riesgos y beneficios.

¿Con qué estrógeno y progestágeno?

Los estrógenos disponibles presentan diferente perfil metabólico y farmacocinética. No existen datos concluyentes para la elección del estrógeno a emplear; por lo tanto, podrá emplearse cualquiera de los estrógenos habituales

Según la evidencia actual, la única finalidad de la asociación de progestágeno es la protección endometrial en presencia de útero o en casos concretos, como la endometriosis y el adenocarcinoma de endometrio en estadios iniciales.

Existen diferencias metabólicas y en el perfil de efectos clínicos entre los distintos gestágenos disponibles. No hay datos concluyentes para la valoración del riesgo-beneficio del gestágeno a emplear, pero hay evidencia de que la progesterona natural y la didrogesteronona pueden presentar ventajas respecto a otros progestágenos. Los progestágenos de efecto androgénico deben ser evitados.

¿Cómo?

Existen diferentes vías de administración tanto del estrógeno como del progestágeno que presentan distintos perfiles metabólicos y farmacocinética. En la elección de la vía se debería tener en cuenta, básicamente, la opinión de la mujer y otros factores (dislipidemia, intolerancia, hipertensión, enfermedad biliar, atrofia urogenital).

Los estrógenos solos se usan para mujeres histerectomizadas. Cuando el útero está presente se debe usar un progestágeno.

Los estrógenos orales bajan el colesterol total y el LDL y suben el HDL y los triglicéridos.

En pacientes con hipertrigliceridemia, debe evitarse la vía oral y usar la transdérmicos o parenterales.

El uso del progestágeno es importante con relación al posible aumento del riesgo de cáncer de mama. La progesterona natural y la didrogesteronona han mostrado RR similares de cáncer de mama que el uso de estrógenos solos y por debajo de los otros progestágenos, especialmente los androgénicos.

Debe tenderse a emplear la dosis mínima eficaz.

¿Desde cuándo y hasta cuándo?

La TRH debe ser considerada para las mujeres sintomáticas saludables que están dentro de los 10 años desde la menopausia o son menores de 60 años y que no tienen contraindicaciones para su uso.

Se han documentado síntomas vasomotores de moderados a graves en el 42% de las mujeres entre 60 y 65 años.³ De este modo, muchas mujeres seguirán teniendo síntomas vasomotores después de 65 años de edad, y estos síntomas pueden interrumpir el sueño y afectar negativamente a la salud y la calidad de vida.

El tratamiento se debería iniciar en el momento en que se presente la indicación y mantenerse mientras persista y los beneficios superen a los riesgos. Los datos del estudio WHI y otros estudios previos apoyan la seguridad del empleo del TH, al menos durante los primeros cuatro a cinco años. Los aspectos relacionados con la duración del tratamiento no son aplicables a mujeres con menopausia precoz ni temprana.

A condición de que la mujer haya sido advertida del aumento de los riesgos asociados al mantenimiento de la TH más allá de la edad de 60 y teniendo la supervisión clínica, la extensión del uso de TH con la dosis efectiva más baja es aceptable en algunas circunstancias para la mujer que tiene síntomas molestos y persistentes de la menopausia y para quien su médico ha determinado que los beneficios del alivio de los síntomas de la menopausia son mayores que los riesgos²⁸.

La combinación de EEC más un SERM (basedoxifeno) está siendo estudiada intensa y extensamente y hasta ahora ha demostrado mejora temprana de SVMs, estado hormonal vaginal, aumento de DO y mejoría de la calidad de vida con la posibilidad teórica de reducir el riesgo de cáncer de mama aún más de lo visto con el uso de EEC solos en mujeres histerectomizadas.

Bibliografía

1. Blümel J, Chedraui P, Gomez G et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006; 13: 706-712.

2. Takahashi T, Johnson K. Menopause. *Med Clin.. N Am*. 2015; 99: 521-534.
3. Donald C. Smith, M.D., Ross Prentice, Ph.D., Donovan J. Thompson, Ph.D., and Walter L. Herrmann, M.D. Association of Exogenous Estrogen and Endometrial Carcinoma. *N Engl J Med*. 1975; 293:1164-1167.
4. Grady D, Herrington D, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*, 2002; 288(1).
5. Hulley S, Furberg C, et al. Noncardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*, July 3, 2002; 288(1).
6. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD , et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 3243-3253. PubMed
7. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA*. 2006; 295(14): 1647-1657. doi:10.1001/jama.295.14.1647
8. Women' Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 188: 321-333.
9. Taylor H and Manson J. Update in Hormone Therapy Use in Menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2): 255-264.
10. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ , et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1589-1593. PubMed
11. Schairer C, Lubin J, Troisi R. et al. Menopausal estrogen and estrogen plus progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000; 283: 485-491. PubMed.
12. Salpeter SR, Cheng J, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009 Nov; 122(11): 1016-1022.e1.
13. Schmidt R, Fazekas F. et al. Estrogen replacement therapy in older women: a neuropsychological and brain MRI study. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44(11): 1307-1313.

14. Martínez G . Hormonal replacement therapy and cancer. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2004; 55(1).
15. POSITION STATEMENT. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2012; 19(3): 257-271.
16. Wharton W¹, Gleason CE, Miller VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS Cognitive and Affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res*. 2013; 1514: 12-17.
17. Welton AJ, Vickers MR, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190.
18. POSITION STATEMENT. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2013; 20(9): 888-902.
19. Voytko ML, Murray R, Higgs GJ. Executive function and attention are preserved in older surgically menopausal monkeys receiving estrogen or estrogen plus progesterone. *Journal of Neuroscience* 2009; 29(33): 10362-10370.
20. POSITION STATEMENT. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2015; 22(11).
21. Rossouw JE, Prentice RL, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-1477.
22. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1227-1231.
23. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861-866.
24. POSITION STATEMENT, Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2010; 17(1): 25-54.
25. Stefanick ML, Anderson GL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-1657.
26. Sener SF, Winchester DJ, et al. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *AmJ Surg* 2009; 197:403-407.
27. Mørch LS, Løkkegaard E, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302: 298-305.
28. The North American Menopause Society Statement on Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65. *Menopause*, 2015 ; 22(7).
29. Obiorah I, Jordan VC. 2012 NAMS/ PFIZER–Wulf H. Utian Endowed Lecture. The scientific rationale for a delay after menopause in the use of conjugated equine estrogens in postmenopausal women that causes a reduction in breast cancer incidence and mortality. *Menopause* 2013; 20: 372-382.
30. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009; 16:1116-1124.