

¿Hasta cuándo la TH?

Una mujer de 83 años se presenta a la evaluación porque su ginecólogo anterior se retiró. Tiene antecedentes médicos notables solo para la hipertensión y una histerectomía abdominal y salpingooforectomía bilateral por motivos benignos a la edad de 28 años. Desde entonces, ha seguido la terapia con estrógenos orales (ET) para los bochornos persistentes. Ella insiste en que quiere continuar con la terapia hormonal (TH). ¿Cómo la aconsejamos?

Este caso representa un desafío común al que se enfrentan los médicos: cuándo y cómo debe interrumpirse la TH. La terapia hormonal generalmente se inicia alrededor de la transición a la menopausia para el tratamiento de síntomas vasomotores molestos (SVM). También se usa para la prevención de la osteoporosis. Aunque antes se pensaba que los SVM eran un fenómeno a corto plazo, los datos ahora sugieren que la duración media de los SVM de moderados a graves oscila entre 7 y 9 años, y aproximadamente el 30% de las mujeres experimentan SVM durante una década o más.^{1,2}

Cuando se trata del uso prolongado de la TH, las preocupaciones de seguridad —principalmente relacionadas con el riesgo de cáncer de mama y enfermedades cardiovasculares— son la principal consideración. En el estudio Women's Health Initiative (WHI) en el que las mujeres con útero recibieron una combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) y mujeres que habían sido sometidas a una histerectomía recibieron EEC solo, el riesgo de enfermedad coronaria no aumentó en las mujeres que iniciaron EEC o EEC más AMP en sus 50 años, pero aumentó en las que iniciaron la TH en sus 70.³ En términos de riesgo de cáncer de mama, las mujeres con EEC solo (mediana de duración, 7,2 años) tenían un riesgo limitado, pero las mujeres EEC + AMP (duración mediana, 5,6 años) tuvieron un riesgo moderadamente aumentado.

El Nurse's Health Study mostró un mayor riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado (más de 15 años) de TE, que consistía principalmente en EEC.⁴ Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos que brinden información sobre los riesgos y beneficios de la TH en mujeres al comenzar la terapia en el momento de la menopausia y continuar a largo plazo.

En última instancia, la decisión de detener la TH se reduce a una evaluación del balance de riesgo a beneficio para la mujer individual, teniendo en cuenta las preferencias de la mujer y el uso de un enfoque de toma de decisiones compartida. Debido al riesgo elevado de cáncer de mama asociado con EEC más AMP, la relación riesgo-beneficio parece ser más favorable en mujeres que se han sometido a una histerectomía y solo requieren TE.

En ausencia de datos de ensayos clínicos, un enfoque razonable basado en la opinión de expertos es considerar disminuir lentamente la dosis de TH varios años después de iniciar la terapia, con la tranquilidad de que la mujer puede reanudar la dosis más alta de TH sin la necesidad de una visita al consultorio, a no ser que se ocasionaran síntomas molestos recurrentes^{5,6}. Esta técnica se puede continuar hasta que la mujer reciba TH a dosis bajas o ultrabajas (estradiol oral 0,5 mg, CEE 0,3 mg o estradiol transdérmico 0,014-0,025 mg). Si la mujer permanece asintomática con esta dosis baja, puede estar dispuesta a tratar de detener la TH.⁶

¿Cuál es la mejor manera de detener la TH? No hay datos claros que sugieran que una forma es mejor que otra: detener la TH abruptamente, «fríamente» frente a disminuir y descontinuar. Lo que está claro es que la mayoría de las mujeres (50% a más del 90%) experimentarán SVM recurrente al suspender la TH.^{4,7,8}

En un estudio, un médico que brindaba asesoramiento para detener la TH se asoció con la

interrupción exitosa de la TH.⁸ Los factores asociados con la incapacidad para detener la TH incluyeron dificultades para dormir, cambios de humor o depresión después de dejar de fumar. En cuanto a las estrategias utilizadas para manejar los síntomas, aprender a «lidiar con ello» se asoció más fuertemente con la interrupción exitosa de la TH.

Es importante señalar que las mujeres a menudo buscan medios no hormonales para aliviar los SVM después de suspender la TH. Un estudio reciente indica que casi el 90% de las mujeres ensayan una o más hierbas después de la suspensión.

Algunas mujeres, sin embargo, pueden querer continuar a largo plazo por una serie de razones, incluida la protección ósea (particularmente las mujeres con mayor riesgo de osteoporosis –las mujeres delgadas y las que tienen antecedentes familiares de osteoporosis–) y los beneficios percibidos de la calidad de vida.^{3,5}

Debido a que la Sociedad Estadounidense de Geriátrica incluyó la TH sistémica en una lista de medicamentos que deben usarse con precaución, los proveedores que prescriben TH para mujeres mayores de 65 años pueden haber recibido notificaciones que niegan el reembolso por estas terapias. En respuesta, tanto el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos como la Sociedad Norteamericana de Menopausia han recomendado que la edad de uso no sea el único criterio para suspender la TH.^{9,10}

Si la TH se prolonga a largo plazo, además de utilizar la menor dosis necesaria para el tratamiento de los síntomas o para alcanzar los objetivos del tratamiento, una preparación transdérmica puede tener ventajas de seguridad sobre la oral.¹¹ Los datos observacionales sugieren que, a diferencia de los estrógenos orales, el tromboembolismo no aumenta con la administración transdérmica, y el riesgo de accidente cerebrovascular no parece ser elevado con el estradiol transdérmico en dosis de 0,05 mg al día o menos^{5,6}. Por lo tanto, las preparaciones transdérmicas de estrógenos pueden preferirse a las orales, especialmente en mujeres obesas y que tienen un mayor riesgo inicial de tromboembolismo venoso y posiblemente en aquellas que usan TH a largo plazo.

Si una mujer suspende exitosamente la TH, se sugiere monitorear para los síntomas genitourinarios que sugieran el síndrome de la menopausia (sequedad e irritación vaginal, dispareunia, frecuencia y urgencia urinaria e infecciones del tracto urinario), con tratamiento con dosis bajas de estrógenos vaginales, según corresponda.

La TE vaginal a dosis bajas no está asociada con efectos adversos a largo plazo, aunque no existen datos de seguridad de los ensayos clínicos más allá de un año.^{4,5} Cualquier mujer con útero que experimente sangrado vaginal en TE vaginal sistémica o en dosis bajas requiere evaluación endometrial. El monitoreo de la densidad mineral ósea después de la interrupción de la TH también puede estar indicado, particularmente en mujeres con mayor riesgo de osteoporosis.

En el caso de esta mujer en particular, ella es saludable e indica una fuerte preferencia para permanecer en TH. Además, ha tenido una histerectomía y está usando estrógeno sin un progestágeno, que se asocia con un perfil de seguridad más favorable.

Después de una revisión de los riesgos y beneficios de la TH en su situación particular, recomendaría que la transición consistiera en una preparación de estrógenos transdérmicos en la dosis más baja necesaria para el alivio de los síntomas, con el objetivo de reducir lentamente la dosis según lo tolerado, hasta que esté la TH en niveles de dosis baja o ultrabaja. También sugeriría una revisión anual de sus necesidades presentes de TH en el contexto de su estado de salud actual y con respecto a cualquier nueva información disponible sobre el balance de riesgo a beneficio de TH que podría afectar la toma de decisiones en su caso.

Referencias

1. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9): 924-932.
2. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation.

- Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-539.
3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-1368.
 4. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166(9): 1027-1032.
 5. Faubion SS, Kaunitz AM. Stopping systemic menopausal hormone therapy: why, when and how. *Maturitas.* 2016;89:3-4.
 6. Kaunitz AM, Manson JE. Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):859-876.
 7. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C, Glazer C, et al. Use and perceived efficacy of complementary and alternative medicines after discontinuation of hormone therapy: a nested United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening cohort study. *Menopause.* 2015;22(4):384-390.
 8. Newton KM, Reed SD, Nekhlyudov L, et al. Factors associated with successful discontinuation of hormone therapy. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(5): 382-388.
 9. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1): 202-216.
 10. Gass ML, Maki PM, Shifren JL, et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause.* 2015;22(7):685-686.
 11. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4012-4020.

Stephanie S Faubion, MD,
FACP, NCMP, IF
Director, Executive
and International Medicine
Director, Office of Women's
Health
Division of General Internal
Medicine
Mayo Clinic

Conflicto de intereses

La Dra. Faubion reporta ser consultor de Mithra.