Terapia hormonal de la menopausia en el año 2021

FABIO SÁNCHEZ ESCOBAR, CAMILO RUEDA BELTZ, DAVID VÁSQUEZ AWAD, BERNARDO MORENO, GERMÁN BARÓN CASTAÑEDA, GUSTAVO GÓMEZ TABARES

Antecedentes

El pasado 23 de enero de 2021, la Asociación Colombiana de Menopausia realizó el simposio «Terapia hormonal de la menopausia». Para este evento se contó con la participación de respetados profesores de nuestra especialidad, cada uno de ellos con un reconocimiento a nivel nacional e internacional; a cada cual se le asignó un tema para ser revisado y presentado de acuerdo con lo que dice la evidencia actual. Este simposio puede ser consultado en nuestro canal de Youtube, mediante el link: https://asomenopausia.com/index.php/noticias/667-sabado-23-de-enero-2021.

El 30 de noviembre de 2020, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) publica el informe de seguridad nro. 215-2020[1], cuyo asunto es «Riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres postmenopáusicas en manejo con terapia de reemplazo hormonal (TRH)». De hecho, apoyado en la decisión tomada por la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido[2], el 30 de agosto de 2019, al emitir un comunicado para profesionales de la salud, pacientes y cuidadores alertando acerca del riesgo de desarrollar cáncer de seno con el uso prolongado de las terapias de reemplazo hormonal (TRH) en todas sus presentaciones, exceptuando la presentación para vía vaginal en mujeres posmenopáusicas, el INVIMA concluye: «Se evidencia que el riesgo de aparición de cáncer de seno en mujeres con menopausia en manejo con reemplazo de terapia hormonal que ha sido documentado en diversos estudios, aumenta con el uso prolongado de la terapia por más de un año y no en mujeres con suspensión de esta terapia antes de cumplir un año de tratamiento». No obstante, el ente regulatorio colombiano no es claro en cuanto a qué soporte tiene para afirmar que hay incremento del riesgo en tan corto tiempo.

Es importante aclarar que el pronunciamiento de la MHRA del Reino Unido del 30 de agosto de 2019 surge como respuesta al estudio «Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: Meta-análisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial», del Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama, publicado en la revista médica «The Lancet» el 29 de agosto de 2019[3].

El 30 de agosto de 2019 la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS, por sus siglas en inglés) se pronunció al respecto[4] y su recomendación fue esta: *«La Sociedad Internacional de Menopausia aboga por la evaluación integral de las mujeres, incluida la atención a la modificación de los factores de riesgo de enfermedades crónicas como el sobrepeso o la obesidad, cuya importancia se ha destacado en este artículo de Lancet. Los beneficios y riesgos de la THM difieren según el momento de la menopausia, de modo que la individualización de la terapia es esencial. Como las prácticas de prescripción han cambiado significativamente en la última década, se necesita más investigación para determinar el impacto de los regímenes actualmente recomendados».*

En ese momento se generan comunicados de diferentes sociedades científicas como el Royal College of Obstetrician & Gynaecologists[5], la North American Menopause Society[6], la Asociación Colombiana de Menopausia[7], la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM): Terapia hormonal de la menopausia y riesgo relativo de cáncer de mama, una polémica reactualizada[8] y la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG)[9], entre otras.

El 17 de septiembre de 2020, aparece publicado, en *The British Medical Journal*, «Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the Q research and CPRD databases»[10], del grupo de la doctora Vinogradova, que concluye: «Este estudio ha producido nuevas estimaciones generalizables de los mayores riesgos de cáncer de mama asociados con el uso de diferentes preparaciones de reemplazo hormonal en el Reino Unido. El nivel de riesgo varió entre los tipos de THS, con mayor riesgo para los tratamientos combinados y uso prolongado».

Todo esto ha llevado a generar inquietud e incertidumbre entre los profesionales que acompañan a las mujeres en esta etapa de sus vidas y aún más en ellas. Por todo lo anterior, la Asociación Colombiana de Menopausia decide efectuar este simposio para que a la luz de la evidencia se demuestre la importancia de la Terapia Hormonal de la Menopausia en la salud de la mujer mayor, se analicen a profundidad sus beneficios en todos los sistemas a corto y largo plazo, sus riesgos, la ventana de oportunidad, el tiempo de su uso, los diferentes tipos de terapia, y dejar esta información plasmada en un documento oficial, el cual será publicado en la *Revista Colombiana de Menopausia*, enviado a las Sociedades Científicas, a las Universidades con programas de Medicina y posgrados de Ginecología y Obstetricia, al Ministerio de Salud, al INVIMA, a la Academia Nacional de Medicina, a los miembros de nuestra Asociación y a la industria farmacéutica para su conocimiento y divulgación.

Los temas desarrollados fueron:

- Papel de los estrógenos en las diferentes etapas de la vida de la mujer. *Dr. Fabio Sánchez Escobar.*
- Justificación del inicio de la terapia hormonal de la menopausia (THM). *Dr. Camilo Rueda Beltz.*
- Terapia hormonal de la menopausia, efecto protector en el corazón. *Dr. David Vásquez Awad.*
- Cáncer de mama y THM: un mito desvirtuado. *Dr. Bernardo Moreno Escallón.*
- Tipos de terapia hormonal de la menopausia. ¿Todas son iguales? *Dr. Germán Barón Castañeda.*
- Beneficios para la salud de la mujer a largo plazo con la THM. *Dr. Gustavo Gómez Tabares.*

Al finalizar las tres primeras conferencias y al término del evento se realizó una sesión de preguntas. Dichas sesiones se anexan al final del documento, para ilustración y resolución de las dudas que pudieran quedar después de la lectura del documento.

Papel de los estrógenos en las diferentes etapas de la vida de la mujer.

Dr. Fabio Sánchez Escobar

El estradiol (E2) es la hormona femenina por excelencia, y la testosterona su fiel compañera. Se produce la testosterona en las células de la teca y se transforma a estradiol en las células de la granulosa, por acción de las aromatasas producidas por la FSH.

Durante el embarazo, el estradiol es producido por los primeros folículos primordiales alrededor de la sexta semana de la vida fetal; y a las 15 semanas, ya se encuentran conexiones vasculares entre el eje hipotálamo-hipófisis (H-H).

El eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG) es activo en el feto desde la mitad de la gestación hasta 3 a 6 meses después del parto; se ha denominado como periodo de la primera mini-pubertad en el feto. Los estrógenos de la placenta se elevan al final en la circulación materna y fetal, por lo que el eje H-H fetal es silenciado hacia al final de la gestación[11].

Durante el nacimiento: Las gonadotropinas del recién nacido son bajas en ambos sexos, debido a la acción de freno del estradiol placentario, hormona que está elevada tanto en el feto como en la madre. El eje H-H de la recién nacida se reactiva a la semana, con un pico entre el primer y el tercer mes; en esta forma, induce maduración de folículos ováricos con discreto aumento de los niveles de estradiol (se denomina la segunda mini-pubertad). Durante los primeros 6 meses, el estradiol fluctúa y permanece elevado durante más tiempo como reflejo de la maduración cíclica de los folículos ováricos[11].

En la infancia: Las gonadotropinas, sobre todo la FSH, permanecen elevadas desde el

Asociación Colombiana de Menopausia

Simposio Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

Sábado 23 de enero de 2021



08:00 – 08:15	**Inauguración.**
08:15 – 08:45	**Papel de los estrógenos en las diferentes etapas de la vida de la mujer.** Dr .Fabio Sánchez Escobar.
08:45 - 09:05	**Justificación del inicio de la THM.** Dr. Camilo Rueda Beltz.
09:05 – 09:25	**THM, efecto protector en el corazón.** Dr. David Vásquez Awad.
09:25 - 09:40	**Sesión de preguntas.**
09:40 – 10:00	**Receso**
10:00 - 10:20	**Cáncer de mama y THM: un mito desvirtuado.** Dr. Bernardo Moreno Escallón.
10:20 – 10:40	**Tipos de THM ¿Todas son iguales?** Dr. Germán Barón Castañeda.
10:40 - 11:00	**Beneficios para la salud de la mujer a largo plazo con la THM.** Dr. Gustavo Gómez Tabares.
11:00 - 11:20	**Sesión de preguntas.**
11:20 – 11:40	**Conclusiones.**

Ingreso:
https://asomenopausia.com/index.php/noticias/667-sabado-23-de-enero-2021

Programa del Simposio

primer año; los niveles de estradiol se disminuyen a un estado basal durante los años de la niñez; desde el segundo año, hasta el comienzo de la pubertad, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (H-H-O) es silenciado por mecanismos aún desconocidos[11].

En la pubertad: Ocurre la reactivación del eje H-H-O y el aumento del estradiol, el cual se inicia alrededor de los 8,5 a 13 años, con un promedio aproximado de unos 5 a 6 años. Las primeras manifestaciones entre los 9 y los 11 años son estas: aceleración del crecimiento, que suele ocurrir entre 6 y 12 meses antes de la menarca; luego de esta se continúa con un periodo muy corto y lento, de crecimiento, de 3 a 4 cm, por un periodo de un año, cuando ocurre la fusión de los núcleos de crecimiento; luego la telarquia y el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. La mayoría de los ciclos son anovulatorios. La menarquia no significa maduración del eje H-H-O. La completa maduración del eje H-H-O se obtiene cuando se logra el pico de la LH por acción de la retroalimentación positiva del pico del estradiol en la mitad del ciclo, desencadenando la ovulación. Las menstruaciones ovulatorias, alrededor del 80%, suelen aparecer en la pubertad tardía, y un 20% de los ciclos son anovulatorios hasta los 5 años después de la menarquia.

En la vida reproductiva: El ciclo menstrual se puede dividir en cuatro fases: folicular, periovulatoria, lútea y premenstrual, cada una de ellas con características específicas[12,13]:

- **Folicular**: En este proceso participan dos tipos de células: las de la teca y las granulosas. Las células de la teca, por acción de la LH, secretan los andrógenos: testosterona y androstenediona; estos atraviesan la membrana basal y llegan a las células granulosas, donde por acción de las aromatasas sintetizadas por la FSH se transforman en estradiol y estrona respectivamente.
- **Peri-ovulatoria**: El pico de estradiol desencadena un efecto de retroalimentación negativa sobre la síntesis de FSH, lo que frena el estímulo en los folículos preantrales en el ovario; a la vez el estradiol al superar el umbral mínimo de secreción por encima de unos 3 días dispara el pico de LH, y se desencadena la ovulación en unas 10 a 12 horas; luego caen los niveles basales de estradiol, lo cual se asocia a pintas intermenstruales.
- **Lútea:** Una vez ocurre la ovulación, se inicia la formación del cuerpo lúteo, donde se secretan grandes cantidades de progesterona (P) y estrógenos. Al no ocurrir un embarazo, se inicia su involución desde el día más 8 hasta el día 26 del ciclo.
- **Premenstrual:** Luego de la involución del cuerpo lúteo, y la reducción de estrógenos y progesterona, se desencadena la menstruación como consecuencia del desprendimiento en bloque del endometrio. Con la baja de E2 y P, desaparece el *feedback* negativo de la FSH y se inicia el reclutamiento de pequeñas cantidades de folículos, nueva cohorte previa regulación de la hormona antimulleriana y niveles constantes de estradiol.

Transición menopáusica: Desde el nacimiento, ocurre un proceso acelerado de apoptosis de los folículos hasta llegar al máximo de seguridad para la fertilidad, alrededor de los 37,5 años (aproximadamente 25.000 folículos), 13 años antes de la menopausia; al mismo tiempo ocurre disminución de la hormona antimulleriana (HAM) y de la inhibina B sérica (INH-B), y aumento insensible de los niveles de FSH en la fase folicular temprana (FFT), hasta lograr el agotamiento de los folículos ováricos en la menopausia que se asocia con disminución del recuento de folículos antrales a la ecografía. En la premenopausia el estradiol (E2) permanece relativamente estable, aproximadamente por 7 años y hasta 2 años antes del final del período menstrual[14].

En esta transición se aprecia disminución del control de la hormona antimulleriana (HAM) en la maduración de los folículos e hiperestimulación de la FSH que desencadena olas de reclutamiento y crecimiento de folículos en forma irregular y asincrónica; también excreción aumentada y errática de estradiol. En ocasiones la fase lútea del ciclo anterior coincide con el ciclo preovulatorio del siguiente, o cuerpo lúteo fuera de fase (LOOP), con ovulación temprana, menor excreción de progesterona y agotamiento folicular del ovario[15,16].

El proceso de envejecimiento ovárico se puede resumir en varias etapas: primero la disminución de la hormona antimulleriana, después se desencadena maduración folicular errática de los folículos, cae luego la inhibina B y la inhibina A, y por último ocurre la elevación progresiva de la FSH, asociada a disminución de la producción de estradiol. Finalmente, la FSH se eleva definitivamente ante la incapacidad de respuesta del ovario, el estradiol cae a niveles tan bajos como menos de 30 pg/ml, y la testosterona pasa a niveles tan variados como 3,48 ng/ml[17,18].

El proceso que ocurre durante el envejecimiento hormonal se ha estratificado en varias etapas (STRAW)[19]:

1. **Reproductiva:** temprana, media y tardía.
2. **Transición menopaúsica:** inicial y avanzada.
3. **Menopausia:** temprana y tardía con sus cambios hormonales y sus manifestaciones clínicas.

Con la menopausia y el descenso del estradiol ocurren las manifestaciones típicas, en donde la manifestación orgánica más precoz es la pérdida de masa ósea como consecuencia de la mayor resorción alrededor de 2 a 3% por año y en las perdedoras rápidas de 2 a 5% por año, proceso que ocurre durante los 3 a 5 primeros años. Es la llamada «ventana de oportunidad», en donde la THM desempeña un gran papel protector óseo, además de otros componentes de la fisiología de la mujer: endotelial, cardiovascular, SNC, etc. En años posteriores la pérdida ósea se calcula en un 0,5 a 1%, pérdida que se ha valorado por los N-telopéptidos en suero o en orina[20-22].

En la senectud: Los niveles de estradiol se han agotado (niveles tan bajos como menos de 10 pg/ml) concomitantemente con la disminución de su proveedor natural, los andrógenos. Es en este momento cuando ocurre un mayor número de fracturas, pues desaparece, tanto en mujeres como en hombres, el estrógeno, la hormona protectora, que es el esteroide sexual dominante que regula el metabolismo óseo.

En un estudio en mujeres mexicanas con un promedio de 65,7 años de edad se evaluó la relación existente entre envejecimiento, sedentarismo y densidad ósea con relación a fracturas y se observó cómo las pacientes fracturadas tenían niveles de estradiol más bajos (8,14 ± 17,0 pg/ml) que las no fracturadas (13,88 ± 28,61 pg/ml) [23].

En conclusión

El papel protector que ejerce el estradiol en la mujer, desaparece con su caída en la menopausia. Es nuestra responsabilidad protegerla al menos durante una década, correspondiente a la tercera parte de su vida útil.

Los efectos de los estrógenos en la mujer son muy importantes:

- Participan en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en la pubertad: aparición de la telarquia y maduración de vagina, útero, endometrio y trompas de Falopio; además, intervienen en la regulación del ciclo reproductor, desencadenando la ovulación.
- Participan activamente en el metabolismo de las grasas, induciendo la producción de HDL (colesterol-HDL) y otorgando una protección natural de las enfermedades cardiovasculares, al prevenir la formación de placas de ateroma en las paredes arteriales, hasta la llegada de la menopausia, cuando se inicia la alteración del endotelio vascular.
- Actúan en el metabolismo óseo impidiendo la pérdida de calcio y manteniendo la mineralización de los huesos, de manera que previenen la fragilidad de estos y evitan que se vuelvan porosos. La disminución de estrógenos se manifiesta en pérdida de la masa ósea, osteoporosis y aumento de las fracturas por fragilidad.
- Favorecen el flujo sanguíneo y el aporte de glucosa a nivel cerebral, y el crecimiento de las neuronas y la secreción de ciertos neurotransmisores. De ahí que los bajos niveles de estrógenos a nivel cerebral se traduzcan en trastornos de la memoria, el humor, el sueño y la calidad de vida de la mujer mayor y se conviertan en un riesgo para la enfermedad de Alzheimer.
- Contribuyen a mantener la calidad del sistema genitourinario, pues evitan las

infecciones y protegen su vida sexual; además evitan la aparición del síndrome genitourinario en las mujeres mayores.

- Desempeñan un papel importante en la formación del colágeno y el mantenimiento de la calidad de la piel, las uñas y el cabello.
- Estimulan la pigmentación de la piel en zonas como areolas, pezones y vulva.

Justificación para el uso de la terapia hormonal de la menopausia

Dr. Camilo Rueda Beltz

Por más que la menopausia sea un acontecimiento fisiológico normal, hay que ver que durante esta etapa de la vida los niveles de los andrógenos (ovarios y suprarrenales), los precursores de los estrógenos y los estrógenos presentan una disminución significativa, lo cual genera no solo un cambio a corto plazo con síntomas que afectan la calidad de vida, a nivel somático, vasomotor, genitourinario y anímico, sino que también esa insuficiencia ovárica se vuelve una transformación endocrinológica abrupta, que genera cambios metabólicos, cardiovasculares, cognitivos, y osteomusculares que a lo largo del tiempo van a generar morbimortalidad. Pero frente a esta sintomatología se proponen los beneficios de la terapia hormonal de la menopausia (THM).

Indicaciones[24]

1. Síntomas vasomotores (síntomas climatéricos).
2. Manejo del síndrome genitourinario de la menopausia o prevención de la atrofia vulvo-vaginal.
3. Prevención de la osteoporosis y tratamiento inicial de esta en la menopausia.
4. Insuficiencia ovárica prematura (IOP), para evitar la morbimortalidad a largo plazo que tienen las pacientes con menopausia precoz (antes de los 40 años) que no reciben THM.

Beneficios

Es importante conocer que existen beneficios extra con la THM:

- **Enfermedad cardiovascular:**

  Según la Biblioteca de Cochrane, después de analizar todos los estudios clínicos, la THM disminuye la mortalidad global y la mortalidad por enfermedad cardiovascular cuando se inicia dentro de los primeros 10 años de la menopausia[25].

- **Osteoporosis:**

  En la Guía de práctica clínica para el manejo de la Osteoporosis de la Asociación Americana de Endocrinología, la THM se encuentra contemplada como de primera línea en las pacientes con osteoporosis que se encuentren dentro de los primeros 10 años de la menopausia, tengan o no síntomas climatéricos, y como segunda línea en pacientes que no toleren las terapias convencionales, no presenten efectos positivos, o tengan contraindicaciones y sean mayores de 60 años[26].

- **Enfermedad de Alzheimer (trastornos cognitivos):**

  Los estrógenos estimulan el flujo sanguíneo cerebral y la captación de glucosa, las ramificaciones y la interconexión dendrítica; protegen contra el estrés oxidativo, mejorando la plasticidad neuronal a través de los receptores de estradiol[27,28].

  Así, las mujeres que inician la THM en la transición a la menopausia (45 años) y la mantienen por más de 15 años, disminuyen significativamente el riesgo de demencia cognitiva cuando se comparan con los hombres[29].

- **Trastornos afectivos:**

  El paso de la premenopausia a la posmenopausia incrementa en un 20 a 30 % los trastornos de ansiedad y depresión[30].

Utilizando la THM en los primeros años de la menopausia, va a mejorar la función cognitiva y la memoria verbal, y disminuyen los trastornos de ansiedad y el riesgo de depresión[30-34].

Factores de riesgo para THM:

Los factores de riesgo no dependen tanto de la terapia, sino de la paciente[35]:

- **Edad**: Las mujeres mayores de 60 años o con más de 10 años de menopausia tienen mayor riesgo con el uso de la THM, no por la terapia *per se*, sino por las condiciones propias de la paciente.
- **Inicio de la THM:** Las mujeres que inician la THM con más de 10 años de menopausia, pasando la ventana de oportunidad, tienen más riesgo al usar la THM.
- **Riesgo de trombosis venosa profunda**: Se debe estar atento a las pacientes que puedan ser protrombóticas como las poliglobúlicas, las obesas, las fumadoras, las que presenten várices, las que tengan antecedente de pérdidas recurrentes del embarazo (en las que habría que estudiar trombofilias) y las que hayan tenido complicaciones trombóticas durante la vida reproductiva, etc.
- **Enfermedad coronaria:** En las pacientes en las que se sospeche enfermedad coronaria (diabéticas, con herencia familiar y con enfermedad autoinmune) hay que realizar una evaluación minuciosa y, de acuerdo con los resultados obtenidos, se tendrá un factor de riesgo o, más bien, una contraindicación.
- **Cáncer de mama:** En aquellas pacientes con herencia de primera línea de cáncer de mama, este se constituye un factor de riesgo, mas no en una contraindicación, y en ellas habría que seleccionar muy bien el tipo de terapia.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el inicio de la THM son[24,36,37] las siguientes:

- Cáncer de mama en la paciente.
- Tromboembolismo venoso o trombofilia documentada en la paciente.
- Sangrado vaginal inexplicado que puede ser transitorio, ya que hay que estudiarlo y descartar una hiperplasia o cáncer endometrial. Descartadas estas alteraciones, se podría habilitar para dar THM.
- Enfermedad coronaria.
- Enfermedad hepática activa.

Terapia hormonal de la menopausia, efecto protector en el corazón

Dr. David Alfonso Vásquez Awad.

La terapia hormonal reduce el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en un 28% y el riesgo de mortalidad en un 38%[38].

El inicio de la terapia hormonal dentro de los primeros 10 años de la menopausia se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad total en un 30% y del riesgo de mortalidad cardiovascular en un 48%[25].

Es fuerte la evidencia que muestra que la tasa de mortalidad y la incidencia de enfermedad de las arterias coronarias se reducen si se inicia la terapia hormonal cerca de la menopausia o antes de los 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia. La terapia de combinación de progestina también muestra una tendencia similar. En consecuencia, la terapia hormonal no aumenta el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en mujeres menopáusicas jóvenes y sanas, pero no es eficaz en caso de que ya tengan la enfermedad[33].

La terapia hormonal oral a dosis bajas y la terapia transdérmica a dosis bajas tienen menos efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular[39].

El riesgo de tromboembolismo venoso depende del tipo de estrógeno, de progestágeno, de manera que es menor con el uso de estradiol y de progesterona micronizada[24,25], las cuales resultan ser más seguras.

Cáncer de mama y THM: un mito desvirtuado

Dr. Bernardo Moreno Escallón.

Interrogo en el título el *desvirtuado*, ya que es un tema que siempre va a estar presente, que lo vamos a seguir lidiando con las pacientes, los colegas y los medios de comunicación, ya que hay estudios que quieren demostrar la relación de causalidad.

Nos hemos preguntado por mucho tiempo si la terapia hormonal de la menopausia causa o produce cáncer de seno. Es importante diferenciar entre causalidad y asociación. Asociación

es la relación estadística que existe entre dos o más factores, donde la ocurrencia de un factor aumenta o disminuye a medida que varía el otro. Por ejemplo, la relación existente entre hipertensión arterial y la edad. Así, la presencia de asociación no implica necesariamente causalidad.

Existen varios tipos de relación o asociación causa-efecto:

- Necesaria y no suficiente: cada factor es necesario, pero no es suficiente para producir la enfermedad; por ejemplo, el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix, el bacilo de Koch y la tuberculosis.
- No necesaria y no suficiente: ningún factor por sí solo es necesario, ni suficiente; es el caso de las enfermedades crónicas como la diabetes y la hipertensión.

En cuanto al cáncer de mama, podemos observar que hay mujeres con cáncer de mama sin haber recibido THM. Entonces no es necesario que recibieran la THM para adquirir la enfermedad; y a unas de las que reciben THM les da cáncer de mama y a otras no.

Los factores causales de enfermedades en términos generales son muchos; podríamos nombrar algunos como los biológicos, los psicológicos, los económicos, los políticos, el medio ambiente, el ámbito laboral, el ambiente físico e incluso los servicios de salud.

Sabemos que existe un riesgo absoluto y uno relativo para que se den las enfermedades. Conocemos que el riesgo absoluto de cáncer de mama en la población de mujeres en general, observadas por 10 años a partir de los 50 años, es de 2,8 por 100 mujeres, y dentro de los resultados del WHI[40], indican que el riesgo relativo de cáncer de mama después de 5 años de THM es de 1,26; este 26% del riesgo absoluto de la población general es 0,7, que sumado a este riesgo daría como resultado un riesgo absoluto de 3,5 por 100 mujeres para la THM, siendo este riesgo menor a una persona de más en la línea de base de la población estudiada. En esta forma, existe una leve, pero poco robusta, asociación, la cual no debería generar mayor preocupación. Mientras que en el brazo de solo estrógenos en el mismo WHI[41], con un seguimiento a 7 años, el riesgo relativo fue de 0,77, con un efecto protector, al cual no se le hizo mayor difusión.

Ahora bien, el TVDT (*Tumor Volumen Doubling Time*)[42] se define como el tiempo requerido para que el volumen de un tumor o un grupo celular se duplique una vez; en general se acepta que se requiere de 30 a 35 duplicaciones de la población celular tumoral para alcanzar un tamaño tumoral de 5 a 10 mm de diámetro. Esto corresponde a 10^9 células, mientras que una simple célula tumoral tiene un volumen aproximado de 10^{-6} mm^3. Y 5 mm es más o menos la lesión más pequeña que se puede diagnosticar en la clínica[43]. Así, asumiendo un TVDT de solo 100 días, una simple célula tumoral requiere aproximadamente de 1750 a 3500 días de crecimiento para alcanzar el tamaño de una masa que sea detectable clínicamente en una mamografía[44]. Esto significa que desde la iniciación del tumor en una simple célula hasta alcanzar el diagnóstico de cáncer han pasado, en promedio, de 5 a 10 años.

Tanto el estudio WHI (*Women's Health Initiative*)[40] como el estudio MWS (*Million Women Study*)[45] informan que el aumento de los casos de cáncer de seno comienza inmediatamente después del inicio de la THM. Si la THM realmente instigara los cánceres de seno de novo, se esperaría que el aumento de la incidencia ocurriera mucho más tarde. Lo que quiere decir que una paciente que inicia terapia hormonal, cuando lo hace, podría tener un cáncer de mama indetectable[46]. Por lo tanto, el período de 5 años mencionado en ambos estudios[40,45] podría ser demasiado corto para permitir la detección de tumores primariamente inducidos por la THM.

En algunos estudios, a pacientes diagnosticadas con cáncer metastásico de mama se les suministraba dosis alta de estrógenos, porque estos en vez de ser promotores se vuelven más bien reguladores de la apoptosis y así regulan el cáncer de mama[47,48].

En el año 2019, el estudio publicado por el Reino Unido, del Grupo colaborativo sobre factores hormonales en el cáncer de mama[3], lo que hizo fue tomar todos los estudios anteriores y realizar un análisis de estos. Es un diseño analítico de Casos y Controles, anidado en una Cohorte de pacientes con cáncer invasivo de seno, que no está exento de los riesgos de este

tipo diseño, como son los sesgos de información, de recuerdo, de medición, y de selección de los controles, y por eso es un estudio con menor fortaleza epidemiológica que los experimentos clínicos, así se haya presentado como un meta-análisis. Aunque, indudablemente, sus cifras deben ser tenidas en cuenta a la hora de entender y transmitir sus resultados.

Si observamos, hay otros factores que tienen más riesgo para cáncer de mama, como la edad (mayor a 50 años), y la presencia de BRCA1 y 2, entre otros.

Con todo esto podemos concluir lo siguiente:

1. La asociación entre terapia hormonal de la menopausia y el cáncer invasivo de mama existe, pero no es una relación de causalidad.
2. La asociación es débil y poco robusta a través de los estudios.
3. Esa asociación es solo un punto a tener en cuenta para la toma de decisiones en la terapia hormonal de la menopausia.
4. La terapia hormonal de la menopausia es el manejo del climaterio. Los beneficios superan ampliamente los bajos riesgos de la terapia y por eso es el tratamiento de primera línea en los casos indicados.

Finalmente, lo que queremos con nuestras pacientes es hacer un buen manejo y prevención durante esta etapa de la vida, y la terapia hormonal de la menopausia es una buena herramienta para lograr una excelente calidad de vida en la mujer.

Tipos de terapia hormonal de la menopausia. ¿Son todas iguales?

Dr. Germán Barón Castañeda.

Aspectos históricos

Hace más de un siglo se comenzó a hablar de terapia hormonal (TH) con los estudios del Dr. Brown-Sequars, quien trabajó con extractos de testículo y de ovario, este último para manejo de la amenorrea y la dismenorrea. Y hace cerca de un siglo, en 1923, los doctores Allen y Doisy publicaron en JAMA que en el ovario están presentes los esteroides, el estradiol y la progesterona; entonces se inició la síntesis de los mismos, hasta que en la década de los 40 fueron aprobados por las agencias reguladoras de Canadá y Estados Unidos para el alivio de los síntomas asociados a la menopausia[49]. Todo venía muy bien, y se empezó a masificar su uso, hasta que en el 2002 aparece el estudio WHI *(Women's Health Initiative)*[40], donde se documentan no solo los beneficios, sino los riesgos, y se empieza a hablar de un efecto de clase; es decir, si todos los estrógenos y los progestágenos son iguales. Y el reciente comunicado de finales del 2020, por parte del INVIMA, lo que trata de hacer es lo mismo: hace ver a la comunidad científica y al público en general que todas estas sustancias son iguales, y que en todas debemos esperar los mismos beneficios y riesgos; pero eso es un tabú del que debemos salir.

Fundamento de la THM hoy

El uso o no de una terapia es una decisión individual, que pretende mejorar la calidad de vida, al tratar la sintomatología relacionada con la menopausia, considerando las prioridades para cada paciente y los riesgos individuales.

No existe un límite para la duración de la terapia; ello debe ser evaluado en cada consulta, considerando la dosis más efectiva, la mejor vía de administración y la mejor combinación para cada paciente.

Tipos de THM

En las pacientes sin útero utilizamos solo estrógenos y en las que lo tienen se requiere asociar un progestágeno para la protección endometrial.

A nivel mundial se cuenta con una gran variedad de estrógenos disponibles: orales, como el estradiol micronizado, el valerato de estradiol y los estrógenos conjugados; transdérmicos o percutáneos en forma de parches; geles o incluso el anillo vaginal; implantes subcutáneos, y terapia local con estrógenos conjugados, estriol y promestrieno. Estos últimos no son tema de hoy, y en relación con los otros, se sabe que algunos no se encuentran disponibles en el país.

En relación con la dosis es importante tener claras las diferencias entre baja, estándar y alta, las cuales podemos apreciar en el siguiente cuadro:

Principio/dosis	Baja	Estándar	Alta
EEC	0.3 mg	0.625 mg	1.25 mg
Estradiol oral	1 mg	2 mg	
Estradiol transdérmico	25 ug	50 ug	

Diferencias entre las dosis de tipos de estrógenos.

Respecto de los progestágenos, todos tienen un efecto antiestrogénico en el endometrio, lo cual los define como progestágenos, pero con diferente acción biológica según su interacción con otros receptores, donde tendrán un efecto o no, logrando de esa manera resultados estrogénicos, antiestrogénicos, androgénicos o antiandrogénicos, glucocorticoides o mineralocorticoides, pudiendo ser estimuladores o inhibidores. Algunos de los progestágenos se han utilizado en terapia hormonal para la menopausia; por ejemplo, el acetato de medroxiprogesterona, con efecto androgénico, pero que también estimula el receptor de glucocorticoides, lo que le confiere algunas de las propiedades que tiene; pero otros, como el dienogest y la drospirenona, tienen lo contrario: un efecto antiandrogénico. De las interacciones de estos progestágenos con los receptores, se tendrá efecto en el sistema cardiovascular, en hueso y mama, por lo que en su selección se puede jugar un papel desde el punto de vista clínico[50].

Contamos también con la tibolona, que es un STEAR con metabolitos que permiten efectos estrogénicos, androgénicos y progestacionales; igualmente se cuenta con SERMS como el basedoxifeno, que se combina con estrógenos conjugados que aún no tenemos en el país.

THM y síntomas vasomotores

Una de las indicaciones más importantes es el alivio de los síntomas vasomotores. Existen múltiples estudios que son clásicos; como el estudio HOPE, que demuestra que la dosis estándar o la dosis baja con estrógenos solos o combinados dan un alivio significativo a los síntomas vasomotores[51]; y como lo resumió Ettinger, la dosis estándar logra una disminución de la sintomatología en un 85 a 90% de las pacientes, mientras que en dosis bajas el alivio es en 80 a 85% de las pacientes, en comparación con el efecto placebo que es de un 40 a 45%[52].

El alivio de los síntomas se logra rápidamente desde el primer ciclo y es muy similar al combinar el estrógeno con cualquier tipo de progestágeno[53]. En esta forma se logra mejoría no solo de los sofocos, sino de otros síntomas como los trastornos del sueño; y las alteraciones de la esfera psicoafectiva[53].

Efecto de la THM sobre la osteoporosis

El tema de la osteoporosis también se correlaciona con la deficiencia de estrógenos y el incremento del riesgo de fracturas a medida que pasa el tiempo desde la menopausia[40,54], pero uno de los aspectos interesantes del WHI fue la demostración de la disminución del riesgo de fracturas tanto de cadera y/o vertebrales en las usuarias de la THM en un 40%, y aplica tanto para estrógenos solos como combinados con medroxiprogesterona[40, 54].

También hay estudios con otras terapias como el LIFT, desarrollado con tibolona en mujeres mayores, que también disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales[55].

Se ha demostrado que el estradiol con otros progestágenos también mejora la densidad mineral ósea (DMO), lo mismo que las combinaciones con dosis ultrabajas de estrógenos[56-59].

THM y protección cardiovascular

Conocemos el impacto de los diferentes compuestos sobre el perfil lipídico. Cuando usamos estradiol transdérmico y didrogesterona se produce una reducción tanto del colesterol total como del colesterol LDL[60] y un incremento en el colesterol HDL, lo cual fue demostrado por Godsland en un estudio con diferentes estrógenos combinados con diversas progestinas, así como

estradiol oral y transdérmico sobre el perfil lipídico, solo que los orales dan un incremento en los triglicéridos, por lo que se debe ser cautos en pacientes con hipertrigliceridemia[61].

THM y síntesis de eNOS

Se ha demostrado una reducción de la presión arterial con el uso de la drospirenona[62]. Adicionalmente, los diferentes progestágenos pueden tener efecto sobre la actividad y la expresión de la óxido nítrico sintetasa constitutiva del endotelio (eNOS); por ejemplo, la progesterona tiene un efecto similar al estrógeno sobre la eNOS, en comparación con el acetato de medroxiprogesterona, que contrarresta el beneficio de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, logrando efecto neutro, mientras otros como la drospirenona hacen lo mismo que la progesterona. La combinación de estradiol y progesterona micronizada mantiene el efecto benéfico, el cual se frena con la combinación del estradiol con acetato de medroxiprogesterona[63].

Ventana de oportunidad

Las últimas revisiones del WHI han demostrado el impacto negativo de la medroxiprogesterona (AMP) sobre el sistema cardiovascular[64]. El estudio ELITE demostró que el inicio temprano de la THM generaba una disminución del grosor de la íntima media carotídea[65], y el estudio KEEPS demostró mejor beneficio del estradiol transdérmico que el oral en el grosor de la íntima media y en la presencia de calcificaciones arteriales[64].

THM y trombosis

Se ha demostrado que no se incrementa el riesgo de infarto agudo de miocardio[25], aunque sí se da un ligero incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular[40,54], principalmente con la vía oral y más si se combina con la medroxiprogesterona o la noretisterona[66]. Sin embargo, desde hace mucho tiempo, Canónico et al. nos demostraron que si utilizamos estrógenos transdérmicos con progesterona micronizada o didrogesterona, tenemos un impacto mucho menor que si utilizamos otras progestinas[66]. Esto se ha corroborado con un metaanálisis que ha demostrado un incremento con la vía oral, y más alto si se combina con medroxiprogesterona y con norgestrel[67].

THM y cáncer de mama

Nunca se le dio importancia al brazo de estrógenos solos en el WHI, que demostró que esta terapia no incrementa el riesgo[68]; y eso no lo mencionó el INVIMA en su declaración del año 2020[1]. Igualmente, reciente y última extensión del WHI del 2020 nos muestra que del seguimiento de las pacientes con terapia de estrógenos solos, resulta que estas no tienen incremento en los casos de cáncer de mama, y que la terapia con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (EEC + AMP) tiene solo un pequeño incremento[68], con la ventaja de que al poco tiempo de haber terminado la terapia combinada se disminuye el riesgo[69]. Otra cosa muy importante es que la obesidad no se suma como factor de riesgo, y tampoco la edad y la raza, cuando se utiliza solo estrógenos[69].

Otros estudios nos muestran también que el riesgo del cáncer de mama depende del tipo de progestina que se utilice[70]; por ejemplo, al utilizar estradiol con progesterona micronizada o didrogesterona, no hay efecto importante sobre el desarrollo de cáncer de seno, diferente a progestágenos como la medroxiprogesterona[70].

El estudio colaborativo sobre factores hormonales en cáncer de seno publicado en LANCET en 2019 mostró que la duración puede tener impacto, al igual que el tipo de progestágeno, y mientras mayor sea la mujer, menor es el impacto de la terapia hormonal de suplencia; además reveló que el riesgo es menor cuando se suministra solo estrógenos, que cuando se da una terapia combinada. El riesgo es equiparable al que da la obesidad como tal[3].

Conclusiones

No se puede hablar de un efecto de clase en la THM; todos los estrógenos y los progestágenos ofrecen resultados similares en cuanto a los beneficios, como reducción de síntomas y protección de la osteoporosis. En relación con el riesgo cardiovascular y de cáncer de mama, varían, y varían mucho; y de allí depende la elección, y podríamos decir que el estradiol percutáneo es más seguro que el estradiol oral, y este más seguro que los estrógenos conjugados, y que la progesterona micronizada y la didrogesterona

son más seguras que otras progestinas, y estas más que la medroxiprogesterona, que es la menos indicada para la THM.

Beneficios para la salud de la mujer a largo plazo con la THM

Dr. Gustavo Gómez Tabares.

Dentro de los eventos claves relacionados con la THM a largo plazo, se encuentran tres patologías importantes:

- Osteoporosis: Aumenta con la edad y contribuye con la mortalidad de las pacientes cuando tienen fracturas.
- Enfermedad cardiovascular: Es la principal causa de mortalidad, no solamente en Colombia sino en el mundo.
- Cáncer de mama: Ocupa el séptimo u octavo lugar de mortalidad y es el más temido por pacientes y médicos.

¿Qué ha pasado con la osteoporosis?

- El estudio Women's HOPE demostró que los estrógenos equinos conjugados (EEC), tanto solos como combinados con el acetato de medroxiprogesterona a diferentes dosis, disminuyen los síntomas vasomotores y la severidad de los fogajes, y son la principal medicación prescrita al paciente cuando no existen contraindicaciones; además se demostró que aumentan la masa ósea de la columna vertebral y de la cadera total[57].
- En el Women's Health Initiative Study, se demostró que los EEC disminuyen significativamente el riesgo de fracturas de cadera, fracturas vertebrales y otras fracturas[40].
- Gallagher *et al.*, durante el 2002, cuando se descontinuó el uso de los estrógenos, investigaron qué pasaba con la densidad ósea tras no usar la THM, y mostraron que las pacientes que estaban en tratamiento con EEC, manejaban porcentaje por encima de la línea de base 5,5% masa ósea y cuando se suspendió la medicación, la masa ósea disminuyó no solo en la columna, sino también en el cuello femoral[71].
- Lindsay *et al.*, en 1976, en la publicación «Efectos de la iniciación tardía de TH sobre la pérdida ósea», ya habían descrito esa baja de la masa ósea durante la menopausia. No obstante, a los 3 años después de iniciada la menopausia, los EEC recuperan a un nivel inicial la masa ósea; sin embargo, algo diferente pasa al iniciarse la terapia a los 6 años, pues no la recuperan totalmente, aunque por lo menos la sostienen y evitan que la paciente la siga perdiendo[72].

Estudios observacionales de TE/THM y enfermedad cardiovascular

Todos los estudios realizados demostraron que cuando se daba THM había protección cardiovascular.

- En el estudio *«Riesgo para eventos coronarios mayores»* usuarias corrientes vs. nunca usuarias, *Estudio de las enfermeras de Boston*, se evidenció que al administrarse EEC, se preservaba la salud cardiovascular hasta en el 50%; esto originó los estudios prospectivos randomizados[73].
- El primer gran estudio randomizado fue el HERS I, el cual se hizo en pacientes con una edad promedio de 68 años, con enfermedad cardiovascular previa; a los 4,1 años este estudio se suspendió porque no se consideraban idóneas las medidas de seguridad, ya que inicialmente las pacientes que tomaban EEC, al año presentaban mayores eventos cardiovasculares comparadas con las que no lo tomaban; sin embargo, cuando se publicó, se evidenció que al pasar el tiempo, el riesgo cardiovascular disminuía más en las pacientes medicadas con EEC, que en las tratadas con placebo. Cuando se suspendió esta investigación, apareció HERS II, un estudio abierto en el que el 68% de las pacientes siguieron tomando estrógenos; entonces se concluyó que los EEC eran inductores de la ECV; sin embargo, posteriormente se pensó que, por el hecho de ser personas de más de 60 años, ya padecían la ECV, y no eran los EEC los que la inducían[74].

- Pero después apareció el Women's Health Initiative Study WHI-TEP, con pacientes de un promedio de 62 años sin ECV previa, el cual también fue suspendido a los 5,6 años por evidenciarse un alza estadísticamente significativa de ECV[40].
- El estudio WHI-ET, «Resultados del brazo de estrógenos solos», se realizó hasta los 7,1 años, porque no había superado el límite de seguridad; sin embargo, también fue suspendido por tener las mismas conclusiones que los estudios anteriores[54].
- Diez años posteriores a la intervención en WHI, se mostró que las pacientes que habían tomado EEC, no presentaban un riesgo cardiovascular ni mayor ni menor a las pacientes que tomaron placebo[75].

  La conclusión exacta fue que entre mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa, seguidas por 10 años, el uso de estrógenos equinos conjugados por 5 a 9 años no fue asociado con aumento ni disminución de ECV, trombosis venosa profunda, ACV, fractura, cáncer colorrectal o mortalidad total[75].
- En el año 2017, el estudio «Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-cause and cause-specific Mortality. The Women's Health Iniciative Randomized Trials (18 años)» mostró los mismos resultados, concluyéndose que los EEC no se asocian con el riesgo de mortalidad por todas las causas cardiovasculares o por cáncer durante un periodo acumulativo; el seguimiento fue de 18 años[76].

Hubo una disminución en pacientes que habían tomado estrógenos solos y un aumento en las que habían tomado EEC más medroxiprogesterona respecto al cáncer de mama. Además, se demostró la disminución de mortalidad por demencia y/o enfermedad de Alzheimer[76].

Cáncer de mama

- Durante el 2002, en el estudio «Riesgo de cáncer de mama en usuarias de THM en HERS y HERS II» no se evidenciaron aumentos significativos del cáncer de mama con EEC respecto al uso de placebo[77].
- En el estudio de un millón de mujeres (One Millon Women Study), respecto al riesgo relativo de la incidencia de cáncer de mama en relación con el tiempo de suspensión de la THM, se evidenciaron los siguientes resultados[45]:

  No usuarias: 1,00 (0,96-1,04)

  Usuarias anteriores: 1,01 (0,95-1,08)

  Usuarias actuales: 1,04 (1,00-1,72)

  Uso de menos de 5 años antes: 1,04 (0,95-1,12)

  Uso de 5 a 10 años antes: 1,01 (0,81-1,16)

  Uso de 10 o más años antes: 0,90 (0,72-1,12)

  De esto se concluye que, con el pasar del tiempo, en las usuarias que han tomado los EEC, disminuye significativamente la incidencia del cáncer de mama.
- Luego aparece un artículo de Chlewoski[69], titulado «Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality during Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials», en el cual se evidencia que el uso aleatorio de EEC solo, en comparación con placebo entre mujeres que habían tenido una histerectomía, se asoció significativamente con una menor incidencia y mortalidad por cáncer de mama.

Mientras que el uso aleatorio previo de EEC con medroxiprogesterona, en comparación con placebo entre mujeres que tenían un útero intacto, se asoció significativamente con una mayor incidencia de cáncer de mama, pero sin diferencias significativas en la mortalidad[69].

Conclusiones

- La THM, en relación con la osteoporosis, previene la pérdida de masa ósea y las fracturas.
- La THM no tiene incidencia ni a favor ni en contra en cuanto a enfermedades cardiovasculares.
- En el cáncer de mama, los estrógenos solos disminuyen significativamente la in-

cidencia de cáncer de mama y, combinados con *medroxiprogesterona,* aumentan la incidencia de cáncer de mama, pero no aumentan la mortalidad por esa causa.

SESIÓN 1 DE PREGUNTAS

La primera sesión de preguntas fue presidida por la doctora Martha Marrugo Flórez y moderada por la doctora María Fernanda Martínez Flórez.

Las principales preguntas, con sus respuestas, fueron las siguientes:

1. ¿*El T Score de menopausia es la herramienta más adecuada para la optimización de la elección en el tratamiento en las mujeres menopáusicas*?

   Respuesta: Existen muchas escalas para evaluar el impacto de la menopausia en la calidad de vida y otras que pueden evaluar de una forma más objetiva la pertinencia de la terapia con respecto a la puntuación obtenida. Pero independientemente de la escala utilizada, lo más importante es tener presente las indicaciones de la THM: síntomas vasomotores (síntomas climatéricos), manejo del síndrome genitourinario de la menopausia o la prevención de este, prevención de la osteoporosis y tratamiento inicial de esta en la menopausia, e hipoestrogenismo prematuro.

2. ¿*Cuál es la importancia de la ventana de oportunidad en la THM*?

   Respuesta: Es fundamental el concepto de ventana de oportunidad: inicio temprano de la THM; lo ideal en la transición menopáusica o hasta los primeros 10 años posteriores a la última menstruación, como un criterio de prevención primaria de salud cardiovascular y de protección neuronal y cognoscitiva.

   El inicio posterior incrementa el riesgo cardiovascular por el daño existente debido al envejecimiento del endotelio.

3. ¿*Lo síntomas psicoafectivos hacen parte del síndrome climatérico y serían una indicación para THM*?

   Respuesta: Sí, el climaterio es un síndrome y los síntomas psicoafectivos están documentados por la insuficiencia hormonal:

   - La ansiedad está relacionada con la pérdida de la alopregnenolona, derivada de la progesterona.
   - La labilidad emocional y la depresión tienen que ver con una menor recaptura de la serotonina, que depende directamente en el Sistema Nervioso Central de la función estrogénica.

4. ¿*Cuánto tiempo debe recibir una mujer la THM*?

   Respuesta: Para contestar esta pregunta es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

   - El tiempo debe utilizarse en función de la indicación de la terapia; mientras esta persista, debe tomarla; como, por ejemplo, en las pacientes con la insuficiencia ovárica prematura: deben tomarla como mínimo hasta la edad promedio de la menopausia.
   - Es importante comprometer a la paciente a que informe al médico tratante en los controles, si se está tomando o aplicando en forma adecuada la terapia y si existe alguna novedad de su salud que sea un factor de riesgo para el uso de la THM.
   - La THM es la herramienta terapéutica más importante en la menopausia; hay que generarle a la paciente la confianza en ella.
   - El tiempo no es un obstáculo para continuar la THM, si se ha empezado en la «ventana de oportunidad».
   - Coloquialmente se le puede responder a la paciente que asiste puntualmente a sus controles, mínimo una vez al año, «hasta la próxima consulta», en la cual nuevamente se revalorarán los factores de riesgo y se le solicitarán los paraclínicos que sean pertinentes.

5. ¿*Cómo sería la forma de la transición de la anticoncepción hormonal a la THM en la mujer perimenopáusica*?

   Respuesta: Es importante resaltar que se ha demostrado el alivio de los síntomas vasomotores con los anticonceptivos hormonales. Pero debe existir la transición a la THM.

   Una forma sería suspender el anticonceptivo; pasarla a un método de barrera (preservativo) por un mes; solicitar FSH, y si el FSH es mayor a 40 mUI/ml se inicia la THM.

6. ¿*Cuáles son las progestinas más seguras en THM*?

   Respuesta: En términos generales, se recomiendan las más selectivas; se busca que tengan una acción preferencial sobre el receptor de progesterona, menos acción sobre el receptor de andrógenos, y neutra sobre el receptor de glucocorticoides.

   En su orden serían la progesterona natural micronizada y las derivadas de la 19 Norprogesterona: retroprogesterona o didrogesterona y el acetato de nomegestrol.

   Existen beneficios adicionales de otros progestágenos como la acción antiandrogénica o antimineralocorticoide.

7. ¿*Cuál es el papel de los endoceptivos de Levonorgestrel en THM*?

   Respuesta: Hoy en día hay evidencia de que la mujer que utiliza endoceptivo logra la protección endometrial que se requiere. Es una buena opción cuando no se desea usar progestágenos sistémicos.

8. En pacientes con riesgo cardiovascular (síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus), muy sintomáticas, ¿cuál es la conducta a seguir?

   Respuesta:

   - Hay que evaluar si presentan enfermedad coronaria y el riesgo protrombótico.
   - Si no la presentan, no tienen contraindicación para el inicio de la THM.
   - Para las obesas, sería importante realizar una proteína C reactiva ultrasensible para descubrir si hay reactante agudo de inflamación de placa; si es positivo, se debe elegir la vía transdérmica.
   - Estas pacientes se benefician de la ventana de oportunidad.
   - Se debe preferir la vía transdérmica a la dosis más baja posible.
   - En pacientes diabéticas con la THM, se reducen los requerimientos de hipoglicemiantes.
   - Las pacientes hipertensas controladas se benefician con los progestágenos con acción antimineralocorticoide como la drospirenona.
   - En las pacientes con útero el progestágeno de elección sería la progesterona natural micronizada.
   - Como todas las pacientes necesitan de una visión holística en su manejo, no podemos dejar de evaluar además el riesgo oncológico, cognoscitivo, afectivo y óseo en ellas; hay que recomendar, por lo tanto, un régimen nutricional saludable, de ejercicio, de utilización del tiempo libre, y efectuar las remisiones que sean pertinentes.

9. ¿*Qué exámenes se deben solicitar en cada control en pacientes con riesgo cardiovascular*?

   Respuesta:

   Al inicio:

   - Historia clínica con evaluación de factores de riesgo.
   - Perfil lipídico.
   - TSH.
   - Glicemia.
   - Insulina.
   - Realizar las remisiones que sean pertinentes.

   Control cada 4 meses:

   - Evaluación de los factores de riesgo.

- Cada año, la repetición de los paraclínicos.

10. ¿*En Colombia existen preparados que contengan drospirenona*?

    Respuesta: Sí, existen preparados para un esquema combinado continuo, que contienen estradiol 1 mg y drospirenona 2 mg.

11. ¿*Cuál es el papel de los fitoestrógenos en pacientes que no quieren o pueden recibir THM*?

    Respuesta: Pacientes con contraindicaciones absolutas:

    - Las pacientes con contraindicaciones absolutas para estrógenos, también las tienen para fitoestrógenos, porque son estrógenos, pero más débiles.

    Pacientes que no desean usar THM:

    - Los fitoestrógenos, por su acción débil, tienen impregnación menos potente sobre el receptor hormonal y son menos efectivos en el control de los síntomas; tampoco tienen efecto significativo en el metabolismo óseo, ni en la prevención de osteoporosis, y menos en la prevención de fracturas y el síndrome genitourinario, por lo que se requerirían otras opciones terapéuticas para cubrir estas necesidades.
    - Existen otras opciones terapéuticas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) —citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina—, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) —duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina—, las sustancias gabaérgicas (gabapentina y pregabalina), la clonidina y la medicina biorreguladora (medicamentos naturales derivados de plantas y minerales).

12. ¿*Cuándo se considera uso prolongado de estrógenos*?

    Respuesta: No hay criterios unificados, pero se podría considerar por encima de 10 años.

SESIÓN 2 DE PREGUNTAS

Esta segunda sesión de preguntas estuvo presidida por el doctor Frank José Ospina Morales y fue moderada por el doctor Franklin José Espitia De la Hoz.

Las preguntas más relevantes (con sus respuestas) fueron las siguientes:

1. ¿*Qué beneficios ofrece el 17 β-estradiol sobre los EEC*?

   Respuesta: El uso del 17 β-estradiol por vía transdérmica permite al estrógeno alcanzar la circulación sanguínea, evitando así el primer paso hepático, por lo que se obtienen los mismos niveles plasmáticos que con la administración oral, y empleando menores dosis diarias.

   La terapia hormonal transdérmica es la vía actualmente considerada ideal por no implicar cambios protrombóticos y/o metabólicos.

2. ¿*Cuál es la elección del progestágeno según la paciente*?

   Respuesta: La elección del progestágeno es fundamental, ya que los efectos colaterales y la intolerancia a ellos son una de las principales causas de la interrupción de la THM. La progesterona micronizada y la didrogesterona han mostrado mejor seguridad.

3. ¿*Si una paciente tiene lesión de mama benigna, se contraindica la THM*?

   Respuesta: La terapia hormonal no se contraindica en pacientes con patología mamaria benigna. Se destacan como contraindicaciones absolutas: sangrado transvaginal de origen no determinado, neoplasias hormonodependientes, enfermedad tromboembólica aguda o crónica, enfermedad hepática aguda o crónica, y enfermedad renal aguda o crónica.

4. ¿*Qué influencia tiene la terapia hormonal en la densidad mamaria*?

   Respuesta: El uso de la THM se vincula con un aumento en la densidad mamaria, y este hecho está ligado a la disminución de la sensibilidad de la mamografía para la