

## ¿ES LA EDAD UN LIMITE PARA LA TERAPIA DE SUSTITUCION HORMONAL?

**Bernardo Moreno Escallón, M.D.**

Ginecólogo. Departamento de Ginecología, Obstetricia y reproducción Humana.

Fundación Santafé de Bogotá

Asociación Médica de los Andes.

En una forma muy simplista se podría responder en 2 palabras, si la variable edad es un impedimento para iniciar, continuar o suspender una Terapia de Sustitución Hormonal (TSH) en la mujer postmenopáusica. Sin embargo es más interesante escudriñar y analizar lo que existe disponible actualmente en la literatura, y al final cada cual sacar sus propias conclusiones. El cuestionario inicial está en estrecha relación con la TSH en la mujer anciana. Para efectos prácticos se ha definido como una mujer anciana aquella que está por encima de los 65 años. Esta cifra se deriva de aquellos trabajos que hablan especialmente de la TSH en la vejez<sup>7,10,12</sup>.

La expectativa de vida ha aumentado y seguirá aumentando en la medida que existan más medidas preventivas. Para el período 1995-2000 está calculado en Colombia una expectativa de vida de 70.4 años para la mujer y de 75 años en los países desarrollados<sup>1</sup>. Estas cifras con tendencia al aumento hacen que la mujer anciana quede dentro de una franja que es susceptible de prevención y tratamiento, si se tiene en cuenta que entre la sexta y octava década de la vida se presentan con mayor frecuencia aquellas patologías que son más susceptibles de modificar con la TSH, como son la Enfermedad Cardiovascular, la fractura osteoporótica, la ACV y el CA de mama y endometrio<sup>11</sup> y que además son los causantes de la mortalidad y morbilidad en esas edades.

Con respecto al tópico principal de la TSH vs Edad, se plantean las siguientes preguntas:

1. ¿Hasta qué edad debe tomar una mujer la TSH, cuando la ha iniciado temprano en la menopausia?

2. ¿La mujer menopáusica que nunca ha tomado hormonas y llega a los 65 años, lo puede hacer desde ese momento?

3. ¿La mujer de más de 65 años que decide iniciar la TSH, hasta qué edad debe continuar su tratamiento?

4. ¿Es la edad por sí sola una contradicción para la TSH?

5. ¿La mujer anciana con Osteoporosis se beneficia de la TSH?

Para la TSH en la mujer post-menopáusica existen 2 indicaciones esenciales: Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica y prevención de complicaciones a largo plazo como son la Osteoporosis y la Enfermedad Cardiovascular<sup>2</sup>. Con respecto a la primera indicación, como sería los síntomas derivados de la atrofia del tracto genital inferior (vaginitis, disuria, incontinencia, síndrome uretral etc), no existe duda que el paciente se beneficiaría de la terapia estrogénica independiente de la edad<sup>3-4</sup>. La segunda indicación es realmente el tema de controversia a tratar, sobretodo porque se trata de prevenir 2 procesos patológicos completamente diferentes entre sí pero que pueden presentarse en una misma persona. Idealmente la mujer que inicia TSH temprano en la menopausia, la debe continuar de por vida, si se quiere

obtener un efecto máximo sobre la masa ósea. Por otra parte hay que tener en cuenta que cuando la terapia de reemplazo es suspendida, la velocidad de pérdida ósea vuelve a ser similar a la que ocurre después de una ooforectomía total<sup>5-6</sup>. Notelovitz en su artículo de revisión de Osteoporosis, afirma que cuando no es posible iniciar una terapia temprana en la menopausia, nunca es demasiado tarde para hacerlo en la senectud<sup>7</sup>. Estudios como los de Lindsay<sup>8</sup> y Christiansen<sup>9</sup>, han demostrado un efecto positivo en la densidad ósea cuando se han utilizado los estrógenos respectivamente después de los 65 años de edad. Christiansen y Riis, utilizando una combinación de 17 Beta estradiol y Acetato de Norestisterona demostraron un aumento después de 2 años de tratamiento en pacientes mayores de 65 años<sup>9</sup>.

Quigley en un estudio prospectivo de 397 mujeres sanas post-menopáusicas, encontró que las usuarias corrientes de estrógenos mayores de 65 años mostraron una protección continua de la pérdida ósea en la medida que continuaron de la pérdida ósea en la medida que continuaron con la terapia. En contraste las usuarias previas de estrógenos que decidieron abandonar el tratamiento después de los 65 años de edad, tuvieron una pérdida ósea más acelerada que las mujeres de edad similar no usuarias de estrógenos, 2.6% vs 1.4% respectivamente en 5 años de seguimiento<sup>10</sup>. Por esta razón el autor de este artículo recomienda que para prevenir una pérdida ósea acelerada en la mujer post-menopáusica se debe recomendar una TSH temprana y continuar de por vida.

Queda otro interrogante sobre iniciar una TSH en la mujer de más de 65 años que nunca ha recibido estrógenos. En el estudio de Quigley, las no usuarias previas de estrógenos mayores de 65 años que decidieron iniciar TSH tuvieron una pérdida ósea del 0.4%/año en comparación con 1.4%/año en un grupo control de la misma edad y no usuaria de estrógenos. Cuando se analizaron los grupos de edad de 61-70 años 71-80 años entre usuarias y no usuarias, se encontró una pérdida ósea del 0.7%/año y 2.6% respectivamente en el primer grupo, la cual fue significativa, mientras el grupo de mayor edad (71-80 años) el porcentaje de pérdida ósea fue del 0.9% y 1%/año respectivamente entre usuarias y no usuarias de estrógenos. De estos hallazgos se concluye que el beneficio de la TSH en mujeres que nunca han utilizado estrógenos, sería hasta los 70-75 años de edad y esto parece indicar que la pérdida ósea estrogénica dependiente está casi completa hacia esos años<sup>10</sup>.

Felson en su trabajo efectuado en pacientes post-menopáusicas del grupo Framingham, comparó grupos de edad menores y mayores de 75 años de edad que hubiesen recibido terapia estrogénica por más de 7 años y aquellas que nunca recibieron TSH; el grupo menor de 75 años tuvo una

densidad mineral ósea significativamente más alta que el grupo no usuario de estrógenos, mientras que el grupo mayor de 75 años usuario de estrógenos no mostró mayor diferencia al compararlo con el grupo no usuario<sup>12</sup>. Es posible que en mujeres mayores de 75 u 80 años el efecto protector de los estrógenos sea insignificante, posiblemente debido a que en esa edad la pérdida ósea sea debida a este factor más que a la falta de estrógenos. Además del papel protector de los estrógenos sobre la masa ósea también juega un papel importante en el tratamiento de la osteoporosis clásica ya establecida, en donde se ha observado un aumento de la masa ósea y donde el resultado más importante es la prevención de la fractura recurrente. Lufkin encontró en un grupo de 75 pacientes con osteoporosis establecida que recibieron tratamiento con estradiol transdérmico durante 1 año, que la tasa de cambio en la densidad mineral ósea de la columna lumbar en pacientes mayores de 65 años fue de 5.3%/año comparado con un 4.4%/año en pacientes menores de 65 años, demostrando que la ganancia en masa ósea con estrógenos no disminuyó entre la población más anciana<sup>13</sup>. Aunque el umbral óptimo de masa ósea se encuentre 1 SD o más por debajo del promedio normal ajustado para la edad. No existe hasta el momento una evidencia convincente que los estrógenos beneficien TSH por largo tiempo, la densidad ósea a los 80 años puede haber disminuido un 10% desde la menopausia, esto comparado con una disminución del 30% en mujeres sin ningún tratamiento. Esta mejoría en la densidad ósea es probable que reduzca el riesgo de fractura en 2/3, pero teniendo que tomar TSH por el resto de la vida<sup>15</sup>.

Si el tratamiento estrogénico se comienza en la mujer anciana con osteoporosis por ejemplo en mujeres de 70 años, la densidad ósea se puede incrementar en un 10% en 2 años y luego viene una fase de pérdida ósea lenta de 1-0.5%/año. En la mujer de 80 años que recibe estrógenos, la densidad ósea se reduce cerca de un 19% con relación a los niveles de menopausia y es comparable a una reducción de la densidad ósea del 30% en mujeres que nunca han sido tratadas. Ese cambio de la densidad ósea reduce el riesgo en una tercera parte. Si una mujer decide no tomar TSH preventiva en la menopausia, esta decisión puede ser reconsiderada más tarde en la vida<sup>15</sup>.

Así como la osteoporosis y sus secuelas se han convertido en un problema de salud, lo mismo se puede decir de la enfermedad cardiovascular. La causa más común de muerte en la mujer post-menopáusica es el ataque cardíaco. Después de los 65 años de edad, por cada 5 mujeres americanas que

mueren, 3 suceden por Enfermedad Cardiovascular y un poco menos de 1, por cáncer y la suma de otras causas<sup>2</sup>. Basados en 10 estudios prospectivos que recopilaban un poco más de 80.000 mujeres, se encontró una reducción de un 20% para enfermedad coronaria y de un 15% para accidente cerebrovascular. Sin embargo, una recopilación mayor de estudios hecha en Centros Epidemiológicos en los USA, estiman que la reducción en el riesgo de enfermedad coronaria puede ser del 45 al 50% en usuarias de estrógenos<sup>2</sup>. Aunque la mayoría de muertes por infarto agudo del miocardio ocurre entre los 70 y 79 años y 80 y 89 años de edad. Un grado sustancial de protección de muerte por esa causa se ha observado en las pacientes usuarias de estrógenos en esos grupos de edad<sup>16</sup>.

La TSH no parece aumentar la incidencia de hipertensión o agravar la pre-existente<sup>17</sup>. Usuarias de estrógenos entre los 60 y 64 años, tuvieron una presión diastólica significativamente más baja que los no usuarias<sup>18</sup>. En mujeres con un promedio de edad de 65 años, un estudio retrospectivo no reveló un aumento del riesgo de trombosis atribuible a la TSH<sup>19</sup>. La Hiperlipidemia (con excepción de la Hipertrigliceridemia) mejora con los estrógenos y no se considera contraindicación ni la Enfermedad Coronaria, ni la Hipertensión ni la Diabetes<sup>17</sup>. El temor de los estrógenos con respecto a la enfermedad tromboembólica por la modificación de algunos factores de coagulación nació sobre la base de toda la información sobre la píldora anticonceptiva. Aquí en este punto es importante aclarar que los estrógenos contenidos en la píldora anticonceptiva son artificiales y de acuerdo con la dosis si pueden producir ese tipo de trastornos, La gran diferencia que vale la pena anotar es que los estrógenos que se administran en la TSH son naturales y los efectos sobre los factores de la coagulación son completamente contrarios a los de los estrógenos artificiales (además de ser vasodilatadores y calciantagonistas) por esta razón se entiende mejor porque pueden disminuir la morbi-mortalidad por Enfermedad Coronaria. De acuerdo con el análisis de toda esta información y hasta que no aparezcan otros trabajos prospectivos que muestren lo contrario, la edad por sí misma no parece ser una contraindicación para la TSH. Finalmente, no se le puede cargar toda la responsabilidad benéfica a la TSH, pues existen otros factores como el ejercicio, la dieta, el hábito de fumar, alcohol, etc que definitivamente pueden contribuir a multiplicar los beneficios de la TSH u opacarla completamente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hurtado H. "Perfil Epidemiológico de la mujer menopáusica"  
Segundo Simposio Nacional sobre Menopausia, Santiago  
de cali, mayo 7-9, 1993; p.10.
2. Jacobs HS, Loeffler FE. "Postmenopausal hormone  
replacement therapy" *BMJ*, 1992; 305: 1403.
3. Hilton P, Stanton SL: "The use of intravaginal estrogen cream  
in genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynecol* 1983;  
90: 940.
4. Lauritzen C. "The female climateric syndrome", significance  
problems and treatment. *Act Obstet Gynecol Scand* 1976;  
supp.51.
5. Christiansen C, Christensen MS, Tranbol I. "Bone mass in  
postmenopausal women after withdrawal of estrogens/  
gestagen replacement therapy. *Lancet*, 1981; 1: 459.
6. Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A.  
"Bone response to termination of estrogen treatment".  
*Lancet* 1987; 1: 1325.
7. Notelovitz M. "Osteoporosis: screening, prevention, and  
management" *Fertil Steril*, 1993; 59: 707.
8. Lindsay R, Tohme JF. "Estrogen treatment of patients with  
established postmenopausal osteoporosis". *Obstet  
Gynecol*. 1990; 76: 290.
9. Christiansen C, Riis BJ. "17 Beta-estradiol and continuos  
norethisterone: a unique treatment for established  
osteoporosis in elderly women". *J Clin Endocrinol Metab*  
1990; 71: 836.
10. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. "Estrogen  
therapy arrest bone in elderly women" *Am J Obstet  
Gynecol* 1987; 156: 1516.
11. Grady D, Rubin S, Petitti D. "Hormone Therapy to prevent  
disease and prolog life in postmenopausal women. *Ann  
Intern Med* 1992; 117: 1016.
12. Felson D, Zhang Y, Hannan MT, Kiel D, Wilson P. "The effect  
of postmenopausal estrogen therapy on bone density in  
elderly women" *N Engl J Med* 1993; 329: 1141.
13. Lufkin E., Wahner H, O'Fallon W, Hodgson S, Kotowicz  
M. "Treatment of postmenopausal osteoporosis with  
transdermal estrogen". *Ann Intern Med* 1992; 117: 1.
14. Riggs BL, Melton LJ. "The prevention and treatment of  
osteoporosis" *N Engl J Med* 1992; 327: 620.
15. Ettinger B, Grady D. "The waning effect of postmenopausal  
estrogen therapy on osteoporosis *N Engl J Med* 1993; 329:  
1192.
16. Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A, Mack T. "Estrogen  
use and cardiovascular disease" *Am J Obstet Gynecol*  
1986; 154: 1181.
17. Hazzard W. "Estrogen replacement and cardiovascular  
disease: Serum lipids and blood pressure effects" *Am J  
Obstet Gynecol* 1989; 161: 1847.
18. Barret-Connor E, Brown V, Turner J. "Heart disease risk  
factors and hormone use in postmenopausal women.  
*JAMA* 1979; 241: 2167.
19. Devor M, Barret-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdell J.  
"Estrogen Replacement Therapy and the Risk of venous  
Thrombosis" *JAMA* 1992; 92: 275.