

Riesgos y beneficios de la terapia hormonal de sustitución*

Gildardo Gallego Noreña**

Resumen

Se presenta una visión de cómo la concepción de la menopausia ha cambiado de acuerdo con el avance de los conocimientos. En épocas pasadas la menopausia no tenía importancia y en el momento actual, siglo XXI, se considera un fenómeno fisiológico con repercusiones patológicas. Se hace un recuento pormenorizado de las ventajas de la terapia hormonal sobre la mejoría de síntomas vasomotores u oleadas de calor, atrofia urogenital, sexualidad, osteoporosis y riesgo de fracturas, enfermedad coronaria y cardiovascular. Las principales desventajas del uso de la terapia hormonal son el riesgo del cáncer endometrial el cual ha sido superado por la adición del progestágeno en los esquemas cíclico y continuo. Además el cáncer de mama el cual se presenta en la mayoría de usuarias con riesgo relativo de 1.4 a 1.7 después de 10 a 15 años de uso continuo, dicho riesgo es casi igual al riesgo de cáncer de la población general, por lo cual se piensa que son mayores los beneficios que los riesgos.

Palabras claves: Menopausia, Terapia de reemplazo hormonal, Cáncer de endometrio.

Summary

An overview of how menopause concepts have changed thanks to scientific knowledge is presented. During past decades, menopause had no importance at all. Nowadays, it is considered a physiological phenomenon with pathological implications. A detailed review of positive effects of Hormonal Replacement Therapy (HRT) on the improvement of vasomotor symptoms, urogenital atrophy, sexuality, osteoporosis and fractures risk, coronary heart disease and cerebrovascular disease, is discussed. Main drawbacks for HRT use are endometrial carcinoma with the estrogens-only regime, (now almost completely overcome by the addition of gestagens) and breast cancer. For this disease, RR is 1.4-1.7 after 10-15 years of HRT use, risk similar to the one observed in the population not taking HRT. For these reasons, it is generally thought HRT benefits outweigh its risks.

Key words: Menopause, Hormone replacement therapy.

Introducción

La menopausia es un período de la vida que está rodeado de controversias. Muchos paradigmas se han construido sobre esa época los cuales lentamente se han reemplazado por paradigmas nuevos.

¿Es la menopausia un proceso normal o una enfermedad? El concepto más relevante en medicina es de que se trata de una enfermedad por deficiencia de estrógenos, hasta el concepto actual de considerarla como una endocrinopatía.

Un concepto más acorde con los conocimientos actuales modernos, es considerar la menopausia como un acontecimiento en la vida de la mujer con repercusiones patológicas.

Este evento fisiológico tiene cambios regresivos que condicionan la aparición de síntomas por agotamiento de la función estrogénica.

La terapia de reemplazo hormonal (THS) busca restable-

cer el equilibrio hormonal que ha disminuido o se ha perdido, con el fin de aminorar o disminuir las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías propias del climaterio. Los beneficios del tratamiento estrogénico han sido ampliamente reconocidos.

Se deben considerar minuciosamente los riesgos y los beneficios para tratar de tener un conocimiento real y tomar una decisión correcta.

Según la doctora AnVoda I la menopausia es un proceso natural, ella cuestiona que los criterios usados para evaluar riesgos- beneficios en mujeres enfermas, se usan también para mujeres con procesos normales. En una persona enferma el beneficio de tomar medicamentos supera el riesgo de los efectos colaterales (tóxicos y teratogénicos) de la medicación. En casos de cáncer los beneficios de la terapia o sea la posibilidad de sobrevivir superan los riesgos (efectos tóxicos). En el caso de la menopausia la situación no es tan clara cuando se considera el riesgo- beneficio porque se trata de pacientes sanas.

Se dice que mujeres sanas que usan hormonas tienen estándares más altos de salud, pero no consideran que tales mujeres tienen un riesgo cada vez mayor de adquirir una enfermedad crónica (cáncer de mama, cáncer de endometrio) cuando usan hormonas.

Decidir usar o no hormonas en el período menopáusico es un punto difícil de abordar a la luz de estos conceptos. Se necesita tener un convencimiento adecuado de la utilidad de medicamentos hormonales.

La población en menopausia aumenta progresivamente, en 1990 el 33% de las mujeres de EEUU eran mayores de 50 años, para este año 2000 se calcula en el mundo 719 millones de mujeres mayores de 45 años. Si aceptamos los riesgos de la terapia hormonal suponiendo que solo el 10% la usaran, tendríamos un gran problema de salud pública.

El concepto general actual es que la menopausia es una endocrinopatía y según esto la mayoría de las mujeres son candidatas para la reposición estrogénica. En la década de 1970 la terapia de reposición estrogénica se identificó como una medida para la osteoporosis y en el período de 1980, se demostró

por su uso una disminución de la morbilidad cardiovascular. Muchas de las contraindicaciones absolutas para uso de estrógenos hoy son relativas.

Los estrógenos son inseguros e intolerables en un 10% de las mujeres y algunos efectos colaterales como hemorragia, goteo intermenstrual, cefaleas crecientes, hipersensibilidad mamaria etc., no superan los beneficios de la terapia.

Beneficios o ventajas de la terapia de sustitución

Múltiples estudios demuestran el impacto negativo del hipoestrogenismo sobre distintos órganos y tejidos y a su vez demuestran el efecto beneficioso del reemplazo hormonal.

Los beneficios de la terapia de reemplazo hormonal son bien documentados y pueden considerarse a corto, mediano y largo plazo. A corto plazo la acción de la terapia de reemplazo se hace notoria en la disminución de los síntomas vasomotores (bochornos) y en el control de los trastornos de la menstruación, mejoras a nivel urogenital y en la función sexual.

A mediano plazo se encuentra disminución de la pérdida de la masa ósea y mejoría de la relación del colesterol HDL_LDL lo cual se traduce a largo plazo en disminución del riesgo de fracturas y enfermedad cardiovascular.

También se ha documentado su utilidad como preventivo de la enfermedad de Alzheimer y el cáncer de colon.

Varios estudios prospectivos han demostrado que la THS

aumenta la esperanza de vida, se ha estudiado que el riesgo de la mortalidad por diversas causas en usuarias de terapia de reemplazo se reduce en un 20 a 50% en comparación con aquellas que no la reciben.

La terapia hormonal persigue los siguientes objetivos:

- 1- Tratar los síntomas vasomotores.
- 2- Evitar o revertir la atrofia urogenital y de piel.
- 3- Tratar y prevenir los síntomas de la esfera síquica atribuibles al hipoestrogenismo.
- 4- Mejorar la disfunción sexual .
- 5- Prevenir la pérdida acelerada de masa ósea, reducir el riesgo de fracturas y osteoporosis.
- 6- Disminuir la morbilidad cardiovascular (prevención primaria y secundaria).

Al cumplir estos objetivos se estaría interviniendo en conseguir mejor calidad de vida. La THS representa de verdad la primera intervención humana exitosa que modifica favorablemente el proceso fisiológico del envejecimiento.

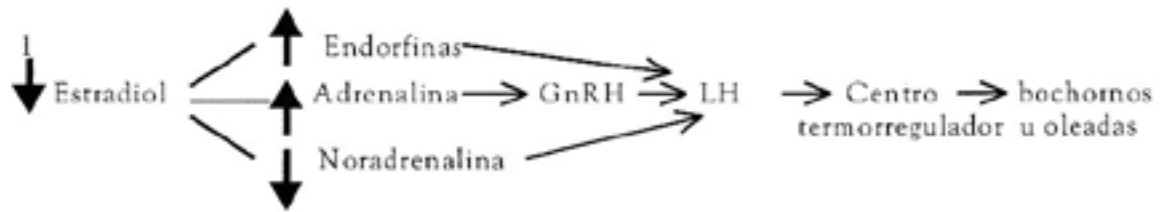
1. Síntomas vasomotores

También se les conoce con el nombre de bochornos, fogajes, sofocaciones u oleadas de calor; constituyen el síntoma más común del climaterio y es la causa por la cual consultan la mayoría de las pacientes. Generalmente, se asocian con sudoración nocturna, parestesias, palpitaciones, taquicardia y mareos. Los síntomas vasomotores se presentan entre un 75 y 85% de las pacientes, se originan por inestabilidad del centro termorregulador del hipotálamo condicionado por menor concentración de estrógenos circulantes. Se relacionan también con los picos elevados de LH, en respuesta a disminución de estrógenos pero aún cuando LH cae se siguen presentando los bochornos.

Al parecer el centro productor de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) tiene relación con el centro termorregulador del hipotálamo modulado por la regulación dopaminérgica, adrenérgica y opioide. La disminución del estrógeno causa aumento de liberación de endorfinas, aumento de adrenalina y disminución de noradrenalina que interactúan con la producción de GnRH y el centro termorregulador y se produce el bochorno. La disminución en la concentración de estrógeno condiciona el bochorno pero el mecanismo de la respuesta no se conoce exactamente.

Una representación esquemática de los conceptos expresados arriba, según el Dr. Carranza2 sería así:

Figura 1



El bochorno se asocia con ansiedad, irritabilidad, presión en la cabeza, hormigueo y cefalea. Se puede aumentar la frecuencia cardíaca y el pulso. Hay sensación de calor interno aunque la temperatura no se aumenta, puede también presentarse sudoración en la parte superior del cuerpo. La frecuencia de estos fenómenos pueden ser 2 a 3 veces por día, hasta varias veces por hora, lo cual ocasiona irritabilidad, ansiedad, insomnio y fatiga.

Los estrógenos bloquean la secuencia de eventos que causan el bochorno, porque basta unos pocos días de reposición estrogénica para observar mejoría.

2. Atrofia urogenital

Muchos trabajos documentan el soporte del estrógeno para el tratamiento, mejoría y desaparición de los síntomas urogenitales de

la menopausia, se mejora la cornificación del epitelio vaginal, también mejora la dispareunia, el sangrado post coito y el síndrome uretral.

Los estrógenos alivian la frecuencia de infecciones vaginales que se presentan por la disminución del pH y colonización por otros microorganismos. Los estrógenos son eficaces en revertir estos trastornos, independiente de la vía de administración y la potencia del preparado. En la mujer con contraindicación para ellos, puede intentarse cremas lubricantes no hormonales o tamoxifeno.

3. Síntomas síquicos

Ampliamente se ha documentado la existencia de síntomas síquicos en la menopausia tales como: irritabilidad, insomnio, disminución de la capacidad de concentración, ansiedad, nerviosismo y depresión. Existe controversia de si éstos síntomas mejoran con el tratamiento estrogénico, porque existen otras causas no biológicas como el estado socioeconómico bajo que produce trastornos ansiosos y síquicos en las mujeres. Ciertos fenómenos culturales como actitudes negativas hacia la menopausia, escaso apoyo social, mala relación de pareja etc, podrían influir para tener cambios psicológicos y depresivos en esta época. Varios autores han comunicado la mejoría de la depresión con estrógenos, se sabe que estos

influyen en la actividad de los neurotransmisores cerebrales de forma muy parecida a los antidepresivos.

Tanto estrógenos como andrógenos tienen receptores específicos en áreas particulares dentro del cerebro donde tienen efecto favorecedor o regulador de la sinapsis. La disminución de estrógenos causa aumento de la MAO (monoaminooxidasa) la cual ocasiona disminución de los neurotransmisores y se asocian con depresión. El diagrama contiguo puede ilustrar más claramente el concepto de la depresión en la menopausia². El tratamiento estrogénico bloquea la producción de la MAO y en cambio los progestágenos aumentan su actividad, razón por la cual dosis elevadas de progesterona aumentan los estados depresivos. Además este último argumento apoya el uso de mínima dosis de progestágeno en pacientes con útero y no se debe dar en pacientes histerectomizadas. (Figura 2)

Conclusión

1. Los estrógenos tienen influencia en la síntesis y acción de neurotransmisores cerebrales en forma semejante al mecanismo de acción de drogas antidepresivas.
2. La disminución de los estrógenos se asocia con aumento de los síntomas psicológicos especialmente en pacientes que tienen otras condiciones climatéricas y culturales agravantes.
3. El tratamiento con estrógenos en mujeres sin depresión, tiene efecto positivo en el estado de ánimo y en algunas funciones cognitivas tales como memoria reciente y razonamiento abstracto.
4. Dosis elevadas de estrógenos pueden disminuir estados depresivos graves
- 5- Las progestinas tienen efectos opuestos a los estrógenos y pueden asociarse al deterioro del estado anímico.³⁻⁴

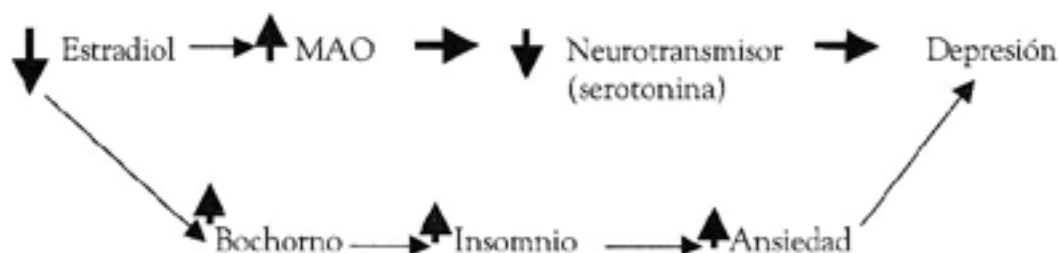
Enfermedad de Alzheimer

Patología degenerativa del cerebro que afecta la memoria, el pensamiento y la conducta, e interfiere con las acti-

vidades diarias habituales. Las pacientes recuerdan sucesos del pasado distante pero no recuerdan lo acontecido minutos antes. Los síntomas ocurren después de los 65 años. Se presentan enredos neurofibrilares en los cuerpos neuronales de la corteza cerebral y el hipocampo. Existe un factor de riesgo muy reconocido como el antecedente familiar. En esta entidad existe deficiencia de acetil colina en el cerebro. Los estrógenos inducen la producción de colina acetil transferasa que es la enzima necesaria para sintetizar acetil colina. El

estrógeno regula las proteínas del crecimiento relacionados con alargamiento del cilindroeje, promueve la formación de sinapsis, tiene acciones antioxidantes y antiinflamatorias. Aumenta los niveles antioxidantes de apolipoproteína E y aumenta el metabolismo y la captación de glucosa cerebral. Las hormonas sexuales juegan un papel importante en el sistema nervioso central del adulto, especialmente en el proceso de formación y remodelación de circuitos neuronales y actividad de neurotransmisores

Figura 2



Por lo tanto los estrógenos previenen la enfermedad de Alzheimer y mejoran las funciones cognitivas en las pacientes que ya la han desarrollado. En 1124 pacientes ancianas dementes se identificaron 167 con enfermedad de Alzheimer y entre las usuarias de estrógenos se redujo el riesgo de la enfermedad en un 60%.^{3,4}

La mayoría de pacientes con enfermedad de Alzheimer son mujeres, los datos epidemiológicos sugieren que existe una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer cerca del 50% en usuarias de estrógenos

4. Sexualidad en el climaterio

La incidencia de problemas sexuales en la población general es alta y aumenta con la edad. Un estudio de Brandt A (Chile) demostró que el 74% de las mujeres entre los 40 y 44 son sexualmente activas y disminuyen al 40% a la edad de 50 a 60 años. Además la frecuencia de coitos disminuye de 6 a 2.7 mensuales en estos dos grupos.²

La paciente casi nunca aborda el tema de la sexualidad con el médico.

En el comportamiento sexual humano existen dos componentes básicos 1: la libido que tiene que ver con el deseo, fantasía y placer sexual y 2: la potencia que tiene que ver con la congestión pelviana y contracciones orgásmicas. En la posmenopausia debido al hipoestrogenismo se presenta vaginitis atrófica, disminución de la lubricación vaginal y del deseo sexual, existe dolor o dispareunia y luego temor secundario a la relación, razones por las cuales se convierte en un círculo vicioso. Si hay menor irrigación vaginal, no hay congestión durante el coito y por lo tanto se disminuyen las contracciones orgásmicas, hay relajación del piso pélvico, disminución del

tono de músculos perineales y menor respuesta sexual. Además puede haber incontinencia urinaria de esfuerzo.

Los estrógenos mejoran esta situación y rompen el círculo vicioso. Recientemente, se ha demostrado que una combinación de estrógenos con andrógenos tiene mejor respuesta.

Existen pocos estudios que se refieran a la esfera sexual, pues hasta hace algunas décadas la sociedad había condenado a los viejos a la asexualidad y era mal visto cualquier manifestación sexual entre una pareja anciana.

La depresión acompaña fenómenos de la privación hormonal, aunque la pérdida de la libido puede ser manifestación secundaria de la depresión. El estrógeno recomendado debe ser diario. Cuando se asocian andrógenos se aplican 75 mgs intramusculares cada 4 a 5 semanas.^{2,24} Se debe evaluar la calidad afectiva de la relación, porque en parejas en las cuales predominan las hostilidades y resentimientos y es difícil mantener una relación sexual satisfactoria.

En resumen

1. La sexualidad con sus dos componentes libido y potencia se afectan.
2. El número de parejas sexuales activas disminuye con la edad.
3. El hipoestrogenismo es el responsable del deterioro de la potencia sexual (atrofia, falta de lubricación y disminución de irrigación vaginal).
4. La terapia de reemplazo hormonal mejora todos estos trastornos.

5. Casos refractarios a respuesta, se recomienda dar estrógenos y andrógenos.

6. Se debe evaluar el comportamiento y actitudes de la pareja.

5. Osteoporosis y riesgo de fracturas

Epidemiología: La osteoporosis afecta más de 25 millones de mujeres postmenopáusicas y mayores de 45 años en EEUU. Se presentan en este país unas 250.000 fracturas de cadera en dichas mujeres. Se piensa que 33% de las mujeres de raza blanca están en riesgo de fractura de cadera y 25% sufren fracturas vertebrales. Se deduce de estas demandas que el costo es elevadísimo.

La osteoporosis se caracteriza por disminución de masa ósea, alteraciones de la microestructura del hueso lo que le da más fragilidad y riesgo de fracturas. La pérdida de masa ósea es un proceso inherente al envejecimiento en el período postmenopáusico. El hipoestrogenismo de esta época constituye una condición en que la pérdida se acentúa y es mayor que la observada en el varón de la misma edad. Se presenta un balance negativo del calcio.

La pérdida de masa ósea en la postmenopausia es acelerada en un período de 8 a 10 años, se pierde entre 10 y 15% de la cortical y 15 a 20% de la trabecular del hueso, luego de estos años, la velocidad de la pérdida es menor. En los primeros años de la menopausia se afecta el hueso esponjoso a una velocidad promedio de disminución de masa ósea de 2 a 5% por año, el hueso compacto muestra una velocidad de pérdida menor. Las fracturas y sus complicaciones son manifestaciones clínicas de la osteoporosis. Las áreas más típicas son cadera, columna y muñeca, constituyen un impacto negativo en la calidad de vida y en el caso de fracturas de cadera un aumento de la mortalidad.

Se divide la osteoporosis en tipo I o postmenopáusica que ocurre en los primeros 10 a 20 años de postmenopausia, se caracteriza por fractura de huesos esponjosos en cuerpos vertebrales, y fractura de muñecas. Osteoporosis tipo II: caracterizada por fractura de cadera (generalmente después de los 70 años), además pérdida de estatura y xifosis.

Existen un gran número de estados que pueden ser causantes de la osteoporosis o que se constituyen en factores de riesgo, estos son: historia familiar de osteoporosis, sexo femenino, hipoestrogenismo, edad avanzada, raza blanca o amarilla, consumo bajo de calcio durante el crecimiento y desarrollo, inactividad física, consumo excesivo de tabaco, alcohol y cafeína. También ciertas patologías médicas asociadas como: hipertiroidismo, síndrome de mala absorción, Cushing etc.

El tratamiento con estrógenos puede prevenir la pérdida de masa ósea en todas las áreas del esqueleto, siempre que se inicie dentro de un corto espacio de tiempo del comienzo

de la menopausia, antes de que la fase acelerada de pérdida de masa ósea haya sustraído una cantidad apreciable de masa del hueso.

Para que el estrógeno realice una función preventiva se requiere un tratamiento prolongado ya que si éste se interrumpe la pérdida de masa ósea comienza de nuevo, lo cual quiere decir que el efecto persiste mientras dura el tratamiento. Se afirma que la terapia con estrógenos debe ser por lo menos por 10 años para que sea beneficiosa. La terapia estrogénica disminuye la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas en un 50%. Existen receptores específicos en osteoclastos y osteoblastos. Los estrógenos no logran recuperar la pérdida de masa acumulada, por lo tanto se recomienda iniciar el tratamiento lo más pronto posible con relación con la menopausia.

El tratamiento se debe iniciar cuando se ha diagnosticado clínica o bioquímicamente el déficit estrogénico. Los beneficios de la terapia sobrepasan significativamente los riesgos en mujeres susceptibles de desarrollar osteoporosis.

La evaluación de pacientes con osteoporosis se puede determinar con marcadores bioquímicos, tanto para la enfermedad tipo I como para la tipo II.

Los marcadores relacionados con la función del osteoblasto o formación ósea son: 1- fosfatasa alcalina y su isoenzima: complejo enzimático presente en la membrana del osteoblasto. Dichas enzimas promueven la mineralización del tejido osteoide. 2- Osteocalcina sérica: también conocida como GLA _ proteína ósea, es una proteína no colágena, sintetizada por el osteoblasto e incorporada a la matriz ósea durante el proceso formativo. Después del colágeno constituye la proteína más importante del hueso. 3- Propéptido carboxiterminal del procolágeno I: corresponde a la extensión C terminal de la molécula precursora del colágeno la cual es sintetizada por el osteoblasto. Sus niveles reflejan producción del colágeno joven y por ende función osteoblástica.

Marcadores de resorción ósea: Función osteoclástica:

1. Hidroxiprolina urinaria.
2. Fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR).
3. D-piridinolina y
- 4- Telepéptidos N y C terminales del colágeno. I

El ciclo de remodelamiento óseo se inicia con la actividad del osteoclasto que orada una superficie ósea, la cual posteriormente será rellenada por la acción del osteoblasto. el cual produce tejido osteoide que luego se mineralizará. El acoplamiento de estos dos procesos permite en condiciones normales mantener estable la masa ósea. Las afecciones que causan pérdida del contenido mineral óseo lo hacen por un desbalance del ciclo de remodelamiento óseo bien por un incremento de la fase resorptiva o por disminución de la fase formativa o por combinación de ambos procesos.^{2, 5-7}

El estrógeno es el único tratamiento con el que se ha demostrado disminución del riesgo de fracturas, el riesgo de fracturas de cadera con esta terapia es menor del 1%. Varios estudios, más o menos 46, demostraron prevención de pérdida ósea con la terapia estrogénica.

El beneficio óptimo se obtiene cuando se inicia de inmediato en el período menopáusico. Un estudio cruzado de estrógenos y placebo demostró que las que recibían estrógeno conservaron estable la masa ósea, en cambio las de placebo a los 24 meses perdieron hueso. Por el contrario las que iniciaron con placebo perdieron hueso, pero luego cambiaron a estrógeno, la densidad ósea se estabilizó.

conclusiones

1. Después de la menopausia todas las mujeres inician un período de aceleración de pérdida de masa ósea.
2. Un 25% de las mujeres son perdedoras rápidas de hueso en esta etapa, lo que implica un mayor riesgo de osteoporosis.
3. La THS es la terapia de elección en la prevención de la osteoporosis post menopáusica y logra disminuir el riesgo de fracturas en un 50%.
4. Otras medidas complementarias son el suplemento de calcio, los programas de ejercicio físico, la modificación de los hábitos o conductas que incrementan la pérdida ósea o riesgo de fracturas. 6-7,24

6. Enfermedad cardiovascular

Muchos cambios cardiovasculares en la menopausia se pueden atribuir al proceso del envejecimiento normal y otros se pueden atribuir a la pérdida de la función ovárica y falta de hormonas sexuales. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de la mujer. En EEUU representa el 46% de muertes. Existen factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, estos son: dislipidemias, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, sedentarismo, antecedentes familiares, obesidad, menopausia, historia familiar de enfermedad cardiovascular, historia previa de dolor torácico, uso crónico de esteroides y ooforectomía bilateral premenopáusica.

Después de 1970 se asoció la menopausia con el aumento de enfermedad cardiovascular, así el infarto del miocardio es la primera causa de mortalidad entre las personas mayores de 50 años en EEUU, seguida de enfermedad cerebrovascular. El cáncer ocupa el tercer lugar en orden de importancia, de otra parte el diagnóstico del cáncer tiende a aumentar con el aumento de esperanza de vida de la población. Según el CDCs (centro para el control de enfermedades) de Atlanta la

probabilidad de morir por evento cardiovascular o cerebrovascular aumenta después de los 55 años, lo que no ocurre con el cáncer por lo que resulta paradójico que exista más preocupación de morir por cáncer que por enfermedad vascular.

En los últimos 20 años se ha observado que las mujeres con terapia de reemplazo hormonal presentan un promedio de reducción del 50% en su riesgo de enfermedad coronaria. La disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular por THS se calcula en 50 %, siendo más notorio el impacto en mujeres con factores de riesgo cardiovascular conocidos, en comparación con los que no lo tienen. Esta protección es el principal factor que explica la disminución en un 40% de la mortalidad global en las mujeres que siguen el tratamiento por 15 años. La enfermedad cardiovascular en la mujer antes de la menopausia es menos frecuente que en el hombre en relación 3/9 y posteriormente al avanzar de edad tienden a igualarse, lo que se consigue a la edad de 70 años.

Varios estudios sobre angiografía coronaria muestran efecto cardioprotector del estrógeno, en ellos se determinó que el riesgo relativo global de la enfermedad coronaria para usuarias frente a no usuarias de estrógenos era de 0,41. También se ha demostrado efecto protector en el accidente vascular cerebral, a pesar de estos estudios significativos aún prevalecen interrogantes sobre efectos cardiovasculares de la terapia estrogénica.⁷

El aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular es el colesterol, sobre éste actúan los estrógenos para producir efecto cardioprotector modificando las lipoproteínas así: bajan el colesterol LDL y aumentan el HDL.⁷

El descenso del colesterol total y del LDL disminuyen el riesgo de la enfermedad cardiovascular. Se discute si el HDL y triglicéridos ejercen efecto beneficioso. Los estrógenos son potentes vasodilatadores arteriales, incluidas las arterias carótidas y coronarias donde actúan como antagonistas de los canales del calcio. Tienen efecto vasodilatador al restablecer la función del endotelio dañado por placas ateromatosas y permitir que se secrete óxido nítrico.

Recientemente, se ha dicho que el estrógeno tiene acción antioxidante de lípidos, lo que podría disminuir los depósitos de LDL en el endotelio vascular y disminuir la resistencia insulínica.

En el estudio de las enfermeras⁸ el empleo de estrógenos redujo la incidencia de enfermedad arterial coronaria y el riesgo relativo fue 0.5 con intervalo de confianza de 95%, en cambio en el estudio de Framingham mostró aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, discrepancia atribuible a edad.

Sournader I, Rajala T⁹ estudian 7.944 mujeres nacidas entre 1923 y 1930 las cuales participan en un programa de detección de cáncer de mama entre 1987 y 1995. A todas se les realizó encuestas y las dividió en usuarias anteriores 757,

usuarias actuales 988 y el resto no usuarias. El seguimiento 8.2 años de duración con terapia estrogénica.

Las usuarias de terapia estrogénica experimentaron reducción de la mortalidad total, mortalidad por accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. La muerte súbita por enfermedad cardíaca disminuyó. No observó aumento del riesgo de cáncer mamario y observó un discreto aumento de cáncer endometrial. Las nunca usuarias de estrógenos demostraron una mortalidad mayor por enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria.⁹

En resumen el efecto protector de la terapia estrogénica controla la enfermedad ateromatosa coronaria, provoca cambios favorables en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, tiene acciones directas sobre la pared arterial: reducción de vasoconstricción, disminuye el depósito de lípidos en la íntima, protege el endotelio, libera sustancias vasoactivas como el óxido nítrico. Estos efectos se pueden agrupar así:

1. Efectos metabólicos: incremento del HDL y disminución del LDL y colesterol total.
2. Mecanismo celular antiaterogénico.
3. Inhibición directa del tono vascular.
4. Modificación del tono simpático.

Desventajas y riesgos

Los efectos desfavorables de los estrógenos son relativamente pocos, se pueden agrupar así:

I. Efectos sobre la coagulación : aumento de factores VII y X, aumento del fibrinógeno, disminución de la antitrombina III, y aumento de agregación plaquetaria, dichos fenómenos traerían un mayor aumento de la enfermedad tromboembólica. Las pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica tendrían una contraindicación para uso de estrógenos, aunque existen estudios contradictorios al respecto.

2. Efecto sobre el sistema renina angiotensina, los cuales causarían un discreto aumento de la hipertensión.

3. Efecto mineralocorticoide asociado con retención hídrica y aumento de peso. Al normalizarse el equilibrio hidrosalino se normaliza el peso ganado. Los estrógenos vuelven la mujer más activa y rápidamente el peso vuelve a lo normal.

4. Efecto oncogénico (riesgo de cáncer endometrial y cáncer de mama) que describiré en detalle más adelante.

Existen otras desventajas menos frecuentes que reajustando la dosis y controlando otros factores pueden volverse insignificantes:

1. Hemorragias uterinas: es la más frecuente, aparece habitualmente en el período de descamación del tratamiento cíclico y más raramente durante el curso del mismo. La intensidad de la hemorragia disminuye al avanzar la edad y disminuye con el uso de la terapia continua. Puede originar inquietud a la paciente y constituirse en causa de abandono del tratamiento. La hemorragia que se presenta en el período de descamación no es preocupante en cambio si ocurre en el curso del tratamiento obliga a estudio del endometrio con ecografía y biopsia endometrial.

2. Aumento en la frecuencia de la histerectomía: se ha calculado una frecuencia mayor de histerectomía en mujeres con terapia frente a mujeres postmenopáusicas sin terapia.

3. Colelitiasis: Estudios recientes no han demostrado aumento en incidencia de colelitiasis. Se ha dicho que los estrógenos se eliminan por la bilis, lo que unido a cierto grado de colestasis puede predisponer a litiasis.

Contraindicaciones absolutas de estrógenos

1. Neoplasia estrógeno dependiente.
2. Sangrado uterino de causa desconocida.
3. Trombosis vascular reciente con o sin embolia.
4. Insuficiencia hepática aguda.
5. Enfermedad vascular cerebral hemorrágica o trombótica posterior al uso de estrógenos.

Contraindicaciones relativas

1. Antecedente de neoplasia estrógeno dependiente
2. Hepatopatía crónica
3. Leiomiomas de grandes elementos
4. Endometriosis
5. Antecedente de tromboflebitis o tromboembolia
6. Evento vascular cerebral
7. Infarto agudo del miocardio reciente
8. Enfermedad pancreática
9. Enfermedad vascular
10. Mastopatía quística
11. Hiperlipidemia familiar.

Riesgo oncológico

Los riesgos oncológicos principales de la terapia hormonal de sustitución son riesgo de cáncer endometrial y cáncer de mama.

Cáncer endometrial

Un estímulo estrogénico sostenido y no opuesto por progestágenos desempeña un papel importante en el origen de un adenocarcinoma de endometrio o de sus precursores como la hiperplasia simple y la hiperplasia atípica adenomatosa.

El carcinoma de endometrio es considerado como una hiperplasia hormonodependiente. Existen dos tipos de carcinoma de endometrio: Uno hormonodependiente altamente asociado a concentraciones altas de estrógenos o en aquellas pacientes con rasgos predisponentes como obesidad, diabetes, hipertensión y uso de estrógenos sin oposición de progesterona. En el carcinoma endometrial secundario a uso de estrógenos la paciente tiene caracteres fenotípicos diferentes a los clásicos, puede ser delgada, no hipertensa y no presentar diabetes. Además histológicamente se caracteriza por ser bien diferenciado, limitado al endometrio, superficialmente invasor y tiene buen pronóstico.

El otro tipo de carcinoma no es hormonodependiente, se origina en un endometrio atrófico sin la influencia hormonal directa. Se relaciona con edad avanzada, deficiencias en la inmunidad y es muy indiferenciado.

El riesgo de producción de carcinoma endometrial por uso de estrógenos depende de la dosis empleada y la duración del tratamiento. El riesgo varía entre 1.7 y 15.

El riesgo relativo de cáncer disminuye con el agregado de progesterona, alcanzando cifras similares o inferiores que las de las mujeres que nunca han recibido hormonoterapia. Las progesteronas disminuyen la mitosis e inducen transformación secretora y descamación endometrial. Para evitar la hiperplasia la adición de progesterona debe ser entre 12 y 14 días.

Una modalidad terapéutica que busca disminuir la hiperplasia y lograr inducir la amenorrea es dar medicación con estrógenos y progesterona continuos sin descanso, aunque a veces se presenta sangrados en pintas inter-menstruales o spotting.

El riesgo de cáncer endometrial aumenta con la obesidad un sobrepeso de 10 a 12 kilogramos, el riesgo es 3 veces mayor y se puede incrementar hasta 10 veces más cuando el sobrepeso es mayor que el antes citado.

El estrógeno estimula la división celular endometrial, la proliferación celular porque el estrógeno sérico está incrementado, debido a la conversión periférica de andrógenos suprarrenales a estrógenos, asociado a disminución de globulina transportadora de estrógenos, lo que condiciona una mayor cantidad de estrógenos biodisponible. Existe aumento de factor de crecimiento epidérmico el cual estimula la proliferación del estroma endometrial.¹⁰

Terapia de reemplazo hormonal en pacientes tratadas por cáncer endometrial

No existen datos específicos que permitan recomendar terapia estrogénica en pacientes tratadas por cáncer endometrial.

El Colegio Americano de ginecólogos y obstetras dice que las pacientes con historia de cáncer endometrial pueden recibir estrógenos, con las mismas indicaciones habituales de su uso y siempre que la paciente asuma sus riesgos.

Si la paciente no tiene evidencia de enfermedad la terapia estrogénica no debe inducir una recidiva. Si la paciente posee células tumorales estrógeno dependientes puede evidenciar una recidiva más precoz.

Los factores pronósticos del cáncer endometrial conocidos como invasión miometrial, grado diferenciación y subtipo histológico ayudan a determinar el riesgo de persistencia tumoral y ayudan a tomar la decisión de dar terapia hormonal. Generalmente una paciente intervenida por cáncer endometrial en etapa I no tendría inconveniente para recibir estrógenos. Una neoplasia bien diferenciada endometriode y con invasión superficial el riesgo de recidiva será del 5 %. Si la invasión miometrial es del 50% el riesgo se aumenta a 15%, pero si es del tipo papilar seroso el riesgo aumenta hasta 50%. Se desconoce la necesidad o beneficio de agregar agentes progestacionales a la estrogenoterapia para pacientes histerectomizadas por cáncer endometrial.¹¹

El riesgo de cáncer endometrial se reduce si:

1. El estrógeno se asocia a progestágeno
2. Si la progesterona se usa por 12 a 14 días cada mes.

Cáncer de mama

La acción de los estrógenos sobre el tejido mamario es el estímulo de la proliferación del sistema ductal. Hoy en día hay un gran dilema en cuanto al cáncer de mama y el uso de estrógenos. El médico se puede ver limitado al prescribirlos y la paciente a tomarlos.

Se ha demostrado una relación positiva entre el uso de estrógenos y el riesgo de cáncer mamario. Varios estudios han demostrado esta asociación, lo mismo que varios meta-análisis. El riesgo ha sido valorado entre 1.5 y 2.5. Otros meta-análisis igualmente numerosos muestran lo contrario o sea una disminución en la probabilidad de cáncer mamario, ello indica que no hay relación consistente entre la suplenia estrogénica y el cáncer de mama. Otros estudios no han encontrado que los estrógenos aumenten el riesgo de cáncer mamario. Se necesitan otros estudios prospectivos cuidadosamente elaborados para obtener mayor información.¹²⁻¹⁵

Se sabe que el estrógeno estimula la actividad proliferativa del epitelio ductal. Dicha actividad tiene un efecto significativo en el riesgo de cáncer mamario y es considerada de importancia crítica para la carcinogénesis. Sin embargo, existe poco conocimiento sobre el mecanismo de control de proliferación del epitelio ductal y el efecto de estrógenos y progesterona sobre la mama. Altas dosis de progestágenos

bloquean la acción del estrógeno. En contraste con el cáncer endometrial la adición de un progestágeno a la terapia estrogénica no reduce el riesgo de cáncer mamario. Hay evidencias de que el uso de progestágeno como parte de la terapia hormonal de reemplazo está relacionado con un incremento y no una disminución en el riesgo de desarrollar cáncer mamario.

La doctora Trudy Bush de la universidad de Mariland de EEUU hace una revisión de la relación de estrógenos y cáncer de mama comenta que la mayoría de estudios epidemiológicos demuestran hasta la saciedad que la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular y luego el cáncer de mama, dice que desde 1987 mueren más mujeres por cáncer de pulmón que por cáncer de mama.

Según estudios de Dupont y Page (1991) y un estudio de Henrich¹⁷, se ha observado que mujeres sanas y sin historia familiar de cáncer de mama o antecedente de riesgo para cáncer de mama, la estrogenoterapia de corto plazo (hasta 7 años) y usando dosis bajas por vía oral (0.625 mgs de estrógenos) no aumentaría en forma significativa el riesgo de cáncer mamario. Se requiere hacer algunas consideraciones sobre los componentes hormonales que se dan en la terapia hormonal y los constituyentes de los anticonceptivos hormonales combinados; ambos componentes estrógenos y progesterona tienen un potencial carcinogénico. ^{16,17} Varios estudios sobre anticonceptivos no demuestran relación entre ellos y cáncer mamario, antes por el contrario protegen de lesiones benignas y cáncer de mama, pero en 1996 el grupo colaborativo sobre factor hormonal en cáncer de mama informa un riesgo relativo en usuarias de anticonceptivos que disminuye al suspender el uso.¹⁸

Un análisis de estos estudios demuestran algunas contradicciones por lo sesgado de la muestra, el número de pacientes, los años de uso y el tipo de componente hormonal administrado. Algunos meta-análisis informan de los riesgos de la terapia estrogénica. Los principales son:

1. Meta-análisis de Dupont y Page Publicado en 1991¹⁶: Ellos no encontraron evidencia de riesgo de cáncer mamario después de uso estrogénico, inclusive después de largo plazo de usar THS en un grupo de pacientes con enfermedad benigna. Concluyen que esta condición no debe ser contraindicación para uso prolongado de estrogenoterapia sustitutiva.

2. Meta-análisis de Amstrong , publicado en el Journal of Medicine 1988, estudia 23.000 mujeres usuarias de THS , concluye que el uso de estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer mamario.¹⁹

3. Meta-análisis de Steimberg, publicado en JAMA en 1991, concluye que el riesgo no parece aumentar en el grupo de mujeres que usan estrógenos hasta por 7 años, de ahí en adelante el riesgo aumenta

hasta tener significación estadística después de 10 a 15 años. Este riesgo va de 1.5 a 3.4 cuando existe historia familiar. Cuestiona si este riesgo es realmente significativo o no será el mismo riesgo de la población general.²⁰

4. Estudio de Colditz o de las enfermeras, reciente y de gran difusión, iniciado en 1976 y publicado en New England Journal of Medicine 1995, demuestra que existe elevación del riesgo de cáncer mamario en mujeres postmenopáusicas sometidas a THS cuando la terapia se prolonga por más de 5 años, alcanzando riesgos de 1.7 mujeres mayores de 55 años, ellos siguieron más de 32.000 mujeres.

Este estudio concluye los hallazgos dividiéndolos en dos categorías :1- Malas noticias y 2- Buenas noticias.

Malas noticias: El riesgo vinculado a la THS combinado no es más malo que el encontrado por la terapia de reemplazo solo. El aumento del riesgo se ha observado tanto en relación con la morbilidad como en la mortalidad del cáncer mamario.

Buenas noticias: 1-El riesgo no aumentó significativamente en los primeros 5 años. 2- No hay mayor aumento con el uso prolongado 3- Después de suspender la THS, incluso después de uso prolongado, el riesgo de cáncer regresa a su nivel normal en un plazo de 2 años.⁸

5. Meta-análisis de Valery Berryl de EEUU, demuestra que la suplencia hormonal estrogénica se relaciona con un aumento del 30% del riesgo de desarrollar cáncer mamario cuando se usa por más de 5 años.

El estudio de Person I, Thurffell, publicado en Internal Journal of Cancer 1997. Confirma un significativo aumento del riesgo, cuando la ingesta fue por más de 10 años: 2.6 e hipotéticamente el riesgo se aumentaría cuando se adiciona progesterona.²¹

Ya se ha dicho que la progesterona puede tener efecto sinérgico con el estrógeno sobre la mama y que no sólo reduce el riesgo sino que lo aumenta.

Lo que si se sabe es que el cáncer mamario descubierto en usuarias de THS son tumores menos invasores, más pequeños y el diagnóstico es precoz ya que estas pacientes están más sometidas a supervisión clínica y mamográfica, lo cual ocasiona algún tipo de sesgo en estos estudios al sacar sus conclusiones.

La mayoría de estudios muestran un incremento de leve a moderado del riesgo de cáncer mamario por THS. El médico en conjunto con la paciente debe discutir la propuesta de iniciar terapia de reemplazo hormonal a la luz de conoci-

mientos actuales y la propia paciente debe conocer riesgos y beneficios, así podrá elegir.

THS en pacientes tratadas por cáncer de mama

Algunas publicaciones postulan el empleo de THS en pacientes tratadas por cáncer de mama con resultados favorables y que no muestran aumento del riesgo de recidiva o de metástasis y la sobrevida no se afecta. Muchos médicos tienden a asumir conductas conservadoras o no dar terapia de suplencia estrogénica cuando se trata de pacientes con antecedentes de hiperplasia ductal atípica y cáncer mamario, pues se desconoce si dicha historia modifica la relación riesgo-beneficio.

Una encuesta en EEUU en 1992 mostró que 27% de mujeres con antecedente de cáncer mamario tenían alguna razón de peso para iniciar THS, de éstas el 8% decidió iniciar terapia pese a recomendaciones contrarias. De suerte que hoy en día muchas mujeres son concientes de que el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis es tan temible como el cáncer de mama. De otra parte muchos autores recomiendan esperar un poco más los informes de estudios bien controlados con el fin de aconsejar a las pacientes el uso de terapia hormonal de reemplazo.^{22,23}

Conclusión

Se sabe que hay algunas desventajas conocidas, sospechadas y temidas de la terapia estrogénica, además faltan más estudios que documenten el beneficio cardioprotector. La prescripción de la terapia aún no tiene una aceptación universal. Se estima que del 20% de mujeres a quienes se prescribe la THS en Estados Unidos menos del 40% continúa con el tratamiento durante más de un año.

El estudio de las enfermeras al demostrar un aumento del riesgo tuvo un efecto adverso sobre los índices de prescripción y cumplimiento de la terapia estrogénica en el futuro.

Falta mucho por encontrar el perfil del estrógeno ideal para terapia crónica de mujeres menopáusicas con la cual los beneficios sean superiores a los riesgos.

Referencias

1. Voda, A. Menopausia un punto de vista normal, *Clinic Obstet Ginecol* 1992; 4: 877-86.
2. Carranza L.S. Atención integral del Climaterio, McGraw Hill, Interamericana, México, 1998; 65: 311.
3. Paganini, A. Enfermedad de Alzheimer en las mujeres, *Mundo Médico*, 1998; 14(10): 21-30
4. Enfermedad de Alzheimer y Estrógenos. Controversias en Ginecología y Obstetricia, 1988; 2(13): 43-46.
5. Ravnikar, V. Tratamiento hormonal de la osteoporosis, *Clinic Obstet Ginecol*, 1992; 4: 867-875.
6. Barón G. Menopausia conceptos básicos, *Controversias en Ginecología y Obstetricia*, 1999; 4(20): 24-43.
7. Palacios, S. Climaterio y Menopausia, Editorial MP Mirpal, Madrid, Fascículo 4, 1993; 241-262
8. Golditz G.A, Hankinson S.E, Hunter David J, Willett Walter C, Manson Joann E, Stamper Meir J, Hennekens Charles, Rosner Bernard and Speizer F. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N England J Med* 1995; 332: 1589-1593.
9. Sournarder I, Rajala T, Raiha I. Morbimortalidad y mortalidad cardiovascular y por cáncer y muerte súbita cardíaca en mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo estrogénica. *Lancet* 1979; 298: 352.
10. Thom MH, White PJ, Williams RM, Sturdee DW, Paterson MEL, Wade-Evans T, Studd JWW. Prevention and Treatment of endometrial disease in climateric women receiving oestrogen therapy. *Lancet* 1979; Sbre 1: 455-557.
11. Creasmen WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke Pearson DL. Estrogens replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 326.
12. Bergkvist L, Adami HO. The risk of breast cancer after estrogen and progestine replacement. *N England Med.* 1989; 321: 293-297.
13. Barret Oconor, E. Hormone replacement and Cancer. *Brit Med Bull* 1992; 48: 345-355.
14. Cifuentes I., Menendez C., Von Helde S. Terapia de reemplazo hormonal y mortalidad, *Rev Iberoamericana de Revisiones en Menopausia* 1998; 0: 18-23.
15. Bonnier P, Romain S, Giacalone L, Laffargue F. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85(1): 11-17.
16. Dupont W, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Int Med* 1991; 151: 67.
17. Henrich JB. The postmenopausal estrogen breast cancer controversy *JAMA* 1992; 268: 1900.
18. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
19. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause boon or

- bane Med J Aust 1988; 148: 213-4.
20. Steinberg KK., Thacker SB. A Meta-analysis of effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA. 1991; 265: 1985-1990.
21. Persons I., Thurfjell E., Bergstrom R., Holmberg L. Int J Cancer. 1997; 72: 758-61.
22. Wile AG., Opfell RW. Hormone replacement in previously treated breast cancer patients. Am J Surgery 1993; 165: 372-375.
23. Marchant D. Estrogen replacement therapy after breast cancer, risk versus benefit. Cancer 1993; 71(Suppl 6): 2169-2176.
24. Blumel MJ. Manual de consulta rápida. Editado Fundación Prosam. Santiago de Chile. Junio 1998.