

TERAPIA HORMONAL, ¿MÁS RIESGOS QUE BENEFICIOS O MÁS BENEFICIOS QUE RIESGOS?

RESUMEN

La menopausia es la manifestación clínica del cese de la función ovárica, que conlleva la presentación de síntomas que deterioran la calidad de vida y aumenta el riesgo de sufrir enfermedades crónicas, afectando la salud de la mujer en el último tercio de su vida. La indicación de la terapia de reemplazo hormonal (TH) dio la impresión de ser la solución para contrarrestar los efectos del climaterio femenino y mantener a la mujer 'joven por siempre'. La publicación del estudio Women's Health Initiative (WHI) mostró efectos negativos de una TH particular en mujeres mayores. El objetivo de este artículo es revisar el impacto de la TH, evaluando los beneficios en comparación con los riesgos, y trata de establecer cuándo se justifica el manejo clínico de la mujer climatérica.

PALABRAS CLAVE: Menopausia, función ovárica, salud de la mujer, terapia hormonal.

Luis Danckers

Ex Presidente de la Sociedad Peruana del Climaterio. Experto en Climaterio y Menopausia por NAMS. Segundo Vicepresidente de la FLASCYM.

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:108-116.

Hormone therapy: more risks than benefits or more benefits than risks?

ABSTRACT

Menopause is the clinical manifestation of ovarian function cessation that is associated with symptoms that deteriorate quality of life and increases chronic diseases risk, affecting woman's health in her last third of her life. It seemed hormonal replacement therapy (HT) was the solution to counteract women's climacteric effects and keep women 'young forever'. Women's Health Initiative (WHI) study publication showed negative effects of a particular HT in older women. This paper reviews HT impact, evaluating benefits against risks and trying to establish when clinical therapy is justified in climacteric women.

Key words: Menopause, ovarian function, woman's health, hormonal therapy.

INTRODUCCIÓN

La menopausia es la manifestación clínica del cese de la función reproductiva. No se presenta en todos los mamíferos; se la ha descrito solo en algunos primates, como los macacos, siendo la especie humana la que la presenta con más frecuencia, probablemente por el aumento

en la expectativa de vida⁽¹⁾. El cese de la función ovárica lleva a la ocurrencia de síntomas que deterioran la calidad de vida y aumenta el riesgo de sufrir enfermedades crónicas⁽²⁾, afectando la salud de la mujer en el último tercio de la vida.

Figura 1.

La indicación de la terapia de reemplazo hormonal (TH) dio la impresión, en la década del 80 y 90, de ser la solución para contrarrestar los efectos del climaterio femenino y mantener a la mujer 'joven por siempre' ⁽³⁾. Sin embargo, la publicación, el año 2002, del estudio

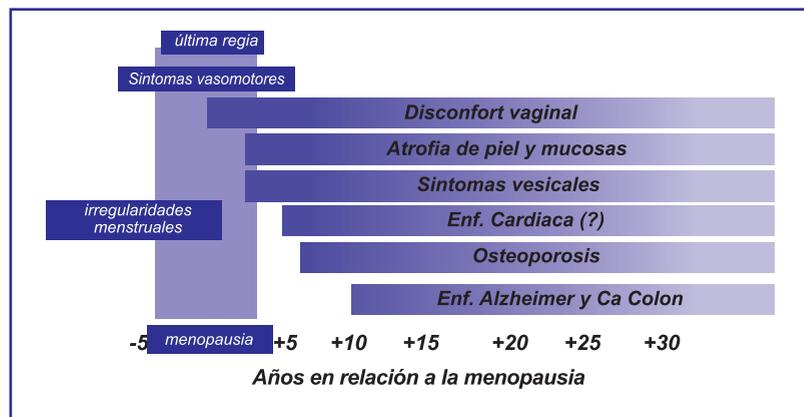


Figura 1. Sintomatología tardía de la menopausia.



Women's Health Initiative (WHI)⁽⁴⁾, mostró efectos negativos de una TH particular en mujeres mayores, cambió las expectativas que existían sobre los efectos positivos del uso de 'hormonas' en el climaterio y provocó un desconcierto, tanto en la profesión médica como en las pacientes, que se mantiene hasta la actualidad^(5,6). El objetivo de este artículo es revisar el impacto de la TH, evaluando los beneficios en comparación con los riesgos, y trata de establecer cuándo se justifica el manejo clínico de la mujer climatérica.

TH Y SINTOMATOLOGÍA CLIMATÉRICA

Existe consenso en relación al efecto benéfico de la TH en los síntomas vasomotores. La mayoría de autores postula que solo los síntomas vasomotores se relacionan con los cambios hormonales de la menopausia, siendo los síntomas psicológicos la respuesta de la mujer a su entorno. La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) indica en sus guías de manejo que la terapia de elección para los síntomas vasomotores es la TH y es también su principal indicación⁽⁷⁾. Un metanálisis de 24 estudios clínicos aleatorizados (ECA) que estudiaron a 3 329 mujeres encontró que la TH disminuyó en 75% la frecuencia y en 87% la severidad de los bochornos, cuando se comparó con placebo. Este análisis menciona además que las pacientes que recibieron placebo tuvieron también disminución de los bochornos; por lo tanto, el tratamiento con sustancias placebo podría disminuir algo la sintomatología vasomotora⁽⁸⁾.

TH Y ATROFIA UROGENITAL

La evidencia actual confirma que la TH, especialmente la aplicación tópica vaginal de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, normaliza la flora y reduce la atrofia localmente. Un metaanálisis

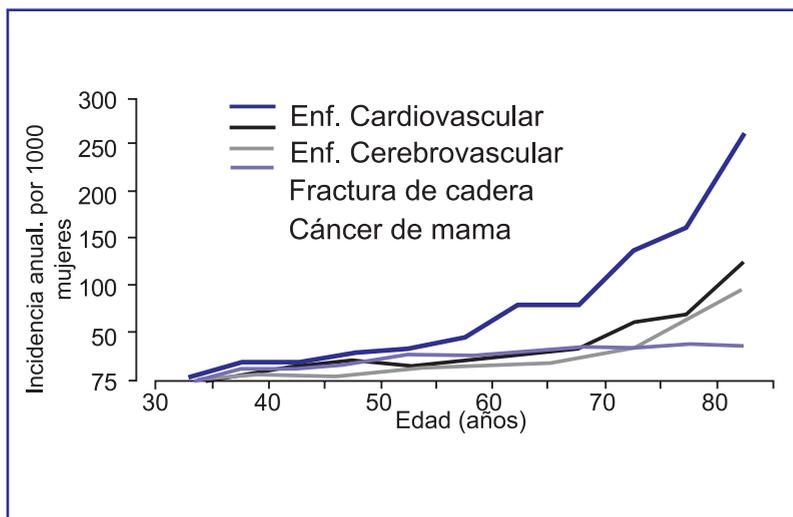


Figura 2. Incidencia de enfermedades crónicas en relación a la edad de la mujer. Wenger NK. Br Med J. 1997;315:1085-90.

publicado en la biblioteca Cochrane, que evalúa 19 estudios e incluye 4 162 mujeres, mostró que los estrógenos vaginales administrados en forma de pesarios, anillos, cremas o tabletas fueron igualmente útiles para tratar los síntomas de atrofia vaginal⁽⁹⁾.

Los cuadros de disuria e infección urinaria son frecuentes en la mujer posmenopáusica. Sin embargo, existen pocos ECA con un número suficiente de pacientes que permitan evaluar los efectos de la TH en estos casos. Una revisión sistemática de 10 artículos, que incluía solo 334 mujeres, reveló un beneficio significativo de la TH comparado con placebo, en relación al riesgo de infección urinaria (OR 2,51; IC95% 1,48 a 4,25), obteniéndose mejores resultados cuando se utilizó la aplicación tópica de estrógenos en la vagina^(10,11).

TH Y PIEL

Se ha demostrado que existen abundantes receptores de estrógenos en la piel. El hipoestrogenismo de la posmenopausia se asocia a sequedad, formación de arrugas y mala cicatrización de heridas. El adelgazamiento de la piel se debería

a la disminución del colágeno y la humedad cutánea⁽¹²⁾. El contenido de colágeno en la piel se puede medir evaluando el grosor de la piel por ultrasonografía o por medio de marcadores del colágeno en las muestras de biopsia de piel. Estos métodos muestran que después de la menopausia disminuye el contenido de colágeno cutáneo.

El tratamiento con estrógenos aumenta el contenido de colágeno, la hidratación, el grosor y la elasticidad de la piel, en mujeres posmenopáusicas. Incluso, algunos estudios sugieren que la TH mejora la cicatrización de heridas dérmicas. Los estudios no han mostrado consistentemente que la estrogenoterapia mejore el flujo sanguíneo, el contenido de elastina y la secreción sebácea en la piel⁽¹³⁾.

TH Y EFECTO CARDIOVASCULAR

Hace más de 25 años, se demostró que la menopausia se asociaba a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) e infarto del miocardio⁽¹⁴⁾. Figura 2.

El mayor riesgo se presentó en mujeres menores de 35 años con menopausia



quirúrgica (OR 7,2; IC95% 4,5 a 11,4). Palmer comparó mujeres con menopausia antes de los 45 años con aquellas que la habían presentado después de los 50 y observó que el riesgo de infarto era el doble en el primer grupo⁽¹⁵⁾. Diversos estudios muestran que la menopausia, a través de los cambios biológicos que ocurren en esta etapa, aumenta el riesgo coronario.

En monas, por ejemplo, se ha observado que la ooforectomía aumenta entre 15 y 20% los niveles plasmáticos de colesterol total y de LDL-colesterol, lipoproteína asociada con el riesgo cardiovascular⁽¹⁶⁾.

La posmenopausia implica una mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico, el cual es a su vez un factor de ECV. Datos publicados por investigadores latinoamericanos en la revista *Climacteric* (Estudio Redlinc II) señalan que las mujeres que tienen 5 o más años desde la menopausia tienen mayor riesgo de presentar síndrome metabólico (OR 1,32; IC95% 1,15 a 1,51⁽¹⁷⁾).

La ECV no es una enfermedad exclusiva de los hombres; se presenta también en las mujeres, particularmente después de la menopausia⁽¹⁸⁾. Es más, se ha demostrado que sobrepasa por mucho al cáncer de mama como causa de muerte en este grupo etáreo y, a pesar de ello, el riesgo de ECV es percibido inadecuadamente, no solo por las propias mujeres, sino también por los médicos. Estadísticas de los EE UU, desde 1984, muestran que anualmente mueren más mujeres que hombres por ECV y esta diferencia se observa también en países europeos.

El mecanismo mediante el cual los vasos sanguíneos responden a las hormonas ováricas está mediado por los receptores estrogénicos, especialmente alfa, aunque se ha demostrado la presencia

de ambos receptores en el endotelio y en las células musculares lisas de las arterias (19). Los estrógenos actuarían como vasodilatadores a través de variados mecanismos (20): aumentando la síntesis de óxido nítrico (un conocido vasodilatador) y disminuyendo la producción de endotelina-1 (sustancia vasoconstrictora), e inhibiendo además la respuesta vascular a este péptido, así como a la angiotensina II. Estos mecanismos resultan en una inhibición del sistema renina angiotensina y de su enzima convertidora. Adicionalmente, modulan la relajación arterial dependiente de acetilcolina y producen un incremento de la producción de prostaciclina, siendo también inhibidores de los canales de calcio.

Además del efecto vasodilatador, los estrógenos actuarían en el mismo proceso aterosclerótico, lo que pudiera explicar un rol preventivo en las enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que favorecen la supervivencia de las células endoteliales al disminuir la apoptosis celular y mejorar la resistencia a la injuria, reduciendo el paso de LDL-colesterol al endotelio⁽²¹⁻²³⁾. Disminuyen la síntesis de citoquinas involucradas en la formación de la placa aterosclerótica -como las moléculas de adhesión de los monolitos (VCAM-1) y la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1)-, bloquean la respuesta migratoria de las células a ese péptido y disminuyen también la síntesis de citoquinas, que provocan migración y proliferación de células musculares lisas⁽²⁴⁻²⁷⁾. Todos estos efectos endoteliales son capaces de explicar el efecto antiaterogénico de los estrógenos, sin menoscabar la importancia de los cambios lipídicos de los estrógenos en el plasma⁽²⁸⁾.

El efecto antiaterogénico de los estrógenos es sugerido también por estudios clínicos. Así, por ejemplo, se ha observado que las mujeres posmenopáusicas con

terapia estrogénica transdérmica tienen menor grosor de la íntima de la arteria carótida⁽²⁹⁾; y otro estudio muestra que la TH es capaz de reducir en promedio 28% el tamaño de las placas ateroscleróticas carotídeas, luego de seis meses de tratamiento⁽³⁰⁾.

Por lo mencionado anteriormente, se podría plantear que existe una alta probabilidad de un efecto antiaterogénico de los estrógenos.

Hasta el año 2002, estudios observacionales mostraban una reducción de alrededor de 50% del riesgo coronario, tanto en mujeres que usaban terapia estrogénica como en aquellas que usaban TH combinada. Sin embargo, un meta-análisis advirtió que, aunque este efecto protector cardiovascular era claro, podrían existir sesgos en los estudios que invalidarían estos resultados⁽³¹⁾.

Las primeras dudas sobre el efecto cardioprotector de los estrógenos surgieron con la publicación del estudio HERS, un ECA que incluyó casi tres mil mujeres, con una edad promedio de 67 años, portadoras de enfermedad coronaria, que fueron tratadas con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona en forma combinada continua, durante un promedio de cuatro años. Se observó que las usuarias de TH no obtenían cardioprotección e incluso se apreció un incremento del riesgo de ECV el primer año de tratamiento⁽³²⁾. En el seguimiento de esta cohorte, se observó que, después del aumento del riesgo de ECV del primer año, los eventos coronarios disminuían progresivamente en los siguientes años y se planteó la hipótesis que si se continuaba el estudio por más de 4 años el riesgo global finalmente disminuiría. Sin embargo, cuando se publicaron los resultados del seguimiento de esta misma cohorte a los 6,8 años, se observó



Tabla. TH y riesgo de enfermedad cardiovascular, de acuerdo al tiempo de menopausia. Rossouw y col. JAMA. 2007;297:1465-77.

Años desde la menopausia	Razón de riesgo	IC	Exceso de riesgo absoluto (10 000 mujeres-año)
< 10	0,76	0,50-1,16	-6
10 to 19	1,10	0,84-1,45	4
>20	1,28	1,03-1,58	17

que la TH definitivamente no otorgaba una protección de ECV secundaria en pacientes coronarias⁽³³⁾. La publicación casi simultánea del estudio WHI, un ECA diseñado para mostrar la protección primaria de enfermedad coronaria, no solo no mostró el efecto protector que se esperaba sino que señaló que las usuarias de TH presentaban un incremento de 29% del riesgo de enfermedad coronaria⁽⁴⁾. Dos estudios publicados el año 2007 mencionan que habría cierto grado de protección cardiaca cuando la TH se inicia desde el inicio de la menopausia^(34,35).
Tabla.

Los accidentes cerebrovasculares son causa importante de muerte en las mujeres. Se especuló que algún efecto de la TH en la incidencia de esta enfermedad tendría importancia epidemiológica significativa. Un metanálisis, que incluyó 39 769 mujeres, de 28 ECA, diseñado para evaluar el riesgo de enfermedades cerebrovasculares en usuarias de TH, mostró que la terapia hormonal se asociaba con un incremento significativo en el riesgo de: cualquier tipo de ictus (OR 1,29; IC95% 1,13 a 1,47), fueran ictus no fatales, mortales o invalidantes. No se encontró mayor riesgo de accidentes hemorrágicos o crisis isquémicas transitorias. Tampoco se observó diferencia en el riesgo cuando se comparó a usuarias con terapia estrogénica sola o combinada con progestinas⁽³⁶⁾.

Desde hace más de 10 años, existen comunicaciones en los cuales el uso de TH incrementa entre 2 y 5 veces más el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Un EAC que siguió 16 608 mujeres de 50 a 79 años, durante 5,6 años, mostró que el riesgo absoluto de TEV con el uso de estrógenos conjugados orales y acetato de medroxiprogesterona era 3,5 por 1 000 personas-años, comparado con solo 1,7 por 1 000 personas-años en el grupo control⁽³⁷⁾. Se ha planteado que el riesgo depende de la forma de administración de la hormona, así como de factores de riesgo inherente a cada mujer. Un metanálisis diseñado para evaluar el riesgo de trombosis venosa en usuarias de TH, incluida la embolía pulmonar, mostró que el riesgo de un primer episodio variaba entre 1,22 (IC95% 0,76 a 1,94) y 4,50 (IC95% 1,30 a 15,10) y que este era similar para trombosis venosa o embolía pulmonar⁽³⁸⁾. Este efecto es mayor en el primer año de terapia, período en el cual aumenta hasta seis veces más. El estudio ESTHER, llevado a cabo en Francia, mostró que el uso de TH transdérmico fue seguro para riesgo tromboembólico, dependiendo de la progestina usada⁽³⁹⁾.

Entre los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes mellitus (DM) ocupa un lugar relevante. Algunos estudios sugieren que existe un efecto beneficioso del uso de estrógenos sobre el riesgo de DM. El estudio HERS, en un análisis posterior a

la publicación original, analizó la evolución de 2 099 mujeres sin DM que fueron seguidas por cuatro años y observó que la glicemia en ayunas aumentó significativamente entre las mujeres asignadas al grupo placebo, pero no se modificó en la usuarias de TH⁽⁴⁰⁾. La incidencia de DM bajó 35% en las mujeres con hormonoterapia, de 9,5% en el grupo control a 6,2% en las usuarias de TH (RR 0,65; IC95% 0,48 a 0,89). Esta disminución en los cuadros de DM no estuvo asociada a la baja de peso o disminución del perímetro abdominal en las usuarias. La evaluación del estudio WHI encuentra también una disminución de 21% de casos de DM en las usuarias de TH comparado con el grupo control⁽⁴¹⁾.

TH Y OSTEOPOROSIS

En animales de laboratorio, se ha observado que la menopausia quirúrgica provoca pérdida de masa ósea. En ovejas ooforectomizadas, el volumen y grosor trabecular óseo se reducen y la separación trabecular aumenta; este deterioro se asocia a un incremento de los marcadores de reabsorción ósea⁽⁴²⁾.

Estos cambios metabólicos se reflejan en una pérdida de masa ósea que comienza algunos años antes de la menopausia. Un estudio longitudinal muestra que la densidad mineral de la columna y cadera disminuye alrededor de 0,4% al año, en el período premenopáusico, aumentando esta pérdida tres veces más en la primera década después de la menopausia, para volver a los niveles de pérdida premenopáusica en las décadas siguientes⁽⁴³⁾. Figura 3.

Esta pérdida de masa ósea no tiene repercusión clínica inmediatamente después de la menopausia. Cherry, por ejemplo, ha mostrado que, aunque las fracturas en mujeres aumentan continuamente con la edad, no se observa un

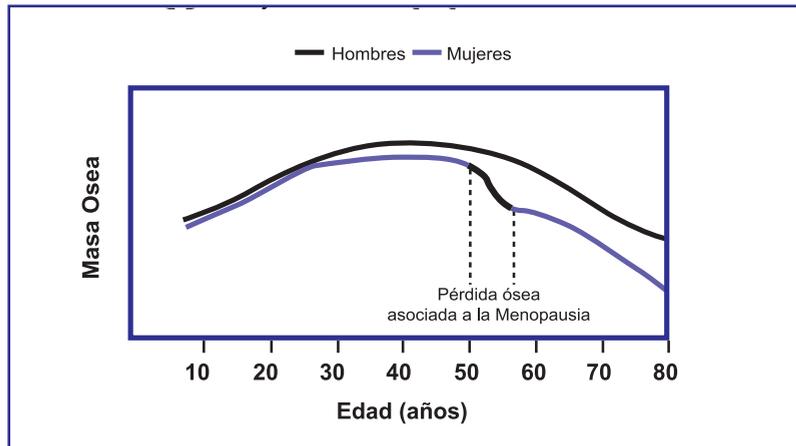


Figura 3. Masa ósea por edad y sexo. Adaptado de Finkelstein JS. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. 1999;1366-73. Riggs BL, Melton LJ III. N Engl J Med. 1986;314:1676-86.

cambio significativo de su incidencia en el período menopáusico⁽⁴⁴⁾. Deben pasar años y perderse la integridad estructural del hueso y una cantidad significativa de masa ósea antes que aparezcan las fracturas patológicas.

La osteoporosis tiene una etiología compleja y se la considera actualmente una enfermedad poligénica, en la cual los determinantes genéticos son modulados por factores nutricionales, ambientales y hormonales. La pérdida de masa ósea durante el período posmenopáusico se vincula con el hipoestrogenismo característico de este período de la vida de la mujer. Esta relación se refleja en el hecho que son las mujeres posmenopáusicas las que poseen los niveles más bajos de estradiol y más altos de FSH y, siendo las más hipoestrogénicas, tienen el mayor riesgo relativo de fractura, siendo de 6,9 para cadera y 7,9 para vértebras⁽⁴⁵⁾. La deficiencia estrogénica conduce a la osteoporosis a través de múltiples mecanismos. Así por ejemplo, el déficit estrogénico aumenta la síntesis del factor de necrosis tumoral a nivel de células T; esta citoquina incrementa directamente la reabsorción ósea, aumentando además la sensibilidad del osteoclasto al Rankl, un

factor osteoclastogénico primordial⁽⁴⁶⁾. El hecho que estén involucradas citoquinas inflamatorias en el incremento de la actividad osteoclástica y que los estrógenos tengan actividad antiinflamatoria, disminuyendo la actividad de la óxido nítrico sintetasa (iNOS), ha llevado a estudiar el rol de esta enzima en la patogénesis de la osteoporosis inducida por hipoestrogenismo. Cuzzocrea ha observado que la ooforectomía induce iNOS, conduciendo a una sobreproducción de óxido nítrico y acumulación de moléculas altamente reactivas, gatillando la acumulación local de citoquinas, como la IL-1 beta, IL-6 y TNF-alfa, que aumentan la osteoclastogénesis e incrementan la pérdida ósea⁽⁴⁷⁾. Figura 4.

El efecto antireabsortivo de los estrógenos es mediado en forma indirecta, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de citoquinas que modulan el reclutamiento de células en la médula ósea, como TNF-alfa, IL-1beta e IL-10 (48), y en forma directa vía receptores estrogénicos alfa, reduciendo la maduración de los osteoclastos⁽⁴⁹⁾.

Un metanálisis que incluyó 22 estudios mostró que la TH disminuyó el riesgo de

fracturas no vertebrales en 27%; este efecto fue mayor en las mujeres menores de 60 años con una disminución de 33%, comparada con solo 12% en las mujeres mayores⁽⁵⁰⁾. Por otro lado, el estudio WHI comunicó una reducción de fractura de cadera de 34%⁽⁴⁾.

TH Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Mucho se ha discutido sobre los efectos del déficit estrogénico en el SNC. Se ha observado que los esteroides ováricos actúan no solo a nivel de neuronas que regulan el sistema gonadal, sino también en áreas del cerebro no relacionadas directamente con la función sexual. Estudios en animales en la etapa fetal revelan que la acción transitoria de los esteroides sexuales es crucial para el dimorfismo de la conducta sexual (masculina o femenina) en la vida adulta.

En la mujer sexualmente madura, los estrógenos, a través de mecanismos genómicos, regulan la acción y liberación de serotonina, dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC y a través de ellos influyen en la capacidad cognitiva de la mujer. Por otra parte, actuando mediante mecanismos no genómicos, regulan la excitabilidad eléctrica y la función sináptica de las neuronas.

Además de las acciones neuroquímicas de los estrógenos en el SNC, los esteroides ováricos tienen funciones tróficas. Estudios en modelos animales y en cultivos celulares sugieren que la pérdida de estrógenos y progesterona en la menopausia vuelve al cerebro más vulnerable a traumatismos agudos y a las enfermedades crónicas degenerativas⁽⁵¹⁾.

Hasta la publicación del estudio WHIMS, investigación que estudió la función cognitiva en mujeres del WHI, se pensó que

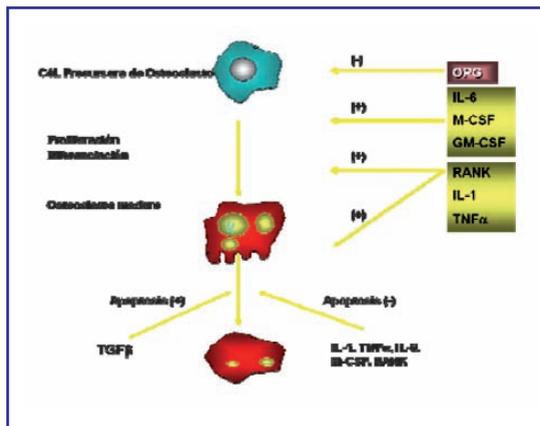


Figura 4. Acción de las citoquinas inflamatorias sobre la actividad osteoclástica.

la TH podía disminuir el riesgo de demencia, especialmente Alzheimer.

Esta hipótesis se basó en investigaciones que informaron la presencia de receptores de estrógeno en las neuronas colinérgicas, células comprometidas en la enfermedad de Alzheimer. Se postuló que, presentando los estrógenos efectos neurotróficos, antioxidantes y antiinflamatorios, era posible que la TH disminuyera el riesgo de Alzheimer. Otro estudio señaló que las mujeres premenopáusicas presentan mayor cantidad de sustancia blanca a nivel cerebral comparado con las

posmenopáusicas, pero cuando estas últimas usaban TH, el volumen de sustancia blanca era equivalente al de las mujeres jóvenes⁽⁵²⁾.

Las hipótesis mencionadas debieron descartarse cuando el estudio WHIMS señaló que la hormonoterapia con estrógenos conjugados más acetato de medroxi-

progesterona en mujeres mayores de 65 años no disminuyó, sino por el contrario, aumentó el riesgo de demencia (RR 2,05; IC95% 1,21 a 3,48)⁽⁵³⁾. Adicionalmente, el estudio mostró que el riesgo de desarrollar demencia aumentó con la edad de las usuarias, de modo que si se consideraba como 1,0 el riesgo de demencia para las mujeres que iniciaron la terapia a los 65 años, este se elevó a 3,5 cuando la TH se inició a los 70 años y a 12,2 cuando se inició a los de 75 años.

Por lo mencionado, el uso de TH no se la recomienda para la prevención de demencia o de la declinación cognitiva en

mujeres mayores de 65 años. Tampoco deberá recomendarse para mejorar la función cognitiva en mujeres con diagnóstico establecido de enfermedad de Alzheimer, de acuerdo a los resultados de un metanálisis publicado en la Biblioteca Cochrane⁽⁵⁴⁾.

Algunos expertos mencionan, sin embargo, que la terminación prematura del WHI disminuyó el poder estadístico, para que los resultados del WHIMS fueran confiables y, por lo tanto, no se puede determinar hasta el momento si los estrógenos indicados durante la transición menopáusica pudieran tener algún efecto preventivo en la enfermedad de Alzheimer. Lo anterior es apoyado por Sherwin, quien indica que la TH iniciada tempranamente puede preservar la memoria, pero su demora tendría poco o nulo efecto sobre la función cognitiva⁽⁵⁵⁾.

TH Y CÁNCER DE MAMA

El brazo del estudio WHI con uso de estrógenos equinos conjugados y medroxi-progesterona mostró un leve incremento del riesgo de cáncer de mama, alrededor de un caso más por mil usuarias⁽⁴⁾ Figura 5. Esta información fue ampliamente difundida, tanto a nivel de la profesión médica como de la población en general, lo cual determinó una disminución en el uso de la TH.

Sin embargo, al analizar la información del estudio se observó un incremento en el número de lesiones invasoras de cáncer de mama más no de lesiones *in situ*. Si se le atribuyera a la TH un rol etiológico en la neoplasia, se hubiera esperado un mayor número de lesiones preinvasoras, por el 'corto' tiempo de uso de las hormonas. El hecho de encontrar un incremento en el número de neoplasias invasoras podría sugerir que la TH aceleró la evolución de la neoplasia ya instalada,

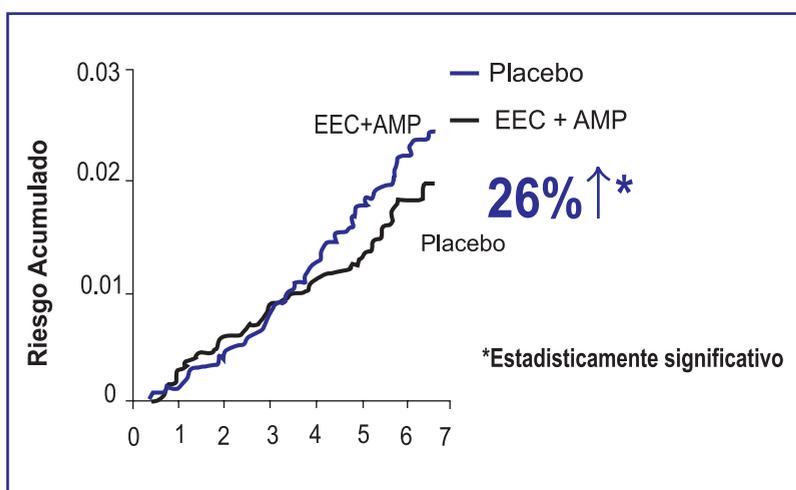


Figura 5. Cáncer de mama invasor, en el estudio WHI. Writing Group for the Women's Health Initiative. JAMA. 2002; 288:321-33.

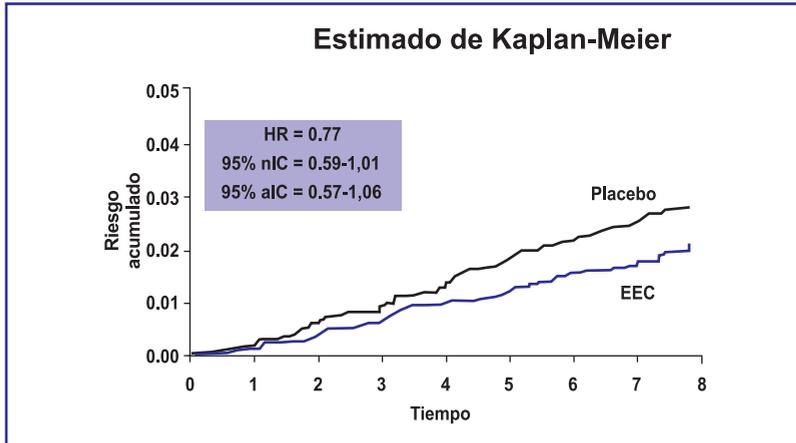


Figura 6. Cáncer de mama por categorías y TH combinada. Chlebowski R y col. JAMA. 2003;289(24).

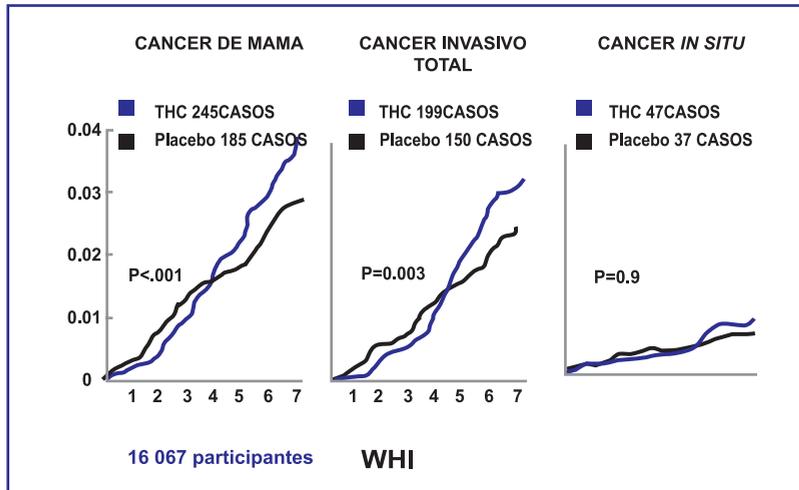


Figura 7. WHI: Efecto de los estrógenos en el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo. Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA. 2004; 291:1701-12.

en comparación con el grupo control⁽⁵⁶⁾. Figura 6.

Por otro lado, el análisis del brazo del estudio WHI en pacientes histerectomizadas, en el que se comparó el uso de estrógenos equinos conjugados solos contra placebo, demostró una leve disminución de la incidencia de cáncer de mama⁽⁵⁷⁾. Figura 7.

El resultado de este segundo brazo del estudio sugeriría que el efecto de la TH,

en relación a la proliferación del cáncer de mama, estaría dado ya sea por la medroxiprogesterona sola o combinada con los estrógenos equinos conjugados. Franke menciona, por otro lado, que la progesterona micronizada, dihidrogesterona y tibolona inducen apoptosis celular a nivel de la mama (58). De Lignieres y col., en su trabajo con una cohorte de 3 175 mujeres seguidas por 8,9 años en promedio, donde 55% de las pacientes usó estrógenos transdérmicos y progestinas distintas a medroxiprogesterona,

encontraron un RR de cáncer de mama de 0,98 (IC95% 0,65 a 1,5) en el grupo de usuarias de TH (59). Esta observación fue posteriormente corroborada por Fournier y col., quienes al evaluar la cohorte E3N-EPIC de 54 548 mujeres seguidas por un promedio de 5,8 años, observaron un RR de cáncer de mama de 1,1 (IC95% 0,8 a 1,6) para las usuarias de estrógenos solos, de 0,9 (IC95% 0,7 a 1,2) para las usuarias de estrógenos con progesterona micronizada y de 1,4 (IC95% 1,2 a 1,7) para las usuarias de estrógenos y progestinas sintéticas, entre las que se incluía medroxiprogesterona⁽⁶⁰⁾.

El leve incremento de riesgo de cáncer de mama mencionado es similar al que se presenta si una mujer tiene su menarquia antes de los 11 años o si tiene su primer bebe después de los 35 años, no dejando de lado el factor sobrepeso. Al momento, la evidencia sugiere que la medroxiprogesterona podría aumentar el riesgo de cáncer de mama, pero la combinación de estrógenos con progesterona micronizada no.

Conclusiones.

La terapia hormonal:

- Mejora los síntomas climatéricos. El uso de testosterona, agregada a la terapia convencional, podría ser de utilidad en las mujeres ooforectomizadas. No hay base científica para indicar terapias alternativas para tratar las molestias climatéricas.
- La aplicación tópica de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas normaliza la flora vaginal y reduce la atrofia vaginal. La TH sistémica es beneficiosa para la atrofia urogenital.
- El tratamiento con estrógenos ha mostrado en repetidos estudios que



aumenta el contenido de colágeno, la hidratación, el grosor y la elasticidad de la piel en mujeres posmenopáusicas.

- La menopausia implica un incremento del riesgo de ECV en la mujer. Este mayor riesgo se debe al deterioro metabólico que produce el cese de la función ovárica y aunque la TH tiene efectos positivos en el sistema cardiovascular, y es biológicamente posible que su uso disminuya el riesgo de ECV, los estudios como el WHI y el HERS con terapias orales (EEC + AMP) y en pacientes de más de 60 años sugieren, por el contrario, un incremento de esta patología. La utilización de TH desde el inicio de la menopausia, sin embargo, podría tener un efecto beneficioso.
- El riesgo de tromboembolismo asociado al uso de TH se presenta cuando hay factores predisponentes. A edad más tardía de inicio, más riesgo. El uso de TH transdérmica y progestinas agonistas de progesterona tendrían un efecto no dañino.
- La menopausia desencadena una pérdida de masa ósea que aumenta el riesgo de fractura en las mujeres mayores. Esta pérdida ósea es desencadenada por el aumento de la osteoclastogénesis inducida por citoquinas dependientes de estrógenos. La TH tiene propiedades antireabsorptivas en el hueso. Su uso aumenta la masa ósea y disminuye el riesgo de fractura.
- La TH, según los estudios actuales, no serviría para prevenir el deterioro del sistema nervioso central; sin embargo, hay estudios que indican que su uso desde el inicio de la menopausia tendría mejores resultados.
- La TH genera un leve incremento del riesgo de cáncer de mama, menos del 1% por año. La medroxiprogesterona podría aumentar el riesgo de cáncer de mama. Los estudios sugieren que la combinación de estrógenos con progesterona micronizada no incrementa el riesgo.
- La TH debe ser utilizada en la paciente adecuada, en el momento adecuado, desde el inicio de la menopausia y por el tiempo pertinente para lograr el objetivo de tratar y prevenir. Debemos tener presente que más mujeres mueren de problemas cardiovasculares que de cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nozaki M, Mitsunaga F, Shimizu K. Reproductive senescence in female Japanese monkeys (*Macaca fuscata*): age- and season-related changes in hypothalamic-pituitary-ovarian functions and fecundity rates. *Biol Reprod.* 1995;52:1250-7.
2. NAMS. Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2000;7:5-13.
3. Authors listed. Editorial: "Forever feminine" or "forever young". *Pac Med Surg.* 1967;75:132-3.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
5. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, et al. Patient's and clinician's attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause.* 2004;11:57-61.
6. Heitmann C, Greiser E, Doren M. The impact of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany. *Menopause.* 2005;12:405-11.
7. NAMS. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14(2):168-82.
8. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen-progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD002978.
9. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD001500.
10. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12:15-20.
11. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:892-7.
12. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:555-68.
13. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric.* 2005;8:110-23.
14. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139:47-51.
15. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 1992;136:408-16.
16. Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, Koritnik DR. Ovariectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis.* 1985;5:192-200.
17. Royer M, Castelo-Branco C, Blümel J, et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric.* 2007;10:164-70.
18. Tabassome S. Cardiovascular disease in the postmenopausal woman. *Gynaecology Forum.* 2007;12(4):4-6.
19. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER) beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2713-20.
20. Arnal JF, Douin-Echinard V, Brouchet L, et al. Understanding the oestrogen action in experimental and clinical atherosclerosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20:539-48.
21. Ling S, Zhou L, Li H, Dai A, Liu JP, Komesaroff PA, Sudhir K. Effects of 17beta-estradiol on growth and apoptosis in human vascular endothelial cells: influence of mechanical strain and tumor necrosis factor-alpha. *Steroids.* 2006;71:799-808.
22. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation.* 1997;95:1768-72.
23. Sanjuan A, Castelo-Branco C, Colodron M, Ascaso C, Vicente JJ, Ordi J, et al. Effects of estradiol, cyproterone acetate, tibolone and raloxifene on uterus and aorta atherosclerosis in oophorectomized cholesterol-fed rabbits. *Maturitas.* 2003;45:59-66.
24. Mori M, Tsukahara F, Yoshioka T, Irie K, Ohta H. Suppression by 17beta-estradiol of monocyte adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptors. *Life Sci.* 2004;75:599-609.
25. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, Takahashi T, Saito Y, Nakamura T, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and



- other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005;96:148-53.
26. Yada-Hashimoto N, Nishio Y, Ohmichi M, Hayakawa J, Mabuchi S, Hisamoto K, et al. Estrogen and raloxifene inhibit the monocytic chemoattractant protein-1-induced migration of human monocytic cells via nongenomic estrogen receptor alpha. *Menopause.* 2006;13:935-41.
 27. Geraldes P, Sirois MG, Bernatchez PN, Tangway JF. Estrogen regulation of endothelial and smooth muscle cell migration and proliferation: role of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1585-90.
 28. Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M, Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: Cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. *Revista Médica de Chile.* 1990;118:382-87.
 29. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Kumakura H, Takayama Y, Sakamaki T, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res.* 2005;28:579-84.
 30. Akkad A, Hartshorne T, Bell PR, al-Azzawi F. Carotid plaque regression on oestrogen replacement: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11:347-8.
 31. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health.* 1998;19:55-72.
 32. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-13.
 33. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:49-57.
 34. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007;356:2591-602.
 35. Rossouw J, Prentice R, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465-77.
 36. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ.* 2005;330:342-5.
 37. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573-80.
 38. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med.* 2005;2 Suppl A:S18-27.
 39. Canonin M, Ogger E, Scarabin P, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the Esther study. *Circulation.* 2007;115:840-5.
 40. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:1-9.
 41. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.* 2004;47:1175.
 42. Newton BI, Cooper RC, Gilbert JA, Johnson RB, Zardiackas LD. The ovariectomized sheep as a model for human bone loss. *Comp Pathol.* 2004;130:323-6.
 43. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteop Int.* 2002;13:105-12.
 44. Cherry N, Parker G, McNamee R, Wall S, Chen Y, Robinson J. Falls and fractures in women at work. *Occup Med (Lond).* 2005;55:292-7.
 45. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339:733-8.
 46. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen regulation of immune cell bone interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:256-74.
 47. Cuzzocrea S, Mazzone E, Dugo L, Genovese T, Di Paola R, Ruggeri Z, et al. Inducible nitric oxide synthase mediates bone loss in ovariectomized mice. *Endocrinology.* 2003;144:1098-107.
 48. Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res.* 2006;54:298-302.
 49. Sorensen MG, Henriksen K, Dziedziel MH, Tanko LB, Karsdal MA. Estrogen directly attenuates human osteoclastogenesis, but has no effect on resorption by mature osteoclasts. *DNA Cell Biol.* 2006;25:475-83.
 50. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001;285:2891-7.
 51. Simpkins JW, Yang SH, Wen Y, Singh M. Estrogens, progestins, menopause and neurodegeneration: basic and clinical studies. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:271-80.
 52. Ha DM, Xu J, Janowsky JS. Preliminary evidence that long-term estrogen use reduces white matter loss in aging. *Neurobiol Aging.* 2007 Dec;28(12):1936-40.
 53. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2651-62.
 54. Hogervorst E, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003799.
 55. Sherwin BB. Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Horm Behav.* 2005;47(3):371-5.
 56. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. *JAMA.* 2003;289(24):3243-53.
 57. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.
 58. Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas.* 2003;46 (S-I):S55-8.
 59. De Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttann F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric.* 2002;5:332-40.
 60. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2005;114:448-54.