

TERAPIA HORMONAL EN LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA Y EN LA POSMENOPAUSIA: ESTADO ACTUAL

CURRENT STATUS OF THE HORMONE THERAPY
DURING THE MENOPAUSAL TRANSITION AND POST-MENOPAUSA

Pedro R. Figueroa-Casas

ABSTRACT

Starting from prospective clinical studies that have evaluated its benefits and risks,

hormone replacement therapy in menopause women has been reassessed in its indications in the last four years. In October, 2004 a Latinamerican Experts Consensus was carried out, such report with some modifications is presented in this publication.

The conclusions the experts reached were the following: 1) Hormone Therapy is the gold standard for the control of moderate to severe vasomotor symptoms; 2) this therapy must be indicated in an individual manner and only in symptomatic women in which the benefit is greater than the risk; 3) the least effective dose must be used; 4) it must be used neither for cardiovascular prevention, osteoporosis, colon cancer nor for mental disorder; 5) the patient must be informed about the benefits and risks.

RESUMEN

La terapia hormonal para la mujer en menopausia ha sido revalorizada en sus indicaciones en los últimos cuatro años, a partir de estudios clínicos prospectivos que han evaluado sus beneficios y riesgos. En octubre de 2004 se efectuó un Consenso de Expertos Latinoamericanos cuyo

informe, con algunas modificaciones, se presenta en esta publicación.

Las conclusiones a las que arribaron los expertos indican que: 1) la terapia hormonal es el estándar de oro para el control de los síntomas vasomotores moderados a severos; 2) esta terapia se debe indicar de manera individualizada y solo en mujeres sintomáticas en las que el beneficio sea mayor que el riesgo; 3) se debe utilizar la menor dosis efectiva; 4) no se debe indicar solo para prevención cardiovascular, osteoporosis, cáncer de colon ni para el deterioro mental; 5) se debe informar a la paciente de los beneficios y los riesgos.

Desde hace poco más de dos años la Terapia Hormonal para la mujer en menopausia experimentó un vuelco fundamental en su indicación, pasando a ser de un tratamiento altamente recomendable a un recurso a utilizar sólo en una escasa proporción de ellas y por tiempo limitado.

Dicho cambio se debió, fundamentalmente, a la aparición del estudio más numeroso realizado en salud femenina (1) y a la repercusión altamente negativa que el mismo tuvo en la prensa con respecto a la Terapia Hormonal (2), todo lo cual se reflejó en una notable disminución en las ventas de medicamentos para la menopausia

que contuvieran estrógenos y progesterona o derivados (3,4).

En la actualidad, la aparición de nuevos resultados de dicho estudio (5-11) y la existencia de consensos que han analizado en profundidad la bibliografía sobre la Terapia Hormonal (12-16) han permitido reevaluar los resultados y producir conclusiones que revalorizan el papel que la Terapia Hormonal desempeña actualmente y promueven su aplicación racional. También ha colaborado en este sentido la publicación de estudios recientes que han utilizado dosis bajas y ultrabajas de estrógenos y progestágenos (menores a las utilizadas en el Women's Health Initiative) con buenos resultados clínicos, muy escasos efectos colaterales y sin modificaciones relevantes sobre el endometrio ni la mama en series que abarcan hasta tres años de uso (17-20).

Uno de los últimos consensos realizados se efectuó en octubre de 2004 en Bahía, Brasil (21,22) y contó con la participación de un grupo de expertos latinoamericanos entre los cuales fui incluido. Este Grupo produjo un consenso que constituye la base fundamental de este informe, algunos de cuyos párrafos son reproducidos textualmente- pero al cual le he efectuado modificaciones y agregados incluyendo comentarios extraídos de referencias bibliográficas aparecidas con posterioridad a la documentación analizada en el consenso de Bahía (9-11).

Esta presentación consta de tres partes. En la primera se refiere la información derivada de los estudios recientes. En la segunda y, en base a dichos datos, se incluyen recomendaciones para el uso de Terapia Hormonal y en la tercera se resumen las conclusiones más importantes.

INFORMACIÓN ACTUAL SOBRE TERAPIA HORMONAL

1. La Terapia Hormonal con estrógenos y progestágenos produce un incremento del riesgo de trombosis, que se incrementa aún más con la edad, el sobrepeso, la obesidad y la presencia del Factor V de

Leyden. Dicho riesgo es, para el uso de estrógenos solos, leve y limitado a las Trombosis Venosas tanto superficiales como profundas.

2. Se ha observado un leve aumento en el riesgo de ACV tanto con estrógenos solos como con estrógenos más progestágenos

3. No se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de mama en los primeros siete años de uso de Terapia Hormonal con estrógenos solos. Con la Terapia Hormonal con estrógenos más progestágenos se ha registrado un leve aumento de este riesgo.

4. No se ha registrado aumento del riesgo de enfermedad coronaria, con el uso de estrógenos solos y sí, incremento muy leve con el uso de estrógenos y progestágenos.

5. Se ha observado una leve disminución del riesgo de padecer osteoporosis y fracturas por osteoporosis, tanto con estrógenos solos como con estrógenos más progestágenos.

6. Se ha registrado una leve disminución del riesgo de padecer cáncer colorectal con el uso de estrógenos más progestágenos.

7. No se han registrado cambios significativos en la presión arterial con estrógenos solos ni con estrógenos más progestágenos.

8. No está contraindicada la adición al tratamiento hormonal de otros medicamentos, como antidepresivos, ansiolíticos ni de complementos alimentarios. En el caso de estar indicados para el manejo de los síntomas de la transición a la menopausia y climaterio

9. No está contraindicado adicionar al tratamiento hormonal otros medicamentos útiles para la profilaxis o el tratamiento de ciertos estados comórbidos como antiagregantes

plaquetarios, estatinas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

10. Recientes investigaciones aleatorizadas han hallado una disminución en el riesgo de padecer diabetes en las pacientes bajo Terapia Hormonal con respecto al grupo control, lo cual es un beneficio adicional a considerar.

11. Recientes publicaciones señalan una disminución de riesgos y una razonable conservación de los beneficios de la Terapia Hormonal con el uso de dosis bajas y ultrabajas de estrógenos solos y de estrógenos más progestágenos.

12. Para el segmento de población en la posmenopausia inicial (entre uno y cinco años de posmenopausia), el estudio Women's Health Initiative no consigna exactamente el número de mujeres sintomáticas incluída en dicho segmento aunque en una publicación se señala que el mismo sería de alrededor de 500 mujeres, lo cual es una cifra muy baja para extraer conclusiones significativas. Nuevos estudios con Terapia Hormonal en esta franja poblacional se hallan en marcha.

13. Finalmente, cabe una consideración para las diferencias en las poblaciones. La gran mayoría de los estudios que se analizan corresponden a los realizados en poblaciones norteamericanas o europeas y, si bien algunos de los primeros incluyen pacientes "hispanicas", su número es aún muy bajo.

Por lo tanto, la extensión lisa y llana de estos resultados a la mujer latinoamericana, deben ser tomados con precaución, ya que la misma tiene patrones raciales, genéticos, alimenticios, de hábitos de vida y culturales que difieren, a veces muy considerablemente, de las mujeres incluídas en los estudios antes mencionados.

En consecuencia, es imprescindible realizar estudios prospectivos randomizados similares en mujeres latinoamericanas para poder extraer conclusiones válidas aplicables específicamente a ellas.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda la Terapia Hormonal (estrógenos o estrógenos más progestágenos), según sea el caso, como la indicación principal y más importante en mujeres sintomáticas durante la Transición a la menopausia o en la Posmenopausia -sobre todo en la inicial- para el alivio de los síntomas vasomotores y de hipotrofia urogenital, con lo cual se contribuye a lograr una mejor calidad de vida.

2. Se recomienda un estilo de vida favorecedor del estado de buena salud como parte del manejo médico integral de las mujeres -sintomáticas o no- en la Transición a la menopausia y en la Posmenopausia. Ello incluye un programa de actividad física continua, una alimentación saludable normocalórica equilibrada, mantenerse con un índice masa corporal (IMC) entre 20 y 25 kg/m², así como la suspensión de hábitos o conductas perjudiciales para la salud como el sedentarismo, el fumar y el consumo excesivo de alcohol y de café.

3. La Terapia Hormonal se basa en el uso de estrógenos, debiendo agregarse progestágenos principalmente para la protección del endometrio, en mujeres histerectomizadas, y en aquéllas con endometriosis.

4. Se recomienda que la dosis y el esquema de administración de la Terapia Hormonal sean individualizados, tomando en cuenta el estado clínico de la mujer, su edad, la intensidad de los síntomas y, su Transición a la menopausia.

Se sugiere iniciar la Terapia Hormonal con dosis bajas de estrógenos y también del progestágeno. Ante la respuesta de la paciente se decidirá continuar con la misma dosis o, eventualmente, elevar la misma y, una vez conseguida la respuesta satisfactoria, considerar el retorno a las dosis bajas, de modo de utilizar la mínima necesaria para controlar los síntomas.

Se recomienda utilizar la Terapia Hormonal por el tiempo necesario, evaluando periódicamente la ecuación

riesgo/beneficio, sobretodo si la paciente está recibiendo progestágeno.

5. Para la elección de la vía de administración deberán considerarse las preferencias de la paciente y la presencia de eventuales contraindicaciones para el uso de determinada vía.

6. Se considera que toda mujer a la cual se le va a prescribir Terapia Hormonal tiene el derecho de recibir información general y en particular de su caso y participar en la toma de decisión para recibir este tratamiento. Esto incluye información acerca de los beneficios y riesgos de la Terapia Hormonal y de los efectos secundarios, tanto al inicio del tratamiento como en cada uno de sus controles periódicos programados durante el mismo.

7. Se recomienda evaluar el riesgo de desarrollar trombosis venosa, antes de iniciar la Terapia Hormonal mediante la identificación de factores de riesgo y antecedentes personales (sobrepeso y, más aún, obesidad, edad superior a 59 años, antecedente personal de tromboembolismo) ya que la terapia hormonal se asocia a un leve a moderado (según factores de riesgo) incremento del riesgo para el desarrollo de esta patología.

8. No se recomienda el uso de Terapia Hormonal exclusivamente para la prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares.

9. No se recomienda el uso de Terapia Hormonal exclusivamente para el tratamiento de enfermedades con deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

10. No se recomienda el uso de la terapia hormonal exclusivamente para la prevención de cáncer de colon.

11. No se recomienda prescribir la Terapia Hormonal sólo para la prevención o tratamiento de osteoporosis -excepto que haya contraindicación o intolerancia absoluta a otros agentes de protección

ósea-, pero la prevención de la pérdida de masa ósea temprana debe mencionárselo a la paciente con síntomas climatéricos a quien se le indica Terapia Hormonal como un probado beneficio adicional.

CONCLUSIONES

La Terapia Hormonal hoy en día sigue considerándose el estándar de oro para el manejo de los síntomas vasomotores de moderados a severos que aparecen

tanto en la Transición a la menopausia como en la Posmenopausia, en especial la Posmenopausia inicial.

La Terapia Hormonal debe ser indicada de manera individualizada y sólo en las pacientes sintomáticas, en las cuales el beneficio sea mayor que el riesgo. Se debe utilizar la menor dosis efectiva, por la vía más adecuada y durante el tiempo necesario.

La Terapia Hormonal no debe ser indicada *exclusivamente* para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular o de osteoporosis.

Tampoco para el deterioro mental ni para la prevención primaria de cáncer de colon.

Las pacientes deben ser informadas de los beneficios y riesgos de la Terapia Hormonal tanto antes de iniciarla como en el transcurso de la misma.

REFERENCIAS

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.
2. WHI in the News, Internet, Marzo 2004.
3. Delgado E. Comunicación Personal, Octubre 2004.
4. Hersch AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy. JAMA 2004;291:47-53.

5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
6. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
7. 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.
8. Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.
9. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-87.
10. Cusman M, Kuller LH, Prentice R. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-80.
11. Naftolin F, Taylor HS, Haras R, et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498-501.
12. Fernandes CE, Soares-Pereira A, Bonassi-Machado R et al. Consenso da SOBRAC- Associação Brasileira de Climatério. *Terapêutica Hormonal na peró e na pós-menopausa*. Cap. 7 Ed. Medcomm, 2004. Sao Paulo, Brazil.
13. Basavilvazo MA, Bravo-Rodríguez LM, Carranza-Lira S et al. Primer Consenso Nacional Multidisciplinario sobre Terapia de Reemplazo Hormonal. *Rev del Clim* 2004; 7 (40): 156-179.
14. Campodónico I, Siseles N, Gutierrez P, Belardo A et al. Consenso Latinoamericano sobre Terapia Hormonal Postmenopausica. (Memoria Mecanógrama), Salta, Argentina 14-15 de agosto de 2003.
15. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Climacteric* 2004;7:8-11.
16. North American Menopause Society. Estrogens and Progestogen use in peri and postmenopausal women. September 2003 Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2003;10:497-506.
17. Mattson LA, Skouby SO, Heikkinen J, Vaheri R, et al. A low-dose start in hormone replacement therapy provides a beneficial bleeding profile and few side-effects: randomized comparison with a conventional-dose regimen. *Climacteric* 2004;7:59-69.
18. Borgfeldt C, Li C, Samsoie G. Low-dose oral combination of 17-beta-estradiol and noethisterone acetate in postmenopausal women decreases factor VII, fibrinogen, antithrombin and plasminogen activator inhibitor-1. *Climacteric* 2004;7:78-85.
19. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, et al. Ultralow-dose micronized 17-beta estradiol and bone density and bone metabolism in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1042-48.
20. Ettinger E, Ensrud E, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density. A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-51.
21. Grupo Redactor. Declaración de posición. Posición latinoamericana sobre el estado actual de la terapia hormonal. Internet. Noviembre 11, 2004.
22. Bossemeyer R. Los consensos latinoamericanos. Presentado en el IV Congreso Latinoamericano de Menopausia. Santiago, Chile, Octubre 31- Noviembre 3, 2004.