

10

Reflexiones sobre Menopausia, Climaterio y Terapia Hormonal



Álvaro Monterrosa Castro, MD

10 *Reflexiones sobre Menopausia, Climaterio y Terapia Hormonal*

10 *Reflexiones sobre Menopausia, Climaterio y Terapia Hormonal*

Dr. Alvaro Monterrosa Castro

Profesor titular
Jefe de la sección de Subespecialidades
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
Cartagena. Colombia

Presidente
Asociación Colombiana de Menopausia
fertilizar@enred.com

Las opiniones expresadas en “Diez reflexiones sobre Menopausia, Climaterio y Terapia hormonal”, corresponden exclusivamente al pensamiento del autor. No constituyen necesariamente la opinión o recomendación del patrocinador. Proyecto realizado con el apoyo logístico de Wyeth Inc. (líder mundial en el cuidado de la salud femenina)

1ª. Edición. Bogotá. Colombia. 2005.
10.000 ejemplares.

PORTADA:

Título: Tres en el camino (2003)

Dibujo en vinilo sobre Cartulina.

Autor: Heidy Lucia Monterrosa Blanco. (Cartagena).

ISBN: 958-33-6796-6

Realizado el depósito legal.

Diez Reflexiones sobre menopausia, climaterio y terapia hormonal. ©

MONTERROSA CASTRO ALVARO

fertilizar@enred.com

www.fertilizar.8m.com.co

*“Para que tú me oigas, mis palabras
se adelgazan a veces como las huellas
de las gaviotas en la playa”*

Pablo Neruda

TABLA DE CONTENIDO

Presentación	10
Prologo 11	
Introducción: A los apreciados lectores	13
Primera reflexión	
Creciendo entre crisis: se definen mejor los beneficios	15
Segunda reflexión	
La menopausia y el climaterio: Mirados desde la atención primaria	23
Tercera reflexión	
Menopausia y terapia hormonal: Definiendo sus entornos	37
Cuarta reflexión	
Perimenopáusia y Postmenopausia: Diferencia que se debe señalar	61
Quinta reflexión	
La terapia hormonal: El impacto cardiovascular	69
Sexta reflexión	
La Terapia Hormonal: La relación con el cáncer de seno	99
Séptima reflexión	
Los estrógenos y el estudio HOPE: en la apertura a las bajas dosis	113
Octava reflexión	
Las nuevas progestinas: ya están disponibles	135
Novena reflexión	
Alternativas a la terapia hormonal. Una mirada detenida	149
Décima reflexión	
La terapia hormonal: Una estrategia vigente	163
Epilogo: Las cifras escrituradas en tablas	175
Bibliografía	201

PRESENTACION

Las diez reflexiones plasmadas en esta obra están dirigidas a médicos que cuidan de la salud de mujeres, que no necesariamente son especialistas o expertos en los temas de menopausia, climaterio y terapia hormonal. Las diez reflexiones realizadas por el Doctor Alvaro Monterrosa Castro nos informan y actualizan de una manera didáctica y amena sobre temáticas extensas y complejas. El esfuerzo creativo y la rigurosa selección bibliográfica, nos recrean mientras nos muestran los temas controversiales sobre la atención de la mujer en esta época de la vida, ofreciéndonos un panorama completo y actualizado.

Con el planteamiento de los hechos científicos claves se observa la evolución de la terapia hormonal hacia un tratamiento individualizado. Como lo puntualiza el autor a lo largo y ancho del texto, todavía es momento propicio para aclarar definiciones relacionadas con la menopausia, el climaterio y la transición menopáusica, pasos necesarios y fundamentales para poder realizar el correcto abordaje médico, un abordaje que debe ser de tipo preventivo, inmerso en la atención primaria donde se apunte hacia la preservación de la calidad de vida. Coherente con lo anterior, se hace necesario que todos los profesionales de la salud se tornen diestros en el manejo de los factores de riesgo que durante el climaterio impactan de forma adversa a los vasos sanguíneos, al corazón, al cerebro, a las glándulas mamarias, al endometrio, al sistema óseo, etc.

El Doctor Alvaro Monterrosa Castro, luego de una amplia y profunda revisión de la literatura reciente, expone de forma detallada y densa el trasfondo científico, los alcances y las limitaciones de las dosis y los compuestos estrogénicos y las progestinas que están disponibles dentro de la terapia hormonal, una estrategia medicamentosa que considera vigente, que ha logrado crecer y posicionarse dentro de las controversias, mientras se plantean modificaciones conceptuales.

Tenemos pues que agradecer al autor la realización de una obra cuyo objetivo central es informar, orientar y educar a médicos en la toma de decisiones prácticas para el manejo de las pacientes. Las orientaciones plasmadas en estas páginas, sin duda repercutirán sobre la atención de la salud integral de miles de mujeres en edad de menopausia y son valiosa contribución

Dra. Varinia Rozo
Gerente de asuntos médicos
Laboratorios Wyeth, Colombia

PROLOGO



El Doctor Alvaro Monterrosa Castro, mi alumno y hoy profesor titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Cartagena, me ha solicitado prologar su obra: “Diez Reflexiones sobre menopausia, climaterio y terapia hormonal”, solicitud que me honra y ha sido una gran satisfacción haber encontrado un verdadero aporte a la ciencia y a la literatura médica colombiana. El Dr. Alvaro Monterrosa Castro pertenece a las juventudes médicas del país, polifacético en sus actividades pues ha incursionado en la literatura, las artes, la docencia y la televisión, con temas médicos.

Los diez capítulos que tratan de los problemas de la mujer en edad de menopausia, aportan estudios y divulgan los conceptos, las aseveraciones y los distintos puntos de vista, como bien lo afirma el autor en la introducción. De una forma amena, didáctica y científica, desarrolla los temas que él llama reflexiones, que yo me adelanto a clasificar como actualizaciones, al recoger lo más reciente y valedero de las publicaciones mundiales. Analiza sencillamente el problema del WHI y las diferentes crisis de la terapia hormonal, manteniendo el cuidado del tratamiento diferencial de la perimenopausia y la postmenopausia, así como su impacto en el cáncer de seno, en el sistema cardiovascular y en la osteoporosis. Con detalles señala el ingreso al “armamentarium” terapéutico las bajas dosis de estrógeno y el efecto de las nuevas progestinas, otros medicamentos y las medidas no farmacológicas. Insistiendo siempre el profesor Monterrosa en la individualización. Explica en forma clara los diferentes estudios epidemiológicos y multicéntricos que se han realizado recientemente en relación con la menopausia como PEPI, SWAN, HOPE, HERS, HERS-II, NORA, MWS, BLSA, WHIMS, NHS, WAVE, ESPRIT, WELL-HART, ERA, ESTHER, etc.

Quienes nos hemos aventurado a publicar artículos científicos sabemos que la acogida favorable de una publicación no es fácil porque se hace necesario que forma y contenido sean del agrado del lector, y creo que este aporte del Dr. Monterrosa ha llenado con creces esos requisitos y será de valía para expertos en menopausia, para profesionales que atienden mujeres y para médicos en formación. El autor merece mil felicitaciones, que deben ser extensivas al Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Cartagena, donde se ha formado verdaderos líderes de la especialidad.

Dr. Jaime Barrios Amaya.

Profesor Titular y Ex vicerrector Académico.

Universidad de Cartagena.

Ex Presidente Federación Colombiana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología.

Miembro Asociación Colombiana de Menopausia.

INTRODUCCION

A los apreciados lectores:

*“...El sol que hace las frutas,
el que cuaja los trigos, el que tuerce las algas,
hizo tu cuerpo alegre, tus luminosos ojos
y tu boca que tiene la sonrisa del agua”*

Pablo Neruda



a atención en salud en tiempo de menopausia es oportunidad válida y valiosa para ejercer una oportuna prevención de las enfermedades cardiovasculares, vasculares cerebrales, cáncer de seno y de genitales, así como para poner a diario en práctica, medidas para la prevención de la osteoporosis y otras alteraciones que afectan la calidad de vida de la mujer mayor. Además es un instante propicio para generar acciones encaminadas al bienestar de la mujer en lo relacionado con obesidad, hábitos, salud de la piel y atención del proceso de envejecimiento. La mujer en edad de Menopausia tiene derecho a una atención integral en salud, que le permita conservar una madurez sana que a la vez le posibilite llegar a la senectud de forma productiva y en condiciones saludables para disfrutar todos esos años venideros. En el marco de esa atención integral de la mujer en menopausia, la terapia hormonal es pieza importante pero no única, debiendo tomarse otras estrategias para el cuidado de la salud, que deben siempre ser puestas en consideración por ser efectivas, útiles y prácticas.

Para el presente, los resultados y las conclusiones de recientes estudios sobre la Terapia Hormonal, que en los exigentes ámbitos científicos a nivel mundial se siguen considerando muy controversiales, con la posibilidad y necesidad de ser mirados desde distintos ángulos, estudios merecedores de los más estrictos y rigurosos análisis y de ameritar ser cuidadosamente interpretados, han sido equivocadamente extrapolados y transmitidos masivamente, generando confusión, temores y dificultad

a la hora de la toma de decisiones clínicas. Hoy día se hace muy necesario que los profesionales de la salud, además de desarrollar las corrientes habilidades de diagnóstico y tratamiento, adquieran las suficientes herramientas para realizar la correcta lectura de la literatura médica, puedan acceder a las bases de datos de información científica y posean las suficientes destrezas para interpretar correctamente tanto los diseños experimentales como los ensayos clínicos. Es importante que el médico del presente pueda mirar en panorámica las cifras, los riesgos relativos, los riesgos absolutos y todos los demás parámetros que aporta la epidemiología clínica, los cuales nos permiten evaluar con precisión la eficacia de las intervenciones en salud.

Estas líneas vienen a ser un aporte desde la presidencia de la Asociación Colombiana de Menopausia, una agrupación del sub-sector privado del sistema de salud, de carácter científico, sin ánimo de lucro, conformada por profesionales de la salud de distintas disciplinas, que consagra sus actividades al estudio y a la divulgación de los conceptos, las aseveraciones y los distintos puntos de vista sobre la menopausia y el climaterio, información que debe servir de plataforma para despejar dudas y temores, algunos fuertemente arraigados en la población en general e incluso entre la comunidad médica, por ser productos de numerosos mitos que han permanecido por años. Siempre ha sido prioridad de la Asociación Colombiana de Menopausia, multiplicar el conocimiento generado, lo cual lleva implícito por un lado la génesis de beneficio para la salud de las pacientes y por tanto extensivo a toda la comunidad, y por otro lado un impulso al desarrollo y a la continuidad de la profesión.

Es el objetivo de las siguientes diez reflexiones académicas, dejar algunas herramientas, unos conceptos muy puntuales, finas frases así como lo grueso y lo delgado de las controversias, orientaciones para que se tomen en consideración en el instante preciso del quehacer diario. Se presenta con la intención de llegar a ser un instrumento educacional que contribuya a la formación de los nuevos profesionales y un aporte a la educación médica continuada.

Dr. Alvaro Monterrosa Castro
Presidente
Asociación Colombiana de Menopausia
asomenopausia@hotmail.com

PRIMERA REFLEXION

Creciendo entre crisis: Se definen mejor los beneficios

*“Ah vastedad de pinos, rumor de olas quebrándose,
lento juego de luces, campana solitaria,
crepúsculo cayendo en tus ojos.”*

Pablo Neruda



El profesional del área de la salud que atiende, cuida y adoctrina a mujeres en etapa de climaterio: también debe ser ecuánime y crítico al momento de tomar los resultados de las investigaciones, debe ponderar profunda y suficientemente el impacto de sus apreciaciones y debe proyectarse adecuadamente dentro de la comunidad, sin perder de vista su papel en cuanto a ser el principal promotor y el gran generador de una oportuna atención en cuanto a prevención en salud [1].

En el marco de la atención integral de la mujer en menopausia deben tenerse en cuenta todas las diversas estrategias que de una forma u otra contribuyen a conservar o ayudan a restablecer la salud de la mujer, siendo pieza central las medidas terapéuticas farmacológicas que rodeadas de las medidas no farmacológicas contribuyen a una buena y saludable calidad de vida. Para este instante de la vida, la herramienta farmacológica utilizada ampliamente desde hace varias décadas es la terapia hormonal, estrategia que está en franco y continuo desarrollo y crecimiento, intervención médica que a lo largo de toda su existencia ha experimentado cuatro momentos de crisis [2], etapas de crisis que a su vez han generado los espacios conceptuales e investigativos suficientes para la consolidación, permitiendo que en estos momentos estén muy precisos y más puntualizadas las indicaciones y contraindicaciones, condición que en definitiva permite señalar y sustentar que la Terapia Hormonal sigue siendo válida [3,4].

La primera crisis se presentó cuando Fremont-Smith et al [5] en JAMA de 1946 reportaron una relación entre la administración de estrógenos y un incremento en el riesgo de cáncer endometrial. A su vez la rápida adquisición de conocimiento nuevo permitió proponer y demostrar que agregar una progestina al estrógeno, de forma secuencial o continua, disminuía y anulaba el riesgo de hiperplasia y de cáncer endometrial. Ello se señaló nítida y concluyentemente en el “Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention” (PEPI), un ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado, con seguimiento de tres años que involucró 875 mujeres en postmenopausia con edades de 45 – 64 años que fueron randomizadas a los siguientes grupos: (1°) Placebo. (2°) 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados. (3) 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 10 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona desde el primero al décimo segundo día del ciclo, esquema secuencial. (4°) 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona, de forma continua. (5°) 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 200 mgs/día progestina micronizada desde el primero al décimo segundo día del ciclo, esquema secuencial. Varias publicaciones se han realizado con los datos del estudio PEPI [6,7,8,9,10,11]. El grupo de escritura del PEPI en la publicación relacionada con la histología endometrial [9] concluye que la dosis de 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados administrados diarios se relaciona con el desarrollo de hiperplasia endometrial. Y aseveran que la combinación de dicho estrógeno a esa dosis con acetato de medroxiprogesterona de forma cíclica o continua o con progesterona micronizada cíclica, protegen el endometrio de los cambios hiperplásicos asociados con la terapia de estrógenos solos. Por tanto los resultados obtenidos en cuanto a estrógeno y cáncer endometrial, llevaron a cerrar en definitiva la discusión y la crisis, siendo prácticamente hoy día la razón única por la cual se agrega una progestina o progesterona natural dentro de la terapia hormonal, el ofrecer una adecuada y suficiente protección endometrial. Es normatividad y conducta universal agregar progestina al administrar estrógenos en mujeres que conservan su útero [12]. En el Norwegian Women and cáncer (NOWAC) [13] en congruencia se observa que las mujeres con útero intacto que recibieron sólo estrógenos el RR: 3.2 (IC: 1.2 – 8.0) siendo estadísticamente significativa la elevación del riesgo, mientras las que utilizaron estrógenos más progestina el RR: 0.7 (IC: 0.4 – 1.4). Hay pequeños estudios con dosis bajas sin oposición que no muestran incremento en el riesgo, sobre todo administrados por cortos períodos de tiempo, pero la seguridad real sobre el endometrio

no está bien establecida, y ninguno de los pronunciamientos de las diferentes asociaciones y sociedades científicas mundiales puntualizan o recomiendan su uso en la práctica clínica [4,14,15,16].

La segunda crisis se presenta cuando Colditz et al [17] en *New England Journal of Medicine* en 1995, con datos del "Nurse Health Study" indica que existe un incremento significativo en el riesgo de cáncer de seno entre mujeres que reciben estrógenos sólo, al encontrar la presencia de un RR: 1.32 (IC: 1.14-1.54). Cuando se administraban estrógenos más progestina encontró un RR: 1.41 (IC: 1.15-1.74). En ambas situaciones, los datos se presentan después de cinco años de uso de la terapia hormonal y realizando comparación con mujeres que no tomaban hormonas. Desde entonces media la controversia y la discusión, envuelta en una nube de temores, con numerosos estudios serios que ratifican lo señalado y otros igualmente serios y amplios que en gran forma contradicen los resultados obtenidos. Para la fecha, diez años después, el ensayo clínico más grande realizado, el "Women's Health Initiative" (WHI) señala que el uso de 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados en combinación con 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona por cinco años con lleva un RR de 1.26 (IC:1.00-1.59), o sea 38 eventos por cada 10.000 mujeres/año que reciben terapia hormonal, frente a 30 por cada 10.000 mujeres/año que no la reciben, para un incremento de 8 eventos por cada 10.000 mujeres años [18]. Cuando se administran sólo estrógenos, la rama investigativa de sólo estrógenos del "Women's Health Initiative" señala que administrar a mujeres que previamente han sido sometidas a histerectomía, 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados por siete años, no conlleva incremento en el riesgo de cáncer de seno invasivo, al encontrarse un RR: 0.77 (IC:0.59-1.01) o sea 26 casos por cada 10.000 mujeres/año que recibieron terapia hormonal frente a 33 por cada 10.000 mujeres/año que no recibieron terapia hormonal, para un total de 7 eventos menos de cáncer de seno invasivo por cada 10.000 mujeres/año [19]. Dentro de esta mayor cantidad de humo que luz, situación que siempre está presente cuando se toma en consideración todo lo relacionado con respecto al cáncer de seno, se señala que si bien el riesgo absoluto de la patología es definitivamente bajo, de presentarse, el comportamiento biológico del tumor es de menor agresividad, de mejor pronóstico, de una baja incidencia de generar metástasis, con menor mortalidad y por tanto con mayor expectativa de vida [2,13,20,21,22]. En el capítulo sexto se realiza una reflexión exclusiva a toda la problemática de la terapia hormonal y el cáncer de seno.

La tercera crisis se sucede cuando Hulley et al del grupo del " Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study " (HERS) publican en JAMA de 1998 [23] los resultados de un ensayo clínico randomizado, ciego, placebo controlado, realizado en 20 centros de los Estados Unidos en 2763 mujeres con enfermedad coronaria con edad promedio 67 años de edad, en postmenopausia, con útero intacto y con seguimiento a 4.1 años, donde se informa la falta de protección cardiovascular de tipo secundaria, situación beneficiosa que algunos estudios experimentales y observacionales habían señalado. Es más el estudio HERS [23] concluye que la administración de 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados combinados con 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona, generaba en mujeres que tenían un evento cardiovascular previo, un aumento en el riesgo de infarto del miocardio no fatal, al año de uso. RR: 1.47 (IC: 0.91-2.36). Por razones muy discutidas e ignoradas el riesgo se redujo en los años siguientes del estudio encontrándose al segundo año un RR: 0.94 (IC: 0.59-1.49), al tercer años un RR: 0.70 (IC: 0.40-1.24) y al cuarto año un RR: 0.58 (IC: 0.34-1.02). Se presentaron 122 eventos en las mujeres de terapia hormonal y 134 eventos en las mujeres de placebo, o sea 23.2 eventos por 1000 mujeres/años en el grupo medicado y 25.2 eventos por 1000 mujeres/años en el grupo placebo, para un incremento de 2 eventos por 1000 mujeres/año y un RR: 0.99 (IC:0.72-1.17) Este estudio llevó a modificaciones en las recomendaciones para la administración de la terapia hormonal, y se sugiere hoy que las hormonas no son medicación ideal para las mujeres que tienen una enfermedad coronaria establecida, y no deben ordenarse para la prevención de nuevos episodios cardiovasculares [2,23].

Una porción, el 9.3% de las pacientes que hicieron parte del HERS [23] continuaron siendo evaluadas hasta los 6.8 años y los resultados fueron presentados como el HERS-II: los resultados de las enfermedades no cardiovasculares [24] y el HERS-II: los resultados de las enfermedades cardiovasculares [25]. 1156 mujeres recibieron 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona y 1165 recibieron placebo. En el quinto año de evaluación, el infarto de miocardio no fatal se incrementó, obteniéndose un RR: 1.06 (0.56-1.98). Al sexto año el RR: 0.94 (IC: 0.63-1.41). El riesgo relativo global del HERS-II para infarto de miocardio no fatal fue de 0.98 IC: 0.69-1.40) y el resultado global de los informes, HERS más HERS-II es: RR: 0.94 (0.77-1.15) sin ser estadísticamente significativas las diferencias por el intervalo de confianza que atraviesa la unidad. Esos datos han permitido llegar a la conclusión que la terapia hormonal

en la mujer en postmenopausia no debe ser usada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres que ya tienen una enfermedad cardiovascular previa [25].

La cuarta crisis se sucede cuando JAMA publica en Julio del 2002 [18] los resultados de la suspensión prematura de la rama de estrógenos equinos conjugados 0.625 mgs/día más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona del WHI, señalando que los riesgos de la medicación podían sobrepasar los beneficios. La amplia disponibilidad de medios de comunicación como el Internet, facilitan la liberación temprana de información, presentándose una difusión amplia del estudio, sobretodo por fuera de los ámbitos académicos y científicos, siendo tomado por la prensa mundial, la cual por razones muy obvias carece de los criterios para leer críticamente la literatura científica, sobre todo la realizada bajo los parámetros de la medicina basada en las pruebas. En las publicaciones realizadas por los diarios, periódicos y magazines se confundieron los riesgos relativos y los riesgos absolutos, no se consideraron las diferencias entre relación de riesgo y relación de causalidad. Las cifras así como el análisis y las conclusiones - que todavía son controversiales -, fueron publicitadas negativamente en las portadas y en grandes titulares, haciendo que una crisis científica, que es un evento necesario, un antecedente para el planteamiento de investigaciones y generador del desarrollo del conocimiento, causase un estado de alarma y pánico entre la comunidad en general, cayendo de paso muchos profesionales de la salud, con lo cual la terapia hormonal, una estrategia terapéutica para un grupo determinado de mujeres, fue abandonada o suspendida apresuradamente por muchas mujeres en las cuales estaba indicada, cambiándose los ligeros riesgos poblacionales elevados de cáncer de seno y de fenómenos trombóticos o embólicos por una vida individual y propia llena de oleadas de calor, sudoración nocturna, alteraciones del sueño, pérdida de la energía, etc. [2,26]. El estudio WHI rama estrógeno más progestina [18] plantea la necesidad de cambiar el concepto promulgado en años anteriores de terapia hormonal para toda la vida y para todas las mujeres. Como dato positivo y relevante demuestra el papel de la terapia hormonal en la prevención de la pérdida de masa ósea, en la prevención de fracturas por osteoporosis posmenopáusica y recuerda la protección frente al cáncer colorectal. Confirma datos presentes en el estudio HERS [23] y señala la falta de protección cardiovascular primaria que era una observación planteada en otras investigaciones. El Estudio WHI, rama combinada estrógeno más progestina [18], muestran los efectos biológicos de la combinación sobre el seno, incrementando los riesgos

del cáncer en la magnitud ya conocida de tiempo atrás. Igual sucede con los efectos sobre el sistema venoso. Toda la discusión científica generada alrededor de los resultados, la metodología seguida, la población involucrada, los análisis y planteamientos realizados, dieron origen como era de esperar, porque es la constante en el desarrollo del conocimiento, a unos nuevos conceptos que buscan consolidar y apuntalar con firmeza los beneficios. Se señala la necesidad de individualizar correctamente la terapia hormonal [4,14,16]. Se enfatiza la necesidad de tener muy en cuenta los riesgos inherentes a los hábitos de vida de la mujer, a sus riesgos relacionados con los antecedentes familiares y personales. Se intenta establecer rígidamente en el tiempo el periodo adecuado de uso de la terapia hormonal, para caer acertadamente de nuevo en el concepto central de la individualización, donde la indicación es suministrarla mientras existan los síntomas que son las indicaciones por excelencia [15]. En virtud de la crisis del WHI, se sentencian y se precisan las indicaciones que son válidas para el presente, que involucran al cortejo de los síntomas climatéricos, la atrofia genitourinaria relacionada con el déficit estrogénico y la prevención de la Osteoporosis posmenopáusica. Hoy se señala la necesidad de dosis inferiores de estrógeno con el ánimo de esperar menos riesgos con esas dosis reducidas, y se encuentra que en los años anteriores ya estudios pequeños, incluso un ensayo clínico como el “Women’s Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen” (HOPE Study) [27,28,29,30,31,32], habían demostrado que administrando dosis inferiores a las utilizadas en el concierto mundial, se conservaban los efectos benéficos sobre los síntomas y sobre la atrofia urogenital, con igual protección endometrial y para sorpresa con un mejor control de los sangrados genitales. Nace entonces el concepto de los estrógenos a bajas dosis y rápidamente encuentran un sitio importante dentro de la práctica. En el estudio HOPE el acetato de medroxiprogesterona fue la progestina evaluada también a bajas dosis, y es así que a 1.5 mgs/día, ya está disponible en algunos países. En el afán injustificado de buscar culpables a los resultados no deseados del WHI, fueron señalados los 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona. Al buscar alternativas, ya diversas investigaciones habían señalado las ventajas de otras progestinas con menos efectos androgénicos, más potentes y más puras desde el punto de vista progestacional. Esas nuevas progestinas ya evaluadas y también como producto de la cuarta crisis comienzan a estar disponibles [33,34,35,36].

Como era de esperarse, la terapia hormonal sigue creciendo impulsada por la turbulencia de las dos últimas crisis académicas y científicas.

Hoy es mayor el conocimiento sobre el impacto biológico. Están más precisas las indicaciones, los entornos, los alcances, hay nuevas moléculas y han surgido las nuevas preguntas que enriquecen a la ciencia, y son los verdaderos puntos de partida para las investigaciones a desarrollar en el futuro inmediato [1]. No debe olvidarse que la terapia hormonal es una estrategia terapéutica farmacológica con beneficios, riesgos y efectos secundarios que se deben tener en cuenta, como sucede con todas las otras terapias farmacológicas [3]. La terapia hormonal no debe ser cuestión de gustos ni de alineación. Preguntar si se está de acuerdo o en desacuerdo con la terapia hormonal, es realizar una pregunta fuera del contexto, es hacer un interrogante fuera de la realidad, es como preguntar si se está de acuerdo o en desacuerdo con los antibióticos o con los vitamínicos. Ninguna de las tres terapias farmacológicas señaladas están para darlas a toda la población y por siempre, es principio básico y elemental que si existen indicaciones las sustancias farmacológicas se utilizan, si no hay indicaciones no es necesaria su prescripción. Defender obstinadamente el uso masivo de la terapia hormonal o rechazarla a ultranza son posiciones desafortunadas que perjudican el bienestar de la mujer. La participación de la mujer con conceptos claros sobre los riesgos para su salud a que esta expuesta, utilice o no utilice terapia hormonal, debe ser un objetivo a alcanzar y el epicentro de la atención integral de la mujer en tiempo de menopausia.

SEGUNDA REFLEXION

La menopausia y el climaterio: Miradas desde la atención primaria

*“Ahora quiero que digan lo que quiero decirte
para que tú oigas como quiero que me oigas”.*

Pablo Neruda



El climaterio es una etapa muy importante en la vida de la mujer, es el espacio vital que sigue al periodo reproductivo.

Tabla N°. 1. El climaterio está lleno de cambios biológicos y psicológicos, que en definitiva no marcan el final de la vida. Climaterio lleva en su interior a la menopausia que es la última menstruación, evento de tipo totalmente fisiológico y natural, que desafortunadamente ha sido utilizado por décadas como herramienta para marginar a la mujer, y de veras que lo han conseguido en gran medida, haciendo que muchas mujeres hayan terminado por aceptar el hecho, considerando este instante como el fin de todas las oportunidades personales y sociales. Los cambios naturales se han interpretado en ocasiones de forma errónea al considerarlos equivalente a enfermedad. También de forma errónea se ha equiparado menopausia a terapia hormonal. Las hormonas femeninas, tanto el estrógeno como la progesterona son importantes, valiosas e imprescindibles durante la vida reproductiva, y más allá su carencia puede colocar en evidencia algunos síntomas o alteraciones que pueden obligar a la suplencia, pero ello no es un hecho universal, y por tanto el Médico debe definir con criterio y con las valoraciones respectivas la necesidad del uso de estas sustancias, así como sus dosis y sus vías de administración. Dicha definición se establece en la correcta aplicación de parámetros semiológicos, con la metódica y bien estructurada elaboración de la historia clínica. Es importante enfatizar que no todas las mujeres requerirán la prescripción de estrógenos. El tiempo de administración será muy individual y de acuerdo a las manifestaciones presentes, así como a los riesgos inherentes a la información genética, a sus hábitos y estilo de vida, como a los relacionados con las sustancias farmacéuticas.

El climaterio es una etapa que se puede hacer rica en vivencias y en experiencias, si la mujer adquiere el conocimiento y el dominio relacionado con los cambios que experimenta. La mujer puede seguir disfrutando de su cuerpo y de su espíritu en todas las dimensiones y con todas las proyecciones que desee. Hacer que la mujer haga suyos estos conceptos, debe ser labor prioritaria de todos los profesionales de la salud, sin diferencias de especializaciones o de áreas del saber.

La atención en salud durante el climaterio es crucial y debe mirarse por todos como un momento propicio para realizar medicina preventiva. La atención en salud en el climaterio es momento para desarrollar campañas y acciones para prevenir enfermedades y conservar la salud. Es un instante propicio para que la mujer haga una parada y mire reflexivamente los hábitos y estilos de vida adelantados, valore de forma crítica las enfermedades padecidas e identifique sus factores de riesgo, para así proyectar y planear una posterior vida saludable en los años de la adultez mayor, teniendo en cuenta la paulatina prolongación en la expectativa de vida, la cual en estos momentos para la mujer colombiana es ligeramente superior a los 75 años de edad. Tabla N° 2

La transición menopáusica [37] y la Perimenopáusia, deben ser para las mujeres un instante valioso para exigir y realizar las siguientes actividades, sin que la ordenación numérica presentada, guarde necesariamente una relación de prioridad.

Primero, realizar la oportuna prevención de las diversas enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte de la mujer mayor [1]. El enfoque debe permitir el desarrollo de toda la orientación necesaria para poder manejar de forma temprana la hipertensión arterial, previendo sus desenlaces funestos o incapacitantes. La información y la generación de conciencia en las mujeres, sin dudas van a permitir la aplicación de medidas acordes y oportunas que favorecen la optimización farmacológica y contribuyen a enfrentar todos los problemas de tipo cardiovascular y arteriosclerosis, eventos que crecen exponencialmente en nuestra población. Un paso importante es la realización del perfil lipídico, solicitándose siempre la determinación del colesterol total, colesterol de alta densidad o HDL-Colesterol y triglicéridos. El colesterol de baja densidad o LDL-Colesterol se calcula con la formula de Friedewal, donde $LDL = \text{Colesterol total} - \text{Triglicéridos}/5 - HDL$ [38].

Los niveles deseables de las lipoproteínas son: HDL-colesterol sobre

60 mg/dL, LDL-Colesterol por debajo de 100 mg/dL, Colesterol total por debajo de 200 mg/dL y triglicéridos por debajo de 150 mg/dl [39]. Debe identificarse la presencia de enfermedad arteriosclerótica clínica, que puede estar dada por: enfermedad sintomática de la arteria carótida, enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal o diabetes mellitus. Es pertinente recordar que son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, el HDL- colesterol por debajo de 40 mg/dL, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, el LDL-Colesterol sobre 100 mg/dL, la hipertensión arterial y la historia familiar de enfermedad arteriosclerótica clínica. El hábito de fumar aumenta el tromboxano, aumenta el fibrinógeno, disminuye el HDL-Colesterol y aumenta la resistencia a la insulina. A su vez el alcohol suele elevar los niveles de triglicéridos, la tensión arterial e incrementa el peso corporal. La obesidad a su vez se ha relacionado con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de la LDL-Colesterol, reducción de la HDL-Colesterol, incremento de la tensión arterial y mayor riesgo de diabetes mellitus [39].

Segundo, poner en práctica aspectos nutricionales y dietéticos. Es muy válido el contexto para las recomendaciones dietéticas siempre señaladas pero muy pocas veces cumplidas, recomendaciones que son valiosas para la prevención de la obesidad, pieza angular de muchos trastornos que se desencadenan y causan gran incapacidad dentro del climaterio [40]. Se deben enseñar y enfatizar todas las medidas que ayudan fundamentalmente a evitar los desordenes en el colesterol y triglicéridos, que son importantes agentes causantes de pérdida de la salud. La dieta debe ser variada, muy baja en grasas saturadas y colesterol, los cuales están notoriamente presentes en las carnes rojas. Es importante preferir el consumo de grasas no saturadas hidrosolubles, las cuales se encuentran en verduras, vegetales, frutas, cereales y granos. Fomentarse el consumo de carnes blancas, como la de las aves de corral y el consumo de pescado. Los peces son muy ricos en ácido Omega 3 y una dieta rica en omega 3 es recomendada para las mujeres en menopausia [40]. Si la mujer tiene alto riesgo cardiovascular además de la dieta se agregan suplementos, ello es una recomendación Clase II-B, lo que significa que existe el mayor peso de la evidencia hacia el beneficio de la intervención, con un nivel basado en un estudio randomizado u otros no randomizado [38]. Los carbohidratos sobre todo complejos y refinados, así como la sal deben estar presentes en forma moderada. Deben estar presentes en la dieta la leche y sus derivados. El consumo de alimentos ricos en fibra son una recomendación saludable [40]. Recientemente se

está aconsejando suplementar con ácido fólico en mujeres en alto riesgo, sobre todo si se ha observado que tienen niveles elevados de Homocisteína [38]. Es importante el adecuado consumo de calcio sobre todo de la dieta, cuyos requerimientos se incrementan en el período de climaterio, ya que se produce disminución en la absorción gastrointestinal, ameritándose en la postmenopausia tardía agregar vitamina D, debido a la mayor frecuencia de aclorhidria. La acidez del jugo gástrico, es un condicionante importante para la adecuada absorción del calcio. Debe disminuirse la ingestión de medicamentos que contiene aluminio, como algunos antiácidos, así como las dietas hiperproteicas o el excesivo consumo de sal, ya que se altera la absorción del calcio. Pese a ser una recomendación ampliamente señalada es muy bajo el consumo de calcio, ello se ha podido reconfirmar en un estudio realizado por Monterrosa et al [41] para cuantificar con la mayor aproximación posible los miligramos de calcio por día que contiene una dieta rutinaria que consumen mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con edades entre 45 y 55 años de edad, residentes en Cartagena, Colombia, realizado en 226 mujeres que no recibían dietas específicas, sin patología o alteración de la salud el día a evaluar, detallándose todos los alimentos ingeridos el día anterior de la aplicación del formulario. Se precisaron las marcas, cantidades, medidas, porciones y concentraciones. Al listado de los alimentos y los componentes se les realizó el cálculo de cantidades de miligramos de calcio con ayuda de una tabla nutricional realizada por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Las características demográficas de la población incluida en el estudio es la siguiente: Edad promedio 49 +/- 3.4 años, Peso corporal: 74 +/- 14.2 kilogramos. Talla: 1.60 +/- 0.08 metros. Índice de masa corporal: 29.3 +/- 5.4 kilogramos por metro cuadrado. Estando en sobre peso el 31.9%, en obesidad – I el 26.1%, en obesidad – II el 8.4% y en obesidad extrema el 4.8%, por lo tanto tenían índice de masa corporal normal solamente el 27.9%. Los antecedentes médicos de mayor impacto eran la diabetes en el 42%, hipertensión arterial en el 75%, obesidad en el 57%. Entre las mujeres involucradas, el 11% eran diabéticas, el 55% eran hipertensas crónicas, el 60% obesas, el 24% fumadoras y el 10% utilizaban terapia hormonal. El promedio de miligramos de calcio presente en la dieta de un día de dicha población fue de 519 +/- 268. En el subgrupo de aquella mujeres que además recibían preparados farmacéuticos de calcio, el promedio obtenido fue de 634 +/- 356. Cifras ambas muy distantes de los requerimientos diarios que suelen ser 1.500 miligramos por día. Debe a todas las mujeres en menopausia y climaterio realizarle una suficiente consejería nutricional y motivar la

puesta en práctica de medidas nutricionales favorables aprovechando lo que el entorno geográfico le ofrece desde el punto de vista dietario [39,40].

Tercero, incluir o mejorar continuar con el hábito del ejercicio físico, otra estrategia tan frecuentemente mencionada pero muy poco adelantada. El ejercicio debiese ser de los hábitos presentes en todos, desafortunadamente se espera llegar al climaterio para empezar los ejercicios, que no se han realizado nunca. Gran error producto del desarrollo y de la modernidad de la sociedad. El ejercicio actúa benéficamente en el corazón, en los huesos, en las articulaciones, en el cerebro, en el bienestar general y disminuye el riesgo de cáncer de seno [42]. El ejercicio físico debe prescribirse en forma individual, debe ser periódico, idealmente tres o cuatro veces por semana con una duración de treinta minutos en cada sesión, o realizado diariamente como recomiendan las guías basadas en las evidencias del American Heart Association del 2004 [38]. El ejercicio físico debe ser realizado con intensidad moderada a vigorosa sin que se llegue a estados extenuantes. Es importante que se utilicen las vestimentas y el calzado apropiado, de colores claros que eviten el sobrecalentamiento. Siempre deben ser iniciados con movimientos de estiramiento muscular y calentamiento. Son ideales el ejercicio aeróbico, el caminar, nadar, pedalear en bicicleta e incluso bailar. Todos ellos mejoran la capacidad cardiorrespiratoria. Cuando se recurre a las caminatas, la marcha debe ser con intensidad variable para cada persona y finalizar con ejercicios de relajación. La inactividad física se relaciona con eventos cardiovasculares, al producirse incremento en la concentración sanguínea, elevación de la viscosidad de la sangre, elevación del fibrinógeno y mayor adhesividad plaquetaria [39]. Para evitar el déficit de vitamina D, las mujeres ancianas deben tener como mínimo una exposición solar de treinta minutos semanales [39]. Utilizando la población involucrada en el Women's Health Initiative Cohorte Study, que es un estudio observacional - diferente al famoso WHI Trial Study [18,19], y también financiado por el National Institutes of Health de los Estados Unidos -, Manson J. et al [43] compararon el hecho de caminar con ejercicio vigoroso para la prevención de los eventos cardiovasculares en la mujer, en virtud que la mayoría de los estudios están realizados en varones y es del conocimiento general que dichos datos no deben extrapolarse directamente. En la valoración fueron incluidas 73743 mujeres en postmenopausia entre 50 y 79 años de edad, que llenaron un cuestionario de actividad física

detallada, que estaban libres de enfermedad cardiovascular clínica y de cáncer. Durante los 5.9 años de seguimiento, 3.2 años en promedio por persona, para 232971 personas/año, se documentaron 345 eventos nuevos de enfermedad coronaria: 287 infartos al miocardio no fatales y 58 muertes por causa coronaria. 309 accidentes vasculares cerebrales y 1551 eventos cardiovasculares primarios. Se utilizó un Score de actividad física total, observándose que se reducía el riesgo al caminar de forma similar al realizar ejercicio vigoroso. Las mujeres que realizaron caminatas o ejercicio vigoroso al menos 2.5 horas semanales tuvieron reducción del riesgo de aproximadamente el 30%, ello fue observado tanto para mujeres blancas como negras, para cualquier grupo étnico y para cualquier índice de masa corporal. Las mujeres que realizaban tanto caminatas como ejercicio físico tenían una mayor reducción del riesgo cardiovascular. RR: 0.37 (IC: 0.25 – 0.57). El paso al caminar es un importante determinante. Si se comparan con mujeres que nunca o raramente caminan y a ellas se les asigna un RR: 1.0, las que caminan en forma muy ocasional o a menos de 3 kilómetros por hora tienen un RR similar. Pero si la mujer anda a un paso promedio, entre 3 a 5 kilómetros por hora, el RR se disminuye a 0.86, si anda rápido, entre 5 y 6 kilómetros por hora, el RR es de 0.76 y si anda muy rápido a más de 6 kilómetros por hora el RR llega a ser de sólo el 0.58, o sea una reducción del riesgo del 58%. En el estudio [43] también se comparó la actividad física con el número de horas de pasar sentada, el número de horas acostada o dormida y el riesgo cardiovascular. Se observó RR: 1.38 (IC: 1.01 – 1.87) para las mujeres que pasaban entre 12 y 15 horas/día acostadas o durmiendo y un RR: 1.68 (IC: 1.07 – 2.64) para las mujeres que pasaban más de 16 horas/día sentadas frente a las que pasaban menos de 4 horas. Por tanto se recomienda la realización de ejercicio físico o moderado por 30 minutos y todos los días de la semana. Incrementando la intensidad o la duración del ejercicio es benéfico para el nivel de lípidos, la sensibilidad a la insulina, reduce las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, reduce los depósitos de tejido graso y genera una sensación emocional de bienestar.

Cuarto, utilizar las herramientas terapéuticas que están disponibles para tratar las oleadas de calor. La frecuencia y la severidad de las oleadas de calor, se deben detalladamente valorar [1]. Muchas mujeres experimentan oleadas de calor durante seis meses hasta dos años, aunque algunas las pueden experimentar hasta por diez años [44]. El 31% de las mujeres entre 35 y 47 años de edad las suelen experimentar, antes de presentar alteraciones menstruales o cambios en los niveles séricos del estrógeno [44]. En un estudio poblacional

sueco se observó que el 9% de las mujeres de 70 años de edad pueden tener oleadas de calor [45]. Es muy variable la incidencia reportada de su presentación. En el “Massachusetts Women’s Health Study” [46], un estudio longitudinal de factores psicológicos, sociales, ambientales y de salud, relacionado con la sintomatología de la menopausia y realizado en la década de los noventa, encontraron que entre 454 mujeres, el 75% experimentaron oleadas de calor durante la transición menopáusica. En la posición oficial de la NAMS sobre oleadas de calor del 2004 [45], se tomaron en consideración que la incidencia de las oleadas de calor es del 10% en Hong Kong, 62% en Australia, 68% en Canadá, 83% en el Reino Unido, sin que esté establecida una razón para esas diferencias. El “Study of Woman’s Health Across The Nation” (SWAN) [47], es un estudio transversal en 16065 mujeres en edad de 40 a 55 años que reportó que en Estado Unidos existen diferencias, según grupos raciales o étnicos, al observarse una frecuencia mayor de oleadas de calor en mujeres afro-americanas con el 45.6%, seguidas de hispánicas con el 33.5%, caucásicas 31.2%, chinas el 20.5% y japonesas el 17.6%. European Menopause and Andropause Society (EMAS) [12] señala que en Europa aproximadamente el 80% de las mujeres en postmenopausia han experimentado oleadas de calor. En el año 2003 en otra publicación del SWAN [48] se señala que posiblemente el índice de masa corporal puede ser un importante predictor de oleadas de calor. Un índice de masa corporal igual o mayor a 27 kilogramos/metro cuadrado, predice significativamente la presencia de oleadas de calor, con un OR: 1.15 (IC: 1.04 – 1.32). En otro estudio transversal de 1087 mujeres en edad de 40 a 60 años se encontró que un índice de masa corporal igual o mayor a 30 kilogramos/metro cuadrado se asociaba con un incremento en las oleadas de calor de intensidad moderada a severa, en comparación con mujeres con índice de masa corporal igual o inferior a 24.9 kilogramos/metro cuadrado, si estaban en premenopausia o perimenopausia, pero no si estaban en postmenopausia. Se ha postulado que en pre y en peri se pueden incrementar los niveles de estradiol a partir de la grasa corporal, incluyéndose un aumento en la temperatura central y por ende incremento en la frecuencia y severidad de las oleada de calor. En el mismo estudio SWAN [47] se puntualiza todo lo siguiente: 1° El uso actual o pasado del hábito de fumar, incrementa el riesgo relativo de padecer oleadas de calor. OR: 1.24 (IC: 1.12-1.94). 2° La menor actividad física también incrementa el riesgo relativo de las oleadas de calor. OR: 1.33 (IC: 1.16-2.07), siendo por tanto el ejercicio diario recomendable en lo global para disminuir la incidencia de los síntomas de inestabilidad vasomotora, no obstante debe señalarse que

el ejercicio físico excesivo y extremo, puede llegar a ser un disparador de las oleadas de calor. 3° El bajo nivel socio-económico también suele ser factor de riesgo. OR: 1.22 (IC: 1.19 – 2.03). Además la revisión de NAMS [45] reseña estudios que señalan que la respiración pausada, lenta, controlada, diafragmática y la realización de ejercicios de relajación muscular, pueden ser eficaces en la reducción de las oleadas de calor. No existen evidencias que señalen una relación entre oleadas de calor y situaciones favorecedoras de estrés emocional, consumo de comidas calientes o cargadas de especias. Tampoco una relación con el consumo de cafeína. Desde la década de los noventa, un estudio de cohorte poblacional, el “Melbourne Women’s Midlife Health Project” [49,50,51,52,53] señaló que no existía asociación significativa entre la ingesta de alcohol y presencia de oleadas de calor. Se ha señalado que en situaciones de stress se produce elevación en los niveles de cortisol con el consiguiente incremento de la temperatura corporal central.

Las mujeres suelen descubrir las oleadas de calor como una quemazón o una oleada caliente que se inicia en la cabeza o cuello y puede irradiarse al tórax. Precedida u acompañada de cefalea y ocasionalmente asociada a palpitaciones o ansiedad [44]. No se conoce la causa precisa de las oleadas de calor en la menopausia, aunque se ha señalado que los estrógenos juegan un papel importante [45,54]. Además hay evidencias que soportan la hipótesis que los receptores alfa dos adrenérgicos dentro del sistema noradrenérgico central están involucrados y los niveles de norepinefrina, que juegan un papel en la termorregulación, pueden participar en el proceso [55]. Al respecto se ha señalado que los esteroides gonadales modulan la actividad noradrenérgica central [45]. Las mujeres posmenopáusicas que presentan oleadas de calor tienen niveles elevados en plasma de 3- metoxi-4-hidroxifenil-glicol, un metabolito principal de la norepinefrina, lo cual se relaciona con la activación simpática corporal total. Las gonadotropinas hipofisarias y especialmente el incremento y las oscilaciones de la LH, fueron relacionadas con el inicio de las oleadas de calor, pero estudios más puntuales no establecieron asociación, así como tampoco se ha logrado establecer una relación asociativa con las Beta endorfinas [45]. Berendsen [190] comenta en Maturitas del 2000, la hipótesis postulada sobre el papel que juega la serotonina en la presencia de las oleadas de calor, y enfatiza que la disminución de los niveles de estrógenos que suceden en la menopausia conllevan una significativa reducción en los niveles sanguíneos de serotonina. La disminución de la serotonina incrementa la sensibilidad de los receptores 5-HT_{2A} en el hipotálamo, los cuales están involucrados en la termorregulación [55].

El estímulo de estos receptores conllevará a reacciones autonómicas que generarán enfriamiento corporal, incremento en la temperatura de la piel, generándose sudoración y oleadas de calor. También se ha señalado el bloqueo de los mecanismos de autorregulación. Los factores generadores de estrés podrían inducir liberación de 5-HT Modulina, conllevando bloqueo de los autoreceptores 5-HT1B [54].

Debe tenerse presente que las oleadas de calor suelen acompañarse de cambios en el sistema cardiovascular y termorregulador, es así como se ha señalado que 60 segundos después de la oleada de calor se presenta incremento de la temperatura de la piel, aumento del flujo sanguíneo cutáneo, aumento en la frecuencia cardíaca, vaso dilatación periférica sobre todo en dedos y pies. Sudoración suele acompañar al 90% de las oleadas de calor, y también es muy frecuente el incremento en el metabolismo [55]. Es imprescindible que el profesional de la salud desarrolle habilidades clínicas que le permitan identificar y ponderar la presencia de las diferentes manifestaciones que hacen parte de los síntomas climatéricos. Sobre las oleadas de calor, fogajes o tuforadas, debe interrogarse suficientemente, deben documentarse y tratarse siempre.

Diversas medidas se han sugerido para disminuir las oleadas de calor, y todas debemos tomarlas en consideración [55]. Molnar [57]. desde la década de los setenta señaló que asumiendo prácticas habituales que conllevaran disminución de la temperatura corporal central, se pudiese esperar un efecto benéfico sobre la presencia de las oleadas de calor. En la misma corriente Kronenberg y Barnard [58] basados en los resultados de un estudio observacional que publicaron hace algunos años, señalan que modulando, o sea disminuyendo la temperatura ambiental, se logran reducir las oleadas de calor. También numerosas sustancias que por no ameritar prescripción médica son comercializadas amplia y libremente como suplementos nutricionales o dietéticos, se señalan como efectivas contra las oleadas de calor, sin que tengan estudios que validen su aplicabilidad. Debe tenerse presente que por carecer de regulación por las oficinas de control de drogas, pueden llevarse al mercado sin que la eficacia y la seguridad sean evidenciadas. Entre ellas se cuentan las Isoflavonas, también denominados Fitoestrógenos, compuestos difenólicos que tienen propiedades hormonales o no hormonales, con gran afinidad sobre receptores alfa y beta de estrógenos. Recuérdesse que las dos más importantes fuentes de Isoflavonas son la soya y el trébol rojo. Asevera la NANS [45] que estudios clínicos controlados y randomizados han

señalado que las oleadas de calor se reducen sólo ligeramente en mujeres que consumen soya frente a mujeres controles, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas. De paso debe tenerse presente que la comparación entre estudios es difícil por la diversidad de componentes presentes y por la cantidad de dosificaciones administradas, algunas evaluaciones les conceden efecto similar al placebo [55]. Por otro lado la administración por vía oral así como por vía transdérmica de estrógeno sólo o de estrógeno más progestina han demostrado ser eficaces en la disminución de la severidad y la frecuencia de las oleadas de calor, beneficio que se observa desde las primeras semanas de tratamiento. Hoy día se considera que el manejo y la resolución de las oleadas de calor, sobre todo si son de moderada o severa intensidad, es la principal indicación para el uso de la terapia estrogénica y la terapia hormonal, presentándose mejoría notoria dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento [12,54]. Así lo ha señalado la NAMS en su pronunciamiento oficial de septiembre del 2003 [59] y en la de enero del 2004 [45]. En el metanálisis del Cochrane Group [60] del 2001, donde se incluyen estudios doble ciego, placebo controlado, randomizados que incluyeron 2511 mujeres, se observa que la terapia estrogénica y la terapia hormonal reducen significativamente la frecuencia y la severidad de las oleadas de calor. La frecuencia se reduce en el 77% y la severidad en el 87%, existiendo diferencia estadística significativa. Se debe puntualizar que este metanálisis permite observar como en el grupo placebo las oleadas de calor se reducen en un 50% desde la basal hasta la finalización del estudio, existiendo un rango de observación entre tres meses y tres años. Asevera la NAMS [45] que tanto los estrógenos equinos conjugados, como los estrógenos equinos sintéticos, el 17 beta estradiol, el etinil-estradiol, el acetato de estradiol, el estriol y estrógenos esterificados, han mostrado ser igualmente efectivos para las oleadas de calor. La asociación de diversas progestinas como acetato de medroxiprogesterona, trimegestona, noretindrona o drospirenona, no han modificado desfavorablemente los benéficos del estrógeno. La NAMS en el tercer panel consultor para terapia hormonal, reunido en octubre del 2004, en su declaración de opinión [4] señala claramente que el tratamiento de los síntomas menopáusicos moderados a severos, es decir los síntomas vasomotores y las alteraciones del sueño, continúan siendo la indicación primaria para la terapia estrogénica y la terapia hormonal. En Febrero del 2004, en Bruselas se celebró el Board Meeting de la European Menopause and Andropause Society (EMAS) cuyas conclusiones están publicadas en Maturitas [12]. Allí se asevera que existen suficientes evidencias que la terapia hormonal

sea terapia estrogénica o estrógeno/progestínica, alivia los síntomas climatéricos, especialmente los vasomotores, reduciendo el número e intensidad de las oleadas de calor. Dicho efecto benéfico de la terapia hormonal es independiente de la ruta de administración, siendo efectiva tanto en pre, peri o postmenopausia. La American Society for Reproductive Medicine [1] en una publicación de septiembre del 2004 asevera que la terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para las oleadas de calor y mejora los disturbios del sueño, que suelen alterar negativamente la calidad de vida.

A su vez algunos medicamentos con indicaciones aprobadas para otras condiciones han demostrado ser eficaces para la disminución de las oleadas de calor. Unas de esas sustancias son los antidepresivos. El efecto favorable sobre las oleadas de calor puede deberse a que durante la inestabilidad vasomotora a nivel de sistema nervioso central se presentan alteraciones en las concentraciones de serotonina y norepinefrina. Existen estudios iniciales disponibles con venlafaxine-HCL, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina. En un estudio doble ciego, placebo controlado, randomizado de 229 mujeres con historia de cáncer de seno, que no recibían hormonas y presencia de oleadas de calor, se observó que luego de un seguimiento de cuatro semanas, la administración de venlafaxine a 37.5 mgs/día redujo el score de las oleadas de calor en un 37%, cuando se administró venlafaxine a 75 mgs/día la reducción fue del 60%, e igual porcentaje de reducción se obtuvo cuando el fármaco se administró a 150 mgs/día, frente al 27% de reducción en el grupo placebo [61]. Otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: paroxetine-HCL, a la dosis de 12.5 mgs/día o a 25 Mgs/día y la fluoxetina-HCL a 20 mgs/día también se han asociado con disminución en las oleadas de calor. Se considera que puede ser buena alternativa el Gabapentin, un anticonvulsivante a una dosis de 300 mgs/día, pudiéndose incrementar dos o tres veces. La clonidina tanto por vía oral como en parches ha sido considerada. Es necesario tener presente para la práctica diaria, que en el informe oficial de NAMS en el 2004, relacionado con oleadas de calor [45] se puntualiza que para los síntomas vasomotores leves, las estrategias iniciales son el fomento de estilos de vida que condicionen un ambiente poco caluroso y fresco, ello solamente o acompañado de suplementos o alimentos ricos en Isoflavonas o vitamina E, esta vitamina ha cobrado importancia ya que un estudio doble ciego, placebo controlado, cruzado en 120 mujeres con cáncer de seno, con antecedentes de oleadas de calor, fueron randomizadas a recibir 400 UI de vitamina E dos veces al día o placebo, por dos periodos de

cuatro semanas, uno de principio y otro de placebo, resultando que la vitamina E fue estadísticamente superior al placebo [62]. Para todas estas medidas, si bien todavía existen insuficientes evidencias clínicas, se considera válido tomarlas en cuenta por su muy bajo potencial de efectos adversos. Es fundamental señalar que aún no existen estudios sobre el impacto real que las isoflavonas presentes en la dieta, puedan generar en mujeres con cáncer de seno. La terapia estrogénica y la terapia hormonal son en definitiva la primera opción terapéutica y el estándar dorado para las mujeres con oleadas de calor moderadas o severas, en quienes no existen contraindicaciones para los estrógenos o progestinas. Los antidepresivos se han valorados sobre todo en mujeres con antecedente personal de cáncer de seno. En la práctica clínica diaria, para la mujer que presenta síntomas de inestabilidad vasomotora, a la par que se realiza la individualización, deben colocarse en perspectiva todas las opciones señaladas, enfatizando los beneficios, los riesgos y los efectos secundarios, así como las incertidumbres científicas por las que pueden estar rodeadas.

Quinto, manejar la atrofia urogenital. Con el Incremento de la edad, fundamentalmente después de la menopausia, se presenta un aumento en los desordenes del tracto urinario bajo, que suelen manifestarse clínicamente como cuadros repetidos de infección urinaria, urgencia urinaria e incontinencia debida a inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga. La disminución del grosor epitelial de la mucosa vaginal suele expresarse como una disminución en la lubricación coital, con sensación de resequedad vaginal que puede acompañarse de prurito genital, flujo, cambios hacia la alcalinidad del medio vaginal, aparición de petequias, infecciones y/o hemorragias vaginales [44]. El adelgazamiento de la mucosa asociado a acortamiento y pérdida de la elasticidad vaginal, suele facilitar el traumatismo durante el coito con el consiguiente disconfor durante y posterior al mismo, llegando en ocasiones a presentarse episodios de sangrado. También se puede presentar pérdida de la capacidad del aparato de sostén del piso pélvico con debilitamiento del tono muscular del diafragma urogenital, apareciendo diferentes grados de prolapso genital. La segunda indicación de la terapia hormonal es el manejo de la atrofia urogenital, pudiéndose realizar la administración del estrógeno por vía sistémica o local. La NAMS en su pronunciamiento del 2004 [4] señala que cuando las mujeres presentan solamente síntomas urogenitales como resequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica, debe recomendarse la terapia estrogénica por vía vaginal. El uso de estriol, estradiol o estrógenos equinos conjugados en forma de óvulos

o crema vaginal han mostrado ser muy efectivos para corregir las manifestaciones con una tasa mínima a nula de absorción lo cual es una ventaja para mujeres que tienen contraindicación al uso sistémico de los estrógenos. Debe recordarse que la mejoría de los síntomas amerita meses de tratamiento con terapia hormonal y debe mantenerse la terapéutica para evitar las recurrencias [12]. Es confusa la evidencia en cuanto al efecto favorable de los estrógenos sobre el árbol urinario, no obstante suele haber mejoría en las manifestaciones clínicas. La terapia estrogénica no suele ser benéfica para la incontinencia urinaria verdadera [63]. El estrógeno puede revertir muchos de los síntomas genito urinarios ya que induce formación de glucógeno en el epitelio vaginal, resultando acidificación del medio con mantenimiento del pH por debajo de 4.5 lo cual crea un ambiente propicio para el crecimiento de la flora vaginal residente [44].

Sexto, promover una excelente calidad de vida debe ser el centro articulador de todas las actividades preventivas que debemos los Médicos y el resto de los trabajadores de la salud, adelantar en el cuidado de la mujer en climaterio. Es hacer feliz y hacer vivir con dignidad desde los 45 hasta los 65 años de edad, que es el periodo del climaterio, época también de aparición de cánceres, que pueden ser manejados adecuadamente y tratados ofreciendo mayores expectativas de vida si se diagnostican temprano. De esos cuidados se deduce el diagnóstico temprano del cáncer del seno y del cáncer del cuello uterino. Vivir con calidad de vida es tener estilos de vida saludable, libres de tabaco, licor, drogas, bajo una correcta y científica valoración de las enfermedades presentes. Vivir con calidad de vida es sentirse satisfecha y contenta con los altibajos de la vida, es seguir desarrollando la sexualidad. Vivir con calidad de vida, es estar muy activa y muy participativa dentro de todo el contexto de desenvolvimiento social y cultural. Debe ser nuestro esfuerzo hacer que la mujer mire al climaterio con otros ojos, con los ojos radiantes de seguir viviendo. Con la felicidad de encontrar en cada amanecer nuevos instantes para disfrutar la vida, ya sin las premuras de la capacidad reproductiva. El disfrute del climaterio lleva a la dicha de la edad mayor. Los medios educativos y sobretodo los medios masivos de comunicación deben incentivar estas expectativas, deben colaborar con el cambio de conciencia, lo cual debe sucederse pronto en la mujer, también en su compañero, en la totalidad de los varones y por tanto en la sociedad en pleno. La Federación Latinoamericana de Menopausia, adelantó una reunión de consenso en la ciudad de Salta, Argentina, y a la letra en su documentos final señala: [14] la calidad de vida es un concepto

que incluye, la percepción general e individual de salud, el bienestar físico y la satisfacción psicológica y social, todo dentro de un contexto cultural y de valores, donde la mujer establezca una directa relación con sus objetivos e intereses.

Es Bien conocido que durante el climaterio y debido al déficit estrogénico se provocan síntomas vasomotores, trastornos psicológicos y sociales, molestias físicas y disfunciones sexuales que conllevan un deterioro en la calidad de vida. Múltiples y diferentes escalas se han diseñado para valorar esa calidad de vida, instrumentos que deben ser correctamente validados antes de aplicar a una población específica. La mayoría de las escalas disponibles han sido realizadas en lengua inglesa. Para finales del año 2004 se ha publicado un instrumento diseñado, validado y publicado por la Asociación Española para el estudio de la Menopausia, denominado Escala Cervantes, que es interesante y válida para la población latinoamericana [64].

Si bien la conservación de la calidad de vida siempre va mucho más allá de la terapia hormonal, la administración de estrógenos y estrógenos más progestina se han asociado de tiempo atrás con la conservación y la promoción de la calidad de vida, al mejorar y tratar efectivamente los efectos vasomotores. No obstante en una publicación [43] utilizando la base de datos del WHI en su rama estrógenos más progestina, se señala la carencia de efectos clínicos significativos sobre la calidad de vida. Al respecto en el pronunciamiento de la Federación Latinoamericana de Menopausia [14] se señala que el estudio WHI no invalida los beneficios documentados previamente sobre los benéficos de la terapia hormonal sobre la calidad de vida, por las siguientes razones: sólo el 12% de las mujeres involucradas tenían síntomas relacionados con la menopausia y todas las que tenían síntomas climatéricos severos fueron excluidas de la investigación. Por tanto las pacientes al inicio del estudio no tenían pérdida de la calidad de vida, por consiguiente la terapia hormonal y cualquier otra medida no puede mejorar lo que no está afectado. En la escala utilizada para valoración, RAND-36, que es un cuestionario genérico para valoración de salud, no existe una sola pregunta directamente relacionada con calidad de vida en el climaterio. Los síntomas urogenitales que son importante causa de modificación de la calidad de vida en la menopausia, no fueron evaluados y la sexualidad se exploró insuficientemente. Por tanto en dicho pronunciamiento se enfatiza claramente que la terapia hormonal mejora la calidad de vida de la mujer con síntomas climatéricos [14].

TERCERA REFLEXIÓN

Menopausia y Terapia Hormonal: Definiendo sus entornos

*¿Entonces, donde estabas?
¿Entre que gentes?
¿Diciendo que palabras?*

Pablo Neruda



n Mayo de año 2003 se reunieron en Atenas, Grecia, más de ochenta profesores e investigadores, quienes en un documento y sugerencias con respecto al uso de la terapia hormonal [63]. En Agosto del mismo año, preocupados por el impacto muy negativo que generó en toda la comunidad las informaciones de prensa relacionadas con las interpretaciones de los resultados arrojados en el WHI, se realizó una reunión en la ciudad de Salta, Argentina, donde acudieron representantes de todas las Asociaciones Latinoamericanas de Menopausia, adelantándose un análisis de las investigaciones científicas recientemente publicadas, y llegándose a una serie de recomendaciones dirigidas a los profesionales de la región [14]. A la vez en Septiembre, la Entidad Reguladora de los Alimentos y los Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), puso en marcha una campaña de educación a nivel mundial sobre las hormonas y la menopausia. El 17 del mismo mes, la NAMS (North American Menopause Society) en Miami establece cual es su posición con respecto al uso de estrógeno más progestinas en las mujeres en peri y en postmenopausia [59], en Octubre del año 2002 la NAMS, en su reunión anual celebrada en Chicago, había publicado [65] un pronunciamiento similar, a pocos meses de suspendida la rama de estrógeno más progestina del estudio Women's Health Initiative (WHI). Nuevamente la NAMS realiza un tercer pronunciamiento en su reunión anual del 16 de Octubre del 2004 [4]. La Sociedad internacional de Menopausia realizó una declaración denominada bases para el tratamiento hormonal para mujeres durante y después de la menopausia, en febrero del 2004 [66]) y realiza una nueva

publicación revisada en octubre del 2004 [16]. También el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) presenta sus guías para el uso de la terapia hormonal [67]. Expertos Latinoamericanos de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela, se reúnen en Salvador de Bahía, Brasil y realizan una declaración de posición [15]. Todas estas reuniones, actividades y pronunciamientos científicos han buscado disminuir la confusión reinante a nivel mundial con respecto al uso de la terapia hormonal en la menopausia, así como contribuir con conceptos y opiniones al debate, a la controversia, al análisis crítico que suele ser el espacio donde se genera el conocimiento científico y desde donde se señalan las pautas y las recomendaciones para la práctica clínica diaria.

Como punto de partida, todas las mujeres y todos los varones debiesen tener conciencia y certeza de las verdaderas dimensiones de dos conceptos que son muy diferentes. Uno, la menopausia. Otro, la terapia hormonal.

La menopausia es un evento normal y fisiológico en la vida de la mujer. Definido como la finalización de sus reglas o periodos menstruales. Durante la transición menopáusica que va de los 48 a los 52 años de edad, el ovario de la mujer produce en forma irregular estrógeno y progesterona [37]. La menopausia suele ocurrir comúnmente entre las edades de 50 a 51 años, siendo el promedio para la mujer colombiana, aproximadamente los 50.3 años de edad. Cuando a estas edades, la mujer deja de tener el período menstrual por más de seis meses seguidos, se considera que se ha presentado la menopausia. Por tanto el momento del diagnóstico clínico de menopausia siempre se realizará de forma retrospectiva.

Al tratamiento con hormonas para la menopausia también se le conoce como terapia de reemplazo hormonal, hoy abreviado según el criterio de algunos investigadores y la oposición de otros, a terapia hormonal. Durante la transición menopáusica y postmenopausia la menor cantidad de estrógenos séricos, lleva a la presencia de calores repentinos, oleadas de calor, sudoración, sequedad vaginal, dolor al momento del coito y al desarrollo de osteoporosis con el subsiguiente incremento en el riesgo de fracturas óseas [68].

Para tratar los síntomas relacionados con la menopausia es común que se indique el tratamiento con estrógeno, terapia estrogénica, si en la mujer se ha removido previamente el útero, o con estrógeno más

progestina, denominada terapia combinada estrógeno-progestínica, en caso de no haberse practicado histerectomía. Por tanto podemos utilizar terapia hormonal de sólo estrógeno, en la cual el estrógeno se administra diariamente sin pausas. A su vez la terapia hormonal combinada puede administrarse cíclica o continua. En el primer esquema el estrógeno se administra diario sin pausa y la progestina por 14 días seguida por una pausa de 14 días. En el esquema continuo tanto el estrógeno como la progestina se administran diariamente sin pausa [59,65]. La única indicación, relacionada con la menopausia, para administrar la progestina es la protección endometrial contra la hiperplasia y el cáncer endometrial que ocasiona recibir estrógenos sin oposición. Esta es una conducta clínica que fue tomada a partir de resultados observados en el Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study (PEPI) [9].

Tal como sucede con todos los medicamentos, la administración va a conllevar la presencia de beneficios, riesgos y efectos secundarios. Todas las mujeres con síntomas relacionados con la menopausia deben consultar a su Médico, quien debe tomar en consideración la posibilidad de indicar la terapia hormonal. En el acto médico, el profesional realizará una evaluación clínica para tener un diagnóstico preciso. De ser la terapia hormonal una de las estrategias a utilizar, se deben valorar los beneficios y los riesgos, explicándolos suficientemente a la paciente. Si la mujer decide usar terapia hormonal, se recomendarán los preparados con las dosis más bajas posibles, las cuales se utilizarán por el plazo más corto que dé resultados. En el informe de la NAMS del 2002 [65] se dejó constancia de la ausencia de consenso con respecto al tiempo de administración de la terapia hormonal. Se consideraba que corto plazo era la administración hasta 3 o 5 años y la de largo plazo la prescrita por más de 3 o 5 años. No obstante a la presente, todavía no hay datos publicados que enfáticamente señalen al cuánto tiempo de administración los riesgos sobrepasan los beneficios que causa en la mujer. También en ese informe la NAMS concluyó que los beneficios y riesgos potenciales de la terapia hormonal deben ser determinados por el perfil de riesgo individual de cada mujer, siendo esencial tomarse en todo momento en consideración la edad, los antecedentes y la motivación de la prescripción. Es fundamental la revaloración de la relación beneficios/riesgos en cada visita de control y seguimiento. En el pronunciamiento de NAMS del 2004 [4] se presentó consenso y concluyen que en cuanto a la duración del uso de la terapia estrogénica y hormonal debe ser consecuente con los objetivos del tratamiento. Reconocen que los síntomas pueden

reaparecer cuando se discontinúa la terapia, independientemente de la edad y de la duración del uso. Recomiendan que la decisión de continuar la terapia hormonal debiera individualizarse con base a la gravedad de los síntomas, consideraciones presentes de riesgo - beneficio. Si se decide la discontinuación no existen criterios definidos ni consenso si la terapia hormonal debe cesarse abruptamente o irse disminuyendo gradualmente la dosis. Se ha recomendado, sin la existencia de estudios, alargar el tiempo entre las dosis. No existen datos para sugerir que es mejor.

En Febrero del año 2004, la Internacional Menopause Society (IMS) por medio de su comité ejecutivo presentó la guía para el tratamiento hormonal en mujeres durante la transición menopáusica y en la postmenopausia [66], y proponen que no existen razones que obliguen a realizar una limitación obligatoria y generalizada en la duración del uso de la terapia hormonal, cuando se ha iniciado en la perimenopausia y la mujer bajo tratamiento está libre de síntomas. Ellos señalan que debe recordarse que se ha informado una tasa algo más elevada de eventos cardiovasculares luego de la menopausia temprana, entre 40 y 49 años de edad, y en mujeres con menopausia precoz o sea antes de los 40 años de edad. Suspender la terapia hormonal con la ausencia consiguiente de los estrógenos, puede relacionarse con pérdida de la protección cardiovascular que es causada por los estrógenos en mujeres jóvenes, por tal razón llaman la atención que incluso la suspensión de la terapia hormonal en algunas mujeres puede ser perjudicial. De todas formas cada año es imprescindible reevaluar y motivar la indicación, así como discutir los beneficios y los riesgos, lo cual es algo que nunca está de más repetir. Como muchos otros medicamentos, la terapia hormonal no debe recibirse por automedicación. Como sucede con todos los otros medicamentos, solo el Médico debiese presentar sugerencias o medidas para enfrentar los efectos secundarios. Para seleccionar la vía por la cual se administra la terapia hormonal, sea vía oral, parches, óvulos, cremas vaginales, inyectables o gel dermatológicos, se tendrán en consideración los antecedentes médicos de interés así como las preferencias de la mujer. Todo ello ha sido validado en su informe revisado de octubre del año 2004 [16].

Las pacientes deben ser correctamente aconsejadas sobre lo que de veras hasta la presente señalan los estudios. Sin apasionamientos en lo referente a los benéficos y riesgos y sin alineamientos obstinados sea a favor o en contra. En el fragor de la evaluación y de la toma ética de las consideraciones relacionadas con la prescripción de la terapia hormonal, es cuando se

realiza la individualización. La individualización debe ser tomada como el eje central de la administración de la terapia hormonal [68].

Cuando los periodos menstruales de la mujer se terminan, es decir se presenta la menopausia, es posible que el 25% de ellas no tengan ningún síntoma. En algunas mujeres los síntomas relacionados con la menopausia suelen ser leves u ocasionales y desaparecer con el tiempo sin necesidad de utilizar tratamiento. En muchas otras mujeres los síntomas suelen ser tan severos que afectan de una u otra medida las actividades diarias. La opinión de la mujer también es importante y ella debe tener correctas herramientas para decidir hacerse terapia hormonal para aliviar o retirar los síntomas y prevenir la osteoporosis. De todas formas al acercarse la menopausia pueden presentarse algunas de las manifestaciones siguientes: Primero, cambios en el ciclo menstrual, con variaciones en la cantidad del flujo menstrual o en la regularidad, teniendo presente que son muy frecuentes en esta edad los episodios de sangrado abundante y duradero. Debe realizarse siempre el diagnóstico correcto, a través de la clasificación de esos episodios de sangrado como hemorragias uterinas anormales o disfuncionales. Para las primeras el tratamiento será según la etiología específica y las segundas se manejarán con anticonceptivos orales combinados o con terapia hormonal [37]. Segundo, sensaciones repentinas de calor (“fogajes o sofocos u oleadas”) en la cara, el cuello y el pecho. Sudores nocturnos y problemas para conciliar el sueño que le pueden hacer sentirse cansada, estresada o con tensión. Estos síntomas suelen causar gran preocupación y se estima que los presentan el 75% de las mujeres en transición menopáusica. La intensidad y la frecuencia de aparición de las oleadas de calor no es igual en todas las mujeres, pero si suelen interrumpir las actividades cotidianas del hogar y/o las actividades laborales. Todas estas manifestaciones también han sido agrupadas bajo los términos síndrome climatérico o síntomas relacionados con la menopausia. El “Study Women’s Health Across of Nation” (SWAN) [47,48] ha llegado a definir la magnitud en la cual se presentan dichos síntomas y la existencia de actores desencadenantes. Tercero, cambios vaginales, como sequedad en la vagina con menor lubricación para el coito. Simultáneamente el tejido vaginal se vuelve más delgado, por lo cual puede la mujer experimentar dificultad y dolor al tener relaciones sexuales. En ciertos casos puede presentarse salida espontánea de la orina [12,37]. Cuarto, después de la menopausia se produce una pérdida generalizada del colágeno con repercusiones sobre la textura cutánea, haciéndose las uñas y el cabello quebradizos, debido a la disminución de la división celular, con la atrofia subsiguiente, los

cambios degenerativos del tejido conectivo y la disminución de la capacidad de regeneración, todo debido a los cambios hormonales que tienen como epicentro la disminución del estrógeno. De esa manera se acelera el deterioro de la piel tanto en lo estructural como en lo fisiológico. La piel genital y facial, muy rica en receptores estrogénicos y androgénicos, tanto la dermis como la epidermis y los anexos, en algún momento expresarán la deficiencia. Se ha señalado que existe una mayor densidad de receptores estrogénicos en la vulva que en la vagina. Los estrógenos suelen causar a nivel de la epidermis disminución de la atrofia cutánea, mayor capacidad de retención de líquidos en el estrato corneo y mejoría en la función de barrera de la piel. A nivel de dermis causan aumento del grosor. Conllevan también incremento en la concentración de agua. Son fundamentales para la concentración elevada de ácido hialurónico. Mejoran la morfología de las fibras elásticas y favorece la concentración de colágeno tipo III. Por todo lo anterior hay clínicamente disminución de la laxitud, de la extensibilidad, se hace la piel menos seca y menos arrugada. Quinto, después de la menopausia y con los años se produce pérdida de la arquitectura de los huesos, cuadro patológico denominado Osteoporosis, lo cual suele llevar a reducción en la estatura de la mujer por aplastamiento de los cuerpos vertebrales y causarse incremento en el riesgo de fracturas óseas con la consiguiente incapacidad o invalidez. Pueden presentarse complicaciones muy graves que colocan en riesgo de muerte a la mujer. Para EMAS [12] existe evidencia que el tratamiento con estrógenos, con o sin progestinas, reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas en cadera y columna. Ellos comparten la opinión universal que la interrupción de la administración conlleva a que la masa ósea se pierda en una magnitud similar a la de las mujeres que no fueron tratadas. Sexto, síntomas psicológicos y mentales derivados del hipoestrogenismo, siendo fundamentalmente el mal humor, la ansiedad, el cansancio fácil, sentimientos negativos, miedo asociado en ocasiones a ataques de pánico, dificultad para la concentración mental, irritabilidad y pérdida de la memoria. Algunos de estos síntomas pueden conlleva a una mala calidad de vida. Se ha señalado en el WHI, rama estrógeno progestina, que no existe mejoría en la calidad de vida, no obstante sus resultados que fueron obtenidos en mujeres en postmenopausia tardía, con edad promedio de 60 años y muchos años desde la última regla, no pueden extrapolarse a mujeres sintomáticas jóvenes en quienes el impacto de la terapia hormonal, según estudios observacionales, es beneficiosa [68].

El tratamiento con terapia hormonal, ya sea con sólo estrógenos

o combinada estrógenos más progestina, es el método más eficaz para aliviar y quitar las oleadas de calor, los sudores nocturnos y la sequedad en el tejido vaginal, que se relacionan con el cese definitivo de las menstruaciones [12]. Esta es la principal indicación de la terapia hormonal, no existiendo ninguna otra herramienta terapéutica con mejor o similar eficacia [4,14]. Se debe administrar la dosis de estrógeno más baja y la progestina más pura o neutra posible, y administrarse por el plazo más corto que ofrezca resultados sobre los síntomas. Formulaciones comerciales con dosis menores de estrógenos a las presentes en los productos estudiados en grandes ensayos clínicos y observacionales, están disponibles e incluyen progestinas con un perfil más favorable en sus efectos metabólicos y clínicos. El estudio "Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen Trial" (HOPE), ha señalado que utilizando estrógenos equinos conjugados solos, o combinados con progestinas, a dosis inferiores a 0.625 Mgs/día permite observar la presencia de los mismos efectos benéficos con una expectativa menor de los riesgos [49,50,51,52,53].

Existen posiciones controversiales con respecto a la existencia de diferencias en el resultado, según la vía por la cual se administre la terapia hormonal. Los resultados obtenidos con la administración de estrógenos equinos conjugados suelen siempre ser extrapolados a la administración de Estradiol sea vía oral o transdérmica, y viceversa. Igual sucede con las progestinas, pese al conocimiento existente que entre ellos el perfil endocrinológico suele ser desde ligero hasta notoriamente diferente. Por lo pronto y mientras nuevos estudios son publicados, pese a que diferentes marcas tengan componentes hormonales diferentes aunque similares, la Entidad Reguladora de los Alimentos y los Medicamentos de los Estados Unidos, FDA, asegura que los beneficios y los riesgos pueden ser los mismos para todos los productos hormonales que se usan para la menopausia, como las tabletas, los parches, las cremas y óvulos vaginales, los inyectables y geles dermatológicos, es lo definido como el efecto de clase.

Es un valor agregado de la terapia hormonal que los estrógenos puedan reducir la probabilidad de osteoporosis y fracturas óseas. En su posición de consenso del año 2003 y del 2004, la NAMS [4,59] señala textualmente que hay evidencia definitiva que la terapia hormonal combinada, estrógeno más progestina, reduce el riesgo de fracturas por osteoporosis de la posmenopausia. Señalan que diversos productos farmacéuticos que contienen estrógenos o estrógenos más progestinas han sido aprobados para la prevención de la pérdida o

para la conservación de la densidad mineral ósea, ameritándose un tratamiento prolongado en el tiempo. Se hace necesario individualizar adecuadamente a la mujer en riesgo de fractura para los próximos cinco o diez años, teniendo en consideración lo relacionado con el efecto global de la terapia hormonal sobre la salud. Es importante también tener presentes a las diversas moléculas, con las cuales se ha observado un efecto favorable sobre el hueso. Es de resaltar que no hay datos publicados sobre el uso de las diferentes drogas para la prevención o tratamiento de la osteoporosis, luego de ser utilizadas por más de siete años. El estudio WHI [19], un ensayo clínico para evidenciar beneficios y riesgos de la terapia hormonal, controlado con placebo, aleatorizado, doble enmascarado, realizado en 40 centros de los Estados Unidos por los Institutos Nacionales de Salud (INH), iniciado en 1993 y finalizado prematuramente en el año 2002, que reclutó 16.608 mujeres posmenopáusicas con útero intacto entre 50 y 70 años de edad, con seguimiento por 5.2 años, señaló que luego de cinco años de uso de estrógenos equinos conjugados 0.625 mgs/día más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona existía una disminución significativa en el riesgo de fracturas a nivel de cadera y vértebras, así como fracturas esqueléticas totales, con 44 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año.

JAMA en octubre del 2003 publica los resultados finales del análisis de Cauley et al [69] sobre estrogénos y progestinas en cuanto a su impacto sobre riesgo de facturas y densidad mineral ósea, en la población incluida en el WHI [18]), pudiéndose observar que 733 (8.6%) de las mujeres que recibieron terapia hormonal y 896 (11.1%) de las que recibían placebo, presentaron fractura ósea durante los 5.6 años de seguimiento, para un RR:0.76 (IC: 0.69-0.83) lo cual tiene el suficiente poder para considerarse significativo, y sin diferencias cuando fueron estratificadas por edad, índice de masa corporal, hábito de fumar, historias de caídas, antecedente personal o familiar de facturas, consumo diario de calcio, uso previo de terapia hormonal o densidad mineral ósea. Se utilizó un score de riesgo de fracturas que involucró 20 factores relacionados para determinar el impacto de la terapia hormonal en mujeres que tenían bajo, moderado o alto riesgo de fractura, siendo la disminución en el riesgo de fractura del 18%, 32% y 15% respectivamente, sin diferencias significativas, demostrándose el efecto benéfico sin distinción de los niveles de riesgo que se tengan para fracturas óseas [69].

En el análisis específico de fracturas y densidad mineral ósea del WHI

[69] se observa el consistente y progresivo efecto de la terapia hormonal sobre la densidad mineral ósea, la cual a nivel de cadera se incrementó desde el 1.7% al primer año al 3.7% después de tres años de uso, frente al 0.44% al año y al 0.14% del grupo placebo, diferencias que son estadísticamente significativas, que demuestran que la terapia hormonal incrementa la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fracturas en mujeres en postmenopausia. El impacto benéfico al bajar el riesgo de fractura aparece en todos los subgrupos de mujeres que fueron consideradas, evaluando específicamente la presencia de fractura de cadera. Similares hallazgos fueron observados en columna lumbar. La publicación [69] señala que la terapia hormonal redujo el riesgo de fractura de cadera. Se presentaron 52 eventos (0.11%) en el grupo de estudio frente a 73 (0.16%) en el grupo placebo, o sea una reducción del 33%, con RR: 0.67 (IC: 0.47 – 0.96) y llega a ser del 60% en el subgrupo de las mujeres que reportaron al inicio del estudio recibir 1200 mgs/día de calcio, para un RR: 0.40 (0.21- 0.76). La terapia hormonal disminuye el riesgo de fractura de cadera en el 50%, en mujeres con índice de masa corporal menor de 25 kilogramos/metro cuadrado, para un RR: 0.5 (IC: 0.28 – 0.90), sin ningún tipo de impacto favorable si el índice de masa corporal es superior a 30 Kilogramos/metro cuadrado.

Por su parte el estudio HERS [23] señaló un aumento no significativo del riesgo de fracturas de cadera, una disminución no significativa del riesgo de fracturas vertebrales y también un aumento no significativo de riesgo para fracturas esqueléticas totales, para 13 eventos más por cada 10.000 mujeres/año. La rama de sólo estrógenos del WHI [19] muestra una disminución significativa en el riesgo de facturas tanto en cadera como en vértebras y en fracturas totales con 56 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año. Al tomarse en consideración facturas de cadera y discriminarse por grupos etáreos se observa que para el rango 50-59 años el RR es de 5.04 (0.59-43.1), para el rango 60-69 años el RR es 0.33 (0.13-0.83) El resultado estadísticamente más significativo y con el efecto benéfico más notorio es el obtenido en el rango 70-79 años, RR: 0.62 (IC: 0.38 -1.00). Obsérvese con detalle las Tablas N° 3 y N° 4. Debe siempre considerarse la indicación de terapia hormonal para las mujeres con síntomas relacionados con la menopausia y riesgo de fracturas por osteoporosis. También para las mujeres con riesgo o con osteoporosis que no toleran los otros medicamentos. Estas mujeres deben estar conscientes de los riesgos potenciales y debe brindarse siempre supervisión clínica. La menopausia prematura y la menopausia precoz, conocida igualmente como falla ovárica temprana, son reales

condiciones de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas óseas a temprana edad.

Pequeños estudios han señalado la pérdida del efecto benéfico de los estrógenos sobre el hueso al suspenderse la administración de los estrógenos. El estudio “Nacional Osteoporosis Risk Assessment” (NORA) [70], que es un estudio longitudinal, de cohorte, por tanto observacional que incluyó 170.652 mujeres de promedio 63 años de edad con osteoporosis que fueron estratificadas a nunca uso de terapia hormonal, uso previo de terapia hormonal por menos de cinco años, uso previo de terapia hormonal de seis a diez años, uso previo por más de diez años y uso actual. Al iniciarse el estudio el 40.1% eran usuarias, el 13.3% usuarias antiguas y 46.6% nunca usuarias. En todos los grupos de edades las usuarias actuales tuvieron el T-score más alto. Aquellas que habían utilizado la terapia hormonal por más años tuvieron el nivel más alto de densidad mineral ósea, el cual se incrementaba desde los seis meses de uso. Las mujeres que habían suspendido el uso de terapia hormonal por más de cinco años, sin interesar el tiempo que la habían utilizado tenían T-score similar a las nunca usuarias. Igual se observó en lo relacionado a riesgo de fractura [70]. El estudio NORA enseña que solamente el uso actual de la terapia hormonal, sin interesar la duración de uso, se asocia significativamente a aumento en la densidad mineral ósea y a una disminución en el riesgo de fractura. Ambos efectos independientemente de la edad de la mujer, del índice de masa corporal, del número de años desde la menopausia y del sitio donde se realiza la medición de la densidad mineral. Es conclusión importante de este ensayo clínico [70] que el beneficio desaparece totalmente a los cinco años de finalizado el uso de la terapia hormonal.

Emily Bonks, Valerie Beral, et al [71] del grupo colaborativo del Million Women’s Study publicaron en JAMA del 2004, una valoración de la incidencia de fracturas en relación con el uso de terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas utilizando los datos del estudio del millón. Realizaron un seguimiento prospectivo a 138.737 mujeres en postmenopausia con edades entre 50 y 69 años de edad, 95% de raza blanca, realizando la observación por 2.8 años en promedio, con un rango de vigilancia entre 1.9 y 3.9 años, lo que permite una evaluación de 382.637 mujeres/año. 5197 (3.7%) de las mujeres incluidas reportó una o más fracturas. Las mujeres que tomaban terapia hormonal tuvieron una significativa disminución en la incidencia de fracturas al ser comparadas con mujeres que nunca tomaron terapia hormonal. RR: 0.62 (IC: 0.58 – 0.66), lo que se conservó durante todo el tiempo de

uso de la terapia hormonal. Al valorar usuarias pasadas se observa que el riesgo relativo no difiere del de nunca usuarias. RR: 1.07 (IC: 0.99 – 1.15). La Tabla N° 5 nos presenta discriminado el efecto protector sobre hueso de la terapia hormonal, discriminadas las dosis, contenidos y vías de administración. Se puede observar que para todos los esquemas de terapia hormonal el RR: 0.62 (IC: 0.58 – 0.66) luego de 5.9 años de uso hormonal, al presentarse 1179 fracturas en una población de 46.122 mujeres. Se nota en la tabla que la administración vía vaginal de estrógenos conlleva un RR: 0.71 (IC: 0.28 – 1.30) lo cual no es estadísticamente significativo. La Tabla N° 6 presenta las variaciones en el riesgo relativo tomando en consideración diferentes características de los participantes, siendo protectores y con poder significativo en todas las variables. El estudio no permite hacer inferencias con respecto a la raza o al grupo étnico. A su vez la tabla N° 7 señala el riesgo relativo de la incidencia de fractura de usuarias de terapia hormonal frente a no usuarias, teniendo en consideración el sitio de fractura. Puede observarse lo anotado en estudio observacionales y en algunos ensayos clínico, sobre el papel protector de la terapia hormonal a nivel de cadera. RR: 0.63 (IC: 0.40 – 0.94). Es importante resaltar que Greendale et al [8] usando la población del estudio PEPI, consideran que las mujeres que toman terapia hormonal la pérdida ósea es rara, mientras que la pérdida ósea en mujeres no tratadas con terapia hormonal es un evento universal.

En el Journal Rheumatology del 2003 [72] se publicó un estudio realizado en la Universidad de Goteborg en el cual participaron 88 mujeres en postmenopausia que padecían artritis reumatoide, entre 45 y 65 años de edad que recibieron 500 mgs/día de calcio más 400 UI/día de vitamina D, solas o en combinación con 2 mgs/día de estradiol micronizado más 1 mgs/día de acetato de noretisterona, para evaluar la actividad de la patología, la calidad de vida y la densidad mineral ósea a los doce y veinticuatro meses. La respuesta fue valorada mediante DAS-28, Disease Activity Score-28, una prueba que evalúa la respuesta al tratamiento de la artritis reumatoide. La puntuación se redujo en forma más favorable y significativa en el grupo de terapia hormonal. Así mismo se presentó en este grupo un mejor control de la inflamación evaluada por medio del índice de sedimentación de los eritrocitos y un aumento en los niveles de hemoglobina. Las mujeres del grupo de terapia hormonal presentaron una progresión más lenta de la destrucción articular determinada por radiología entre el hallazgo basal, al año y a los dos años de seguimiento. También las mujeres del grupo de terapia hormonal tuvieron un aumento significativo de

la densidad mineral ósea, siendo del 3.6% en antebrazo, del 4.0% en cadera total y 7.1% en columna vertebral, mientras que las mujeres que recibían sólo calcio tuvieron pérdida de la densidad mineral ósea del -2.4% en antebrazo, -0.6% en cadera total y -0.8% en columna vertebral [72].

En un ensayo randomizado controlado, doble ciego, realizado en la universidad de Phisburg, Estados Unidos, por Greenspont et al [73] se estudia si la combinación de terapia hormonal más alendronato es eficaz para la prevención de la pérdida de la masa ósea en mujeres en postmenopausia tardía y en ancianas. 373 mujeres de 65 a 90 años de edad fueron evaluadas teniendo el 34% osteoporosis y el 66% osteopenia. 93 fueron incluidas en el grupo de placebo. 93 recibieron terapia hormonal, 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados si eran histerectomizadas y las no histerectomizadas recibieron igual dosis e igual compuesto estrogénico más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona. 93 participantes recibieron 10 mgs/día de alendronato sódico y las otras 94 mujeres una combinación de terapia hormonal y alendronato a las dosis ya establecidas. Se observó que a nivel de cadera total el porcentaje de cambio anualizado de densidad mineral ósea en el grupo placebo disminuyó - 0.81%, con terapia hormonal se incrementó en el 0.48%, con alendronato se incrementó en el 0.97% y con la terapia combinada hormonal más alendronato el incremento fue del 1.43%. Los porcentajes de cambios anualizados a nivel de cabeza femoral mostraron que placebo disminuyó -0.6%, terapia hormonal incremento en 0.27%, alendronato incrementó 0.59% y la combinación el 1%. En columna placebo disminuyó -0.53% terapia hormonal 1.3% de incremento, alendronato 1.6% de incremento y la combinación alcanzó incremento del 2.49%. O sea que a los tres años el incremento de la densidad mineral ósea de cadera fue del 5.9% con la combinación de terapia hormonal alendronato, del 4.2% con sólo alendronato, del 3% con sólo terapia hormonal y de cero con placebo. Los autores [73] concluyen que la terapia hormonal más alendronato son eficaces, bien tolerados siendo en combinación superiores a la terapia individual de cualquiera de los dos componentes, y surge como una buena opción para mujeres con cuadros severos de osteoporosis en mujeres muy mayores [44].

La calidad del hueso oral se afecta con la edad y una manifestación de la osteoporosis de los maxilares, no es fractura pero si la caída de los dientes, debido a pérdida de la estabilidad y de la retención dentaria. Kopernik y Shohan [44] realizan una revisión y reseñan publicaciones

de Grodstein et al, quienes valoraron en un estudio prospectivo el riesgo de pérdida dental y el uso de terapia hormonal en 42.171 mujeres en postmenopausia, observando que el riesgo de pérdida dental fue 24% menos en las mujeres que usaban terapia hormonal. También citan un estudio de cohorte con 488 mujeres de 72 a 95 años incluidas dentro del Framingham Heart Study, en el cual se observó asociación entre la conservación dentaria y el uso de terapia hormonal. Dicho impacto favorable fue sobre incisivos, caninos y premolares, pero no sobre molares. El riesgo de pérdida total dentaria se redujo en el 6% por cada año de incremento en la duración de la terapia hormonal. En la década de los noventa se publicó el Leisure World Cohort Study [194] en 3921 mujeres con edad promedio 82 años, permitió también observar que las mujeres que utilizaron estrógenos conservaron más dientes que aquellas que no los utilizaron. Estos beneficios deben ser abordados y discutidos con la mujer, sin que sean la razón primaria de prescripción de la terapia hormonal [44].

La administración de la terapia hormonal se ha correlacionado con una disminución en la incidencia cáncer de colorectal, patología maligna que se incrementa con la edad. No se conocen los mecanismos por los cuales la terapia hormonal reduce el riesgo de cáncer colorectal, tampoco cuanto tiempo persiste el efecto tras la suspensión del tratamiento o en qué modo afecta la mortalidad [12]. Tanto el estudio WHI, rama de estrógenos más progestina [18]), como el estudio HERS [23] y HERS-II [24] han señalado lo que se ha encontrado en estudios de tipo observacional, la disminución en el riesgo de la entidad. En el HERS más HERS-II [24] se observa un RR: 0.81 (0.46 – 1.45). En la rama combinada WHI [18] se determinó un RR: 0.63 (IC: 0.43% - 0.92), y un riesgo absoluto de 6 casos menos frente a placebo por cada 10.000 mujeres/año. Chlebowski et al [74] con la base de datos del WHI, rama combinada estrógeno/progestina [18] publican detalles del impacto que genera la terapia hormonal sobre el cáncer colorectal. 122 eventos se presentaron en las 16.608 mujeres participantes, siendo 48 en el grupo de terapia hormonal y 74 en el grupo placebo, para un Hazard Ratio de 0.61 (IC: 0.42-0.87), diferencia estadística significativa y con suficiente poder para sustentar el efecto benéfico y protector de la terapia hormonal. También se observó efecto protector cuando se consideró cáncer invasivo colorectal, ya que se presentaron 43 eventos en el grupo que recibió medicamento y 72 en el grupo control. HR: 0.56 (IC: 0.38 – 0.81). Para cáncer exclusivamente en colon: 35 evento en el grupo hormonal y 61 en el grupo placebo, HR: 0.54 (IC: 0.36 – 0.82) y para cáncer de recto, 8 eventos en el grupo de terapia hormonal

y 11 en el de placebo, para HR: 0.66 (O.26 – 1.64), siendo éste último no significativo. Estos resultados detallados validan previos estudios observacionales que señalaron que la terapia hormonal se asocia con una disminución en el riesgo de cáncer colorectal, no obstante es muy prudente anotar que un mayor número de casos en el grupo hormonal tenían presencia de nódulos linfáticos positivos y el estado clínico de la tumoración fue más avanzado. A la vez un mayor número de metástasis se presentaron en el grupo hormonal. Aseveran los autores de la publicación [74] que son desconocidos los motivos para dichos hallazgos y diferencias, así como los mecanismos inherentes a la disminución de la incidencia, siendo difíciles explicarlos con base al efecto hormonal. Posibles mecanismos que se han señalado son: influencia de los estrógenos sobre los ácidos biliares, cambios mediados por los receptores estrogénico en el epitelio intestinal y modificaciones en la acción de la insulina así como en el factor de crecimiento relacionado con la insulina. Sólo una minoría de los participantes del WHI, rama combinada, tenían valoración rutinaria del colon y recto, lo cual de seguro es el reflejo de lo que sucede en la población general. Se señala y se propone en este instante la necesidad y la importancia de programas académicos donde se incentiven las campañas educativas que lleven a regularizar el uso de la valoración del colon y el recto en mujeres en postmenopausia. Tabla N° 8. En el estudio WHI, rama de solo estrógenos [19] no se encontró diferencia significativa en la incidencia de cáncer colorectal. 17 eventos por 10.000 mujeres/años en el grupo hormonal frente a 16 por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, permiten un HR: 1.08 (IC: 0.75 – 1.55), lo que puede sugerir un efecto neutro.

La etiología del cáncer de ovario sigue siendo pobremente conocida y los estrógenos así como las progestinas pueden estar involucrados, teniendo los estrógenos probablemente un efecto proliferativo que va a conllevar a transformación maligna, mientras que la progesterona y las progestinas tienen un efecto favorable por promover la apoptosis. A diferencia de los conceptos benéficos y preventivos que se tienen con el uso de los anticonceptivos orales combinados, están disponibles datos que señalan que la terapia hormonal tiene expectativas que pueden ser diferentes. En JAMA de octubre del 2003, Anderson et al [56] utilizando la población del WHI, rama estrógeno más progestina [18], publica los efectos de la terapia hormonal en relación con el cáncer de ovario invasivo. Se presentaron 20 eventos en las 8506 mujeres (0.04%) del grupo de terapia hormonal, para una rata de 42 x 100.000 mujeres/año, lo cual es 15 x 100.000 mujeres /año mayor que la rata

del grupo placebo, lo que se deduce de los 12 eventos en las 8102 controles (0.03%). RR: 1.58 (IC: 0.77 – 3.24), intervalo de confianza que cruza la unidad, por tanto no existe significancia estadística. La posibilidad incrementada de mortalidad por cáncer de ovario también es notada. Luego de un estudio de cohorte realizado por Lacey et al [75] en una población de 44.139 mujeres de las cuales 329 desarrollaron cáncer de ovario y encontró asociación entre cáncer de ovarios y la administración de estrógenos solos, OR: 1.6 (IC: 1.2 – 2.0), pero no con la terapia combinada, OR: 1.1. (IC: 0.64 – 1.7), excepto para un grupo de mujeres que previamente habían sido expuestas a estrógenos solos. OR: 1.5 (IC: 0.91 – 2.4). También se ha señalado un incremento significativo del riesgo de cáncer de ovario cuando el uso de la terapia hormonal es superior a los diez años. En pronunciamiento de EMAS del 2004 [12] sentencian que la terapia hormonal puede estar relacionada con un incremento leve, no significativo del cáncer epitelial ovárico. Se desconoce el efecto que genera la adición de las progestinas.

El papel que cumplen los estrógenos en las funciones cerebrales, es un campo amplio, fértil, apasionante para el estudio, y de gran interés hoy día. Se ha demostrado que en todas las partes del cerebro, las neuronas tienen unos receptores nucleares específicos para estrógenos, siendo identificados los receptores alfa y beta, ubicados especialmente en la pituitaria, el hipotálamo, el sistema límbico y el área amigdalina [44]. Los receptores se pueden unir entre sí, dos alfas o dos betas, o un alfa y un beta, siendo conocidas estas uniones de los receptores como la homodimerización y la heterodimerización, respectivamente. Todas las células cerebrales son sensibles a los estrógenos y responden a ellos de una manera directa o indirecta, debido a la presencia de receptores estrogénicos [76]. Durante la vida reproductiva, el flujo sanguíneo cerebral es mayor en las mujeres que en los varones de la misma edad, sin embargo después de la menopausia, el flujo sanguíneo cerebral disminuye en las mujeres y se iguala al de los varones. Al disminuir los estrógenos después de la menopausia, las conexiones sinápticas se deterioran haciendo a las neuronas propensas a la degeneración y a la muerte celular [44]. En el varón este proceso se desarrolla mucho más lentamente, ya que en el cerebro la testosterona puede ser aromatizada a estrógenos. Se puede aseverar que los estrógenos incrementan la rata de degradación de la monoaminoxidasa, enzima que cataboliza a la serotonina, por lo tanto se incrementan los niveles de serotonina. Los estrógenos regulan el triptofano libre que circula en el cerebro, modulan favorablemente la actividad eléctrica en el hipotálamo, producen un aumento notorio de la colina-acetiltransferasa, aumentan la actividad

de tipo adrenérgica y ayudan a mantener algunos aspectos principales que están relacionados con la función cognitiva [77]. Los estrógenos tienen un efecto genómico, al actuar sobre los receptores intranucleares y un efecto no genómico, al actuar sobre receptores de membrana. Se considera que los estrógenos son sustancias de tipo neurotróficas y neuroprotectoras. Estos esteroides neuroactivos estimulan de manera favorable el sistema cerebrovascular y se relacionan directamente con los siguientes neurotransmisores: Acetilcolina, GABA, Dopamina, Glutamato, Noradrenalina, los Péptidos opioides y la serotonina. Además los estrógenos potencialmente inhiben algunas proteínas que pudiesen ser importantes en la génesis de la Enfermedad de Alzheimer, especialmente el Beta-Amiloide, sustancia que en ésta patología se deposita dentro de las neuronas causando destrucción de ellas [78]. Se ha sentenciado desde hace mucho tiempo la hipótesis que señala que la disminución de los estrógenos se relaciona con deterioro de la memoria. Para validar la realidad de dicho concepto, Henderson et al [79] en 223 mujeres con edades entre 52 y 63 años que hacen parte de la cohorte del “Melbourne Women’s Midlife Health Project” [49,50,51,52,53,80] – el estudio australiano que valoró sintomatología en mujeres en peri y postmenopausia -, establecieron el impacto del uso de estrógenos sobre la memoria, valorando el aprendizaje y la capacidad de recordar y nombrar un listado de palabras. Para sorpresa en el estudio no se observaron diferencias significativas al momento de realizar la medición de la memoria verbal relacionada con transición menopáusica o menopausia temprana natural. Tampoco se observaron diferencias al tomar en consideración el tiempo transcurrido desde la presencia de la última menstruación, los niveles séricos de estradiol y el uso y tiempo de uso de la terapia hormonal.

Se considera que los estrógenos se comportan a nivel cerebral como antioxidantes, tienen efecto antiinflamatorio, aumentan flujo sanguíneo cerebral, aumentan la utilización de la glucosa, reducen la elevación de los glucocorticoides, modulan la actividad del factor de crecimiento de los nervios, promueven la formación de sinapsis, estimulan una mayor densidad dendrítica y la extensión axonal, incrementan memoria verbal, estabilizan el centro termorregulador, disminuyen el daño cerebral que es inducido por la isquemia y estimulan el efecto favorable sobre el sistema inmune, según se desprende de estudios experimentales sobre todo en animales [44,78]. Pese a todas esas observaciones, hasta antes del año 2002 no existían suficientes soportes que dilucidaran si la terapia hormonal tenía validez para prevenir la pérdida de la memoria o para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer. Se señalaba que

existía discusión sobre el valor de la terapia hormonal para protección contra la demencia senil. Es bueno anotar, que hay grupos de mujeres que pueden tener un mayor riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo cuando han tenido familiares con enfermedad de Alzheimer. Un estudio observacional importante, cuyos resultados se han publicado en 1999 y en el 2002, que ha venido a puntualizar conceptos es el “Cache County Study” [81,82,83], un estudio de cohorte, longitudinal que fue realizado para determinar la incidencia y prevalencia de enfermedad de Alzheimer tanto en varones como en mujeres ancianas, y en estas ultimas medir el impacto de la terapia hormonal, partiendo del supuesto que la depleción posmenopáusica de estrógenos endógenos contribuía a incrementar el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Las pacientes fueron valoradas con el Modified Mini Mental State (MMMS). 1357 varones con edad promedio de 73.2 años y 1889 mujeres con 74.5 años de edad hicieron parte de la valoración. 35 varones (2.6%) y 88 mujeres (4.7%) desarrollaron enfermedad de Alzheimer. Al considerar a los mayores de 80 años de edad, se observó mayor incidencia y un riesgo incrementado en las mujeres HR: 2.11 (IC: 1.22-3.86). Las mujeres que usaron terapia hormonal tuvieron un riesgo reducido de enfermedad de Alzheimer (26 eventos en 1066 participantes) comparados con no usuarias de terapia hormonal (58 eventos en 800 mujeres) para una HR: 0.59 (IC: 0.36 – 0.96), no obstante la disminución del riesgo varió según la duración del uso de la terapia hormonal, alcanzando valor estadístico con diez o más años de uso. O sea 7 eventos en 427 participante, lo que permite calcular un HR: 0.41 (IC: 0.17 – 0.86) al compararlas con mujeres nunca usuarias. Cuando se utilizó por menos de tres años el HR: 0.82 (IC: 0.38 – 1.57) y si se utilizó entre tres y diez años el HR: 0.60 (IC: 0.26 – 1.22), ya que el intervalo de confianza atraviesa la unidad, no son significativas las diferencias en estas ultimas consideraciones. Concluyeron Zandi et al, los autores del “Cache County Study” [82] que la terapia hormonal pudiese ser potencialmente efectiva para disminuir el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, pero debiese ser administrada por más de diez años.

La enfermedad de Alzheimer es uno de los obstáculos más frecuentes para un envejecimiento sano [44]. Afecta al doble de mujeres que de varones, en parte debido a la expectativa de vida más corta de los varones. El Instituto Nacional de envejecimiento de los Estados Unidos condujo hace algunos años el “Baltimore Longitudinal Study of Aging” (BLSA), estudio longitudinal de envejecimiento de Baltimore [84], un estudio observacional, multidisciplinario, prospectivo en el cual en 472

mujeres en premenopausia o postmenopausia, seguidas en promedio por 16 años, se encontró que el riesgo relativo de enfermedad de Alzheimer en usuarias de terapia hormonal en comparación con no usuarias era RR: 0.46 (IC: 0.2 -0.9), indicando un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer entre mujeres que habían reportado el uso de estrógenos. Los autores del BLSA [84] señalaron la necesidad de estudios clínicos aleatorizados que confirmaran la asociación entre terapia hormonal y la disminución en el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Más adelante señalaremos en detalle como los resultados de ensayos clínicos randomizados, doble ciego, placebo controlado están en contravía a los obtenidos en estos estudios observacionales.

Hasta la presente el más importante ensayo clínico realizado para establecer relación entre terapia hormonal y estado cognitivo es el estudio “Women’s Health Initiative Mental Study” (WHIMS) [85], un subgrupo del WHI, estudio randomizado, placebo controlado, prospectivo y doble ciego, en mujeres con edad promedio de 63.3 años de edad, que estaban en promedio con doce años de postmenopausia y estando menos del 10% en los primeros cinco años de postmenopausia, para establecer los cambios en memoria y las habilidades mentales. El subestudio WHIMS se realizó tanto en la rama de estrógeno más progestina, como en la rama de sólo estrógenos. En el WHIMS, rama de estrógeno más progestina [85] se incluyeron 4532 mujeres posmenopáusicas con edades entre 65 y 79 años de edad, libres de demencia probable, para valorar el efecto de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona en la incidencia de demencia y en la función cognitiva global medida anualmente con Modified Mini-Mental State examination (3MSE). 2229 mujeres fueron randomizadas a recibir terapia hormonal y 2303 al grupo placebo. 61 eventos de demencia probable fueron diagnosticados durante los 5 años de seguimiento, siendo 40 (66%) en el grupo hormonal y 21 (34%) en el de placebo, para un HR: 2.05 (IC: 1.21 – 3.48), o sea 45 eventos por 10.000 mujeres/año de uso de terapia hormonal frente a 22 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, para un incremento de 23 eventos de demencia probable por cada 10.000 mujeres/año. Se señala la falta de impacto favorable sobre la aparición de síntomas de demencia senil en mujeres en postmenopausia tardía y en ancianas con edades entre 65 y 79 años, y contrario a lo esperado se incrementó dicho riesgo al doble. En el estudio se precisó que tampoco se detuvieron la progresión de las dificultades para recordar, el prestar atención, el seguir instrucciones o usar correctamente algunas palabras. La enfermedad de Alzheimer es uno de los tipos de demencia

senil en la cual se afectan áreas anatómicas cerebrales que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje, quedando la persona afectada con gran tendencia a repetir actividades, a desorientarse, a dejar de cuidarse y a olvidar todo de forma paulatina y progresiva. Suele ser un compromiso de las edades avanzadas. El estudio WHIMS, rama estrógeno más progestina [85] señala que no existe diferencias entre el grupo hormonal y el placebo con respecto a la posibilidad de disminuir síntomas de deterioro cognitivo leve, que es una condición en la cual existe pérdida de las actividades mentales como prestar atención, recordar o pensar. Por ser leves las manifestaciones no hay pérdida de la independencia.

En junio del 2004, Jama publica los resultados finales del WHIMS, rama de sólo estrógeno, [86, 87, 88], un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado realizado en mujeres de 65-70 años de edad, puesto en práctica entre junio 1995 y febrero del 2004, en 39 de los 40 centros clínicos donde se realizó el WHI. 2947 mujeres fueron incluidas, siendo randomizadas 2808 (95.3%). 1387 a recibir 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados y 1421 a placebo, para establecer la función cognitiva global medida anualmente con Modified Mini-Mental State examination (3MSE), realizándose seguimiento por 7.4 años. La Tabla N° 9 tiene las características demográficas en detalle. Luego del seguimiento, los puntajes fueron menores entre las mujeres asignadas al grupo hormonal comparadas con placebo. El efecto adverso de la terapia estrogénica fue más pronunciado entre mujeres que tenían al inicio del estudio una baja puntuación cognitiva. El riesgo relativo de tener una disminución de 10 unidades en la puntuación se estimó para el uso de estrógenos equinos conjugados en mujeres en el rango etáreo de 65 -70 años de edad, es del RR: 1.47 (IC: 1.04 – 2.07), con lo cual se señala que las mujeres mayores de 65 años, con el uso actual de la terapia con estrógenos se obtiene un efecto adverso sobre la función cognitiva global. El estudio no se centra en la valoración del uso de la terapia hormonal en mujeres en transición menopáusica y su repercusión en la edad mayor. Una valoración dentro de diez años de las mujeres ingresadas al WHI en edad de 50-60 años, puede brindar una información interesante, a la presente no hay datos disponibles para determinar dicho impacto. Hay consenso mundial en no ordenar terapia estrogénica en mujeres mayores de 65 años con miras a mejorar el desempeño cognitivo [4,14,15,67].

En otra publicación del WHIMS [87] se abordan los aspectos y los resultados más importantes con respecto a posible demencia y

deterioro cognitivo leve con el uso de sólo estrógenos. En la población del WHIMS, 47 participantes fueron diagnosticadas con probable demencia, siendo 28 en el grupo hormonal y 19 en el placebo, para un incremento del 49% entre las que recibieron estrógenos frente a las de placebo, o sea una tasa de 37/10.000 mujeres/año de las que recibían estrógenos y 25/10.000 mujeres/año de las que recibían placebo, para un exceso en el grupo de terapia hormonal de 12 eventos/10.000 mujeres/año, lo cual es menor aunque muy similar a lo obtenido en el WHIMS, rama de estrógenos más progestina [85] donde la tasa para el uso de terapia hormonal fue de 45/10.000 mujeres/año frente a 22/10.000 mujeres/año, para un incremento de 23 eventos/10.000 mujeres/años del grupo medicado. El Hazard Ratio global encontrado en la sumatoria de las dos ramas para probable demencia, incluyendo demencia vascular y enfermedad de Alzheimer fue HR: 1.76 (IC: 1.19 -2.60), lo cual es estadísticamente significativo. Por otro lado 76 participantes fueron diagnosticadas de deterioro cognitivo leve en el grupo de estrógenos y 58 en el grupo placebo, para un HR: 1.34 (IC: 0.95 – 1.89) que no es estadísticamente significativo, señalándose como conclusión que la terapia estrogénica no reduce las posibilidades de demencia y de deterioro cognitivo leve en las mujeres de 65 años promedio. Los resultados del WHIMS, en sus ramas de estrógeno más progestina [85] y de sólo estrógeno [87], así como los resultantes de la sumatoria de ambas, son similares. Hoy día no se indica la terapia estrogénica o terapia hormonal, en mujeres de más de 65 años de edad, tratando de establecer un beneficio cognitivo o demencia. Es prudente enfatizar que los resultados no quieren decir que estrógenos o estrógenos más progestina, tengan efectos favorables o desfavorables sobre demencia o enfermedad de Alzheimer, lo que el estudio claramente indica es que mujeres mayores de 65 años de edad no deben ser tratadas con estrógenos sólo o combinados con acetato de medroxiprogesterona para prevención de demencia o para mejorar la cognición. Todavía es una incógnita si la terapia estrogénica o estrogénica/progestínica puede efectuar prevención primaria de demencia si se la comienza en la transición menopáusica [44].

Por su parte Grady D et al publican en American Journal Medicine del 2002 [89] el efecto de la terapia hormonal en la función cognitiva, utilizando parte de la población contenida dentro del “Heart and Estrogen/progestin Replacement Study” (HERS) [23], características demográficas que están detalladas en la Tabla N° 10. De los veinte centros que participaron en el HERS, diez aportaron información para el sub-estudio sobre función cognitiva, siendo randomizadas

662 a terapia hormonal y 666 a placebo. Al finalizar el seguimiento de 4.2 años, habían permanecido en el estudio 517 mujeres del grupo estrógeno/progestina (78%) y 546 del grupo de placebo (82%). Se aplicaron seis pruebas estandarizadas para valorar la función cognitiva. 1° Modified Mini-Mental Status Examination, que es una batería para evaluación cognitiva en general con componentes para orientación, concentración, lenguaje, praxis, así como para memoria inmediata y tardía, con score de 0 -100 puntos, siendo entre más alta la puntuación alcanzada, mejor la habilidad cognitiva. 2° Verbal fluency, un test de memoria semántica, producción verbal y lenguaje, con score estructurado según el número de animales que podía mencionarse en un minuto. Entre mayor score se obtuviese mejor el nivel cognitivo. 3° Boston Naming, un Test de lenguaje de quince ítems que se basa en el número correcto de respuestas a una pregunta específica. 4° Word list memory, habilidad para recordar diez palabras en tres pruebas separadas, para un máximo de 30 puntos. 5° Word list recall, habilidad para recordar diez palabras después de diez minutos, para diez puntos el logro máximo. 6° Trial B, una prueba en la cual se realiza medición del tiempo necesario para habilidades visuales y rastreo visual, entre menos puntuación se alcance, mejor la función cognitiva. La Tabla N° 11 presenta las características demográficas de la población del sub-estudio de función cognitiva del HERS [89] sin que existan diferencias significativas entre los dos grupos. Es prudente recordar que todas las mujeres tenían enfermedad coronaria establecida, útero intacto y fueron randomizadas a recibir 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona o placebo. La Tabla N° 12 presenta los resultados obtenidos en las seis pruebas, observándose que entre ellas no existen diferencias que tengan significado estadístico, por lo cual la administración de terapia hormonal no genera un mejoramiento en la función cognitiva de mujeres con 66 años de edad promedio que padecen enfermedad cardiovascular. Debe recordarse que Breteler et al en Róterdam Study [90] publicado en 1994 señalaron que las mujeres con enfermedad coronaria tienen un incremento en el riesgo de deterioro cognitivo y demencia debido a enfermedad de Alzheimer así como a enfermedad vascular cerebral. Tal como se ha señalado insistentemente los resultados de este estudio realizado con terapia hormonal no pueden extrapolarse a la administración de estrógenos solos. Al estudio se le ha señalado como debilidad el no haber realizado los Test de valoración de la función cognitiva al inicio del ensayo clínico, ya que la comparación entre los datos báseles y los del final del estudio, hubiesen aportado un mayor poder a las conclusiones. El estudio de función cognitiva

en mujeres del HERS no permite señalar si los resultados obtenidos se pueden aplicar a mujeres sin enfermedad coronaria.

A su vez la Internacional Menopause Society [66] señala que no existen evidencias que la terapia hormonal sea benéfica para una demencia existente. Existe consenso que no se debe iniciar terapia hormonal después de los 65 años de edad para prevenir demencia, puesto que se puede presentar incremento en el cuadro durante los siguientes cinco años. La evidencia continúa siendo muy insuficiente para apoyar por eficaz o para contraindicar por los riesgos, a la terapia hormonal, sea de sólo estrógenos o combinada de estrógenos más progestina, para la prevención primaria de la demencia senil, cuando la administración se inicia durante la perimenopausia o en la postmenopausia temprana, así lo señala la NAMS en su pronunciamiento del 2003 [59]. A la vez en su pronunciamiento revisado de octubre del 2004 la Internacional Menopausia Society señala que no existen evidencias que en las mujeres sin demencia y sin aterosclerosis, se vean negativamente afectadas por los estrógenos [16]. La terapia hormonal parece ser neutra, no producir beneficios ni riesgos en el tratamiento sintomático de la demencia secundaria a la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad no se sabe si los remedios de hierbas u otros productos “naturales”, recomendados como complementos alimenticios e incluso que se hacen circular como fármacos, son útiles o seguros para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Por su parte la European Menopause and Andropause Society (EMAS) [12] señala que es evidente que en el WHIMS no se observa mejoría de la función cognitiva ni prevención de las mujeres que usaban terapia estrógeno más progestina, mientras que en el WHI, rama de estrógenos más progestina sí hubo incremento en el riesgo de demencia, posiblemente por causas trombóticas, pero es significativo solamente en las mujeres mayores de 75 años de edad. American Society for Reproductive Medicine [1] señala que se necesitan ensayos clínicos que evalúen los efectos de los estrógenos sobre la memoria y la cognición en mujeres en transición menopáusica. Se ha propuesto la hipótesis que la intervención temprana con estrógenos puede ser preventiva, mientras la intervención tardía puede ser peligrosa en lo que tiene que ver con la función cerebral [68].

Salpeter et al [199] publican en el 2004 un metanálisis de 30 ensayos clínicos para establecer la asociación de terapia hormonal con mortalidad en mujeres jóvenes y mayores. Evaluaron 26708 participante, lo que significa 119118 mujeres/año. La edad promedio de las incluidas en el grupo de terapia hormonal fue 62.2 +/- 8.9 años

y 63.4 +/- 9.1 en el grupo placebo. 518 muertes fueron reportadas entre las 14147 del grupo terapia hormonal y 501 muertes entre 12561 participantes del grupo placebo, para un OR: 0.98 (IC: 0.87 – 1.18). Las muertes por evento cardiovascular fueron 215 en el grupo medicado y 187 en el placebo para OR: 1.10 (IC: 0.90 – 1.34). Las muertes por cáncer fueron 184 en el grupo hormonal y 171 en el placebo para OR: 1.03 (IC: 0.23 – 1.29), no siendo significativa la diferencia en ninguna de las condiciones, teniendo por tanto la terapia hormonal un impacto neutro sobre muerte por cáncer, evento cardiovascular y mortalidad global, tomando en consideración todas las edades. Al considerarse la muerte por otras causas, la terapia hormonal si reduce la mortalidad por todas esas otras causas agrupadas, al observarse 91 muertes entre usuarias de hormonas y 126 de placebo, para OR: 0.67 (IC: 0.51 – 0.88), que posee significancia estadística. Al considerar el total de muertes en mujeres de menos de 60 años de edad, se observan 53 deceso entre 2576 del grupo hormonal frente a 68 de 1565 del grupo placebo para un OR: 0.61 (IC: 0.39 – 0.95), siendo estadísticamente significativo y protector. Al valorar la totalidad de muertes en mujeres mayores de 60 años se observan 465 en 11571 participantes que utilizaban terapia hormonal frente a 433 de 10996 que recibieron placebo, para OR: 1.03 (IC: 0.90 – 1.36) careciendo de significancia estadística. Todos estos resultados son un fuerte argumento para considerar la necesidad de no globalizar los datos que se obtienen al medir los impactos de la terapia hormonal en mujeres en postmenopausia, y señalan la importancia de separar a las mujeres en postmenopausia temprana de aquellas que están en postmenopausia tardía.

La mujer en postmenopausia para mejorar y conservar la salud desde un punto de vista integral, sea que use o no la terapia hormonal, debe seguir todas las medidas señaladas en la Tabla N° 13. Es pertinente conocer, y enfatizarlo a las pacientes, que los estudios disponibles hasta la fecha no han demostrado que el tratamiento con estrógenos, prevengan las arrugas y los efectos de la vejez. El envejecimiento es un hecho biológico de todos los tejidos. La terapia hormonal no puede ser vista como la píldora de la eterna juventud. Con la terapia hormonal al parecer existe un efecto de tipo cosmético que contribuye a conservar la lozanía, la elasticidad y la suavidad de la piel. También se ha señalado como beneficio la probable disminución en la incidencia de artritis y una menor incidencia de pérdida dentaria temprana.

CUARTA REFLEXIÓN

Perimenopáusia y Posmenopáusia: Una diferencia que se necesario señalar

*“Eres la delirante juventud de la abeja,
la embriaguez de la ola, la fuerza de la espiga”*

Pablo Neruda



ecientemente la American Society for Reproductive Medicine [37] ha puntualizado algunos aspectos sobre la perimenopáusia y ha definido transición menopáusica como el intervalo de tiempo que se inicia con las variaciones en la longitud del ciclo menstrual, asociado a incremento en los niveles de la FSH y finaliza con la última regla. Debe señalarse que la última regla sólo puede reconocerse hasta haberse completado doce meses de amenorrea. Durante la transición menopáusica se suelen presentar las oleadas de calor relacionadas con las fluctuaciones de los niveles de estrógenos. Las oleadas de calor suelen acompañarse de la presencia de trastornos del sueño e irritabilidad [39,45,65,66].

En el año 2001 American Society for Reproductive Medicine propuso una nomenclatura por estados para identificar las diferentes etapas en la vida de la mujer. Es así como es identificado el estado cero al momento de la menopausia, estando precedido por cinco estados. Los -5, -4 y -3 están incluidos dentro de la vida reproductiva, con duración variable donde la FSH es normal y los ciclos menstruales son regulares. Los estados -2 y -1, agrupados son la transición menopáusica. La transición menopáusica suele iniciarse a los 47 años de edad y tienen una duración de aproximadamente cuatro años. El periodo de transición menopáusica más el primer año de amenorrea conforma la perimenopáusia. Posteriormente se encuentran los estados +1 que corresponde a la menopausia temprana y son los cuatro años siguientes de amenorrea. El estado +2 es la menopausia tardía que va hasta la senectud [37].

En febrero del 2004, se publica y difunde masivamente la declaración del comité ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia [66], quien de forma muy clara y explicita señala que unos son los estudios que se han realizado en pacientes en Perimenopáusia, que abarca la transición menopáusica y el primer año de postmenopausia, y otros los realizados en mujeres en posmenopáusia, sobre todo tardía. Estudios preclínicos, experimentales y observacionales, como el Nurse's Health Study [80] son las pruebas realizadas en mujeres en edad de peri menopausia, y no existen grandes ensayos clínicos aleatorizados realizados en mujeres que atraviesan este periodo de transición. Por otro lado, sí existen grandes ensayos clínicos aleatorizados realizados en mujeres en postmenopausia, con edades promedio de 63,3 años como en el WHI [18], 67 años de edad promedio en el estudio HERS [23] y los 65 años de edad promedio en el estudio ERA [91]. Hoy día debe considerarse que en definitiva las diferencias de edades, van a conllevar cambios en numerosos aspectos biológicos, por tanto los resultados obtenidos a una edad determinada del climaterio no debiesen aplicarse a otras edades. Es más al momento de considerarse las cifras, también deben tenerse presentes factores o influjos genéticos, nutricionales, ambientales y culturales. Debemos estar en concordancia con la International Menopause Society [66], quien señala a la letra que "la evidencia de los estudio poblacionales no puede generalizarse directamente a pacientes individuales". Además siempre es importante detenerse en las características demográficas en las cuales se realizó el estudio.

El ensayo clínico WHI en sus dos ramas [18,19] fue realizado en mujeres en pos menopausia, mayores de 60 años de edad, con más de 10 años de su última menstruación, señalando la rama combinada [18] un incremento en el riesgo cardiovascular, en contravía a lo que habían señalado los estudios observacionales realizados a mujeres en transición menopáusica. Por ser considerados los ensayos clínicos de mayor validez científica que los estudios observacionales, prontamente los datos obtenidos en las mujeres mayores, fueron extrapolados sin miramientos a las menores de 55 años, sentenciándose un rápido cambio en una conducta clínica. Apresuradamente se generalizaron conclusiones por los medios masivos de comunicación, con lo cual se generó una gran confusión y alarmas en toda la población. Dicho proceder fue desafortunado. Sentencia el comité ejecutivo de la Internacional Menopause Society [66], que en ausencia de información nueva y relevante sobre mujeres en transición menopáusica tratadas con terapia hormonal, debiese continuarse la practica global de indicarla

para el alivio de síntomas relacionados con la menopausia, para las alteraciones urogenitales que guardan relación con la disminución estrogénica, para la prevención de la reducción de masa ósea y el riesgo subsiguiente de fracturas, así como para evitar las atrofi as del tejido conectivo y de los epitelios. Como aporte novedoso señalan, en contraposición a conceptos que habían sido adoptados post WHI, que debe seguirse considerando en la peri menopausia la posibilidad de beneficios clínico en cuanto a prevención de enfermedad cardiovascular y protección del sistema nervioso central, amparados en los resultados de los estudios observacionales realizados. Afirman categóricamente que la prevención de la enfermedad cardiovascular y la protección del sistema nervioso central parecen posibles pero no están confirmados aún. Se comprometen en decididamente apoyar y estimular las investigaciones con respecto al efecto de las hormonas en el sistema vascular, así como en otros tejidos de la economía como el sistema músculo esquelético, nervioso, sin dejar de lado el posible papel de las hormonas y otros compuestos que tienen acción similar en el desarrollo del cáncer o en su prevención [13].

En la Declaración [66] se enfatiza y se refrenda la conducta asumida a partir de estudios observacionales, que señala que las mujeres sometidas previamente a histerectomías deben recibir sólo estrógenos. Para aquellas con útero intacto deben recibir terapia hormonal combinada de estrógeno más progesterona/progestina, con el fin único y específico de generar protección endometrial. El comité ejecutivo considera que la ruta intrauterina de progestinas puede ser ventajosa, que nuevas combinaciones, nuevas moléculas mucho más neutras, bajas dosis, nuevas rutas e incluso la vía transdérmica y su importante evasión del efecto del primer paso hepático pueden en gran medida ser beneficiosas, por lo tanto deben permanecer abiertos los campos para el estudio y la investigación.

Las mujeres en perimenopáusia así como las que están en postmenopausia deben recibir atención integral en salud, La terapia hormonal debe administrarse bajo un contexto de individualidad, sin que existan razones para limitaciones obligatorias. No comparten los miembros del comité ejecutivo de la Internacional Menopause Society el concepto generado en los dos últimos años, de un periodo máximo de administración de cinco años. Ello lo enfatizan en una revisión de su declaración y publicada en octubre del 2004 [16]. Recuerdan que válidos estudios observacionales señalan la pérdida de la protección cardiovascular al finalizarse la terapia e incluso recuerdan que

suspender la terapia suele ser dañina para la salud de algunas mujeres. En confrontación con el tiempo estimado de uso sugerido post WHI, el HERS [23] señala que la decisión apropiada no es un número de años, la decisión correcta se toma en el permanente dialogo con la paciente generado dentro del acto médico, pero ésta paciente debe estar correctamente informada sobre el verdadero impacto y la real dimensión de los estudios e investigaciones. La suspensión del uso de la terapia hormonal debe estar escrita dentro del análisis anual del balance del estado de salud, que toma en consideración todos los factores de riesgos y todos los beneficios ofrecidos, debiéndose tomar incluso en consideración a todos los efectos secundarios, en un universo donde la valoración médica en lo general y ginecológica en los particular, así como la mamografía marquen el sendero a continuar.

En el pronunciamiento reseñado [66], se realiza descalificación al WHI [18,19] como estudio de prevención primaria cardiovascular, por la inclusión de una cantidad elevada de pacientes afectados de diversas patologías cardiovasculares. Las Tablas N° 14 y15, presentan las características demográficas de las dos ramas. No existe evidencia que la administración de terapia hormonal pueda llegar a ser benéfica para las enfermedades cardiovasculares ya existentes que presenten mujeres en postmenopausia, pero el inicio de su administración durante la peri menopausia puede ofrecer protección contra las complicaciones cardiovasculares que pueden aparecer en edades mayores. Ello se fundamenta en estudios observacionales, y ningún ensayo clínico ha tocado el tema adecuadamente. Ello concuerda con la apreciación personal que el punto final de la terapia hormonal no está señalado, y de seguro que la declaración de la International Menopause Society generará nuevas controversias. Debe recordarse que la enfermedad cardiovascular posee un largo periodo de latencia. El inicio de la formación del ateroma y el establecimiento de la disfunción endotelial precede en muchos años a los eventos cardiovasculares clínicos. La iniciación temprana de estrógenos ha permitido observar inhibición de la aterosclerosis y a la respuesta a la injuria vascular. Se señala también que estos beneficios se pierden si la iniciación de la administración de estrógenos es atrasada hasta muchos años después de la menopausia. Ello puede poner de relieve que la facultad de los estrógenos es prevenir la formación de la lesión y no prevenir la progresión de dicha lesión. Se necesitan ensayos controlados randomizados que permitan establecer la existencia de protección cardiovascular en mujeres que inician terapia hormonal en el período de la transición menopáusia. Al respecto se pronuncian en junio del 2004, Naftolin et al [92] quienes

en un artículo de opinión señalan que el WHI no pudo haber detectado efectos protectores cardiacos del inicio de la terapia hormonal en mujeres en transición menopáusica.

La vigilancia y la prevención de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de mama, genital y de otros sistemas, la osteoporosis y las enfermedades metabólicas no deben estar circunscritas al uso de la terapia hormonal, debe ser una acción a ejercer sobre todas las mujeres que han pasado a la etapa siguiente de la vida reproductiva. La terapia hormonal no es la única estrategia para la perimenopausia y tampoco para la postmenopausia, siendo importantes la nutrición, el ejercicio y aspectos relacionados con los hábitos y los estilos de vida. El climaterio, periodo de la vida que involucra la transición menopáusica y la postmenopausia es una etapa que se puede hacer rica en vivencias y experiencias, si la mujer adquiere conocimiento y dominio de los cambios que experimenta.

Es importante que los estudios observacionales del climaterio se inicien desde la premenopausia, valorando las mujeres durante muchos años hasta después de la menopausia, si se desean conocer características propias de instantes bien diferentes. Uno de los pocos estudios realizado bajo estos conceptos es el denominado Estudio de Melbourne [49,50,51,52,53], realizado por la universidad de Melbourne, Australia y cuyos informes fueron publicados en la década de los noventa. El correcto nombre del estudio es el “Melbourne Women’s Midlife Health Project”, un estudio poblacional longitudinal que midió la relación entre el estado de transición menopáusica, los niveles hormonales y otras variables demográficas. En 1991, en la fase inicial se entrevistaron vía telefónica 2001 mujeres Australianas entre 44 y 55 años de edad. 438 mujeres en premenopausia participaron en el estudio, permaneciendo el 90% durante los seis años de seguimiento. Anualmente se entrevistaban sobre indicadores de salud, hábitos de estilo de vida y factores sociales. En estas publicaciones [49,50] se ha señalado como las mujeres participantes pudieron autoevaluar su progreso dentro de la transición menopáusica y como la presencia de síntomas climatéricos de tipo vasomotor se constituyó en el principal criterio para que se consideraran en perimenopausia. El análisis mostró que la persistencia de amenorrea por más de tres meses en mujeres entre 45 y 55 años de edad era el mejor indicador de menopausia [50]. Estas mujeres eran las que tenían menores niveles de Estradiol, los más altos niveles de gonadotropinas hipofisiarias y eran las que más probablemente comunicaban la presencia de sofocos. En

el estudio se observa un aumento significativo del mal humor en los dos primeros años después de la última regla [52]. El estudio también permitió observar que durante el período de la transición menopáusica, la libido disminuye significativamente si se mide por la frecuencia de los pensamientos sexuales y la masturbación. Se observó además que las mujeres en perimenopausia tardía habían perdido hueso en forma significativa tanto en columna lumbar como en cuello femoral, al compararla con mujeres en premenopausia. La velocidad de pérdida se incrementaba cuando las mujeres pasaban a la postmenopausia [53].

El estudio Melbourne [49,50,51,52,53], con sus resultados y el análisis realizado es un claro ejemplo de cómo las mujeres en las diferentes instancias del climaterio, experimentan diferentes manifestaciones clínicas, por existir un substrato distinto van a tener biológicamente un potencial de respuesta diferente a las sustancias que se les administren, las acciones farmacológicas de los productos con sus impactos benéficos y de riesgos van a ser diferentes, por lo tanto existe una dimensión relacionada con el rango de edad que confiere aspectos específicos, siendo importante por ello la individualización de la mujer para la administración de la terapia hormonal. La mujer debe ser ubicada en la premenopausia, perimenopausia o postmenopausia, para realizar la prescripción correcta, que debe ir dentro del adoctrinamiento y toda la consejería que es indispensable entregar. Además de la individualización en las etapas del climaterio debe individualizarse con la mayor precisión posible a la mujer en su propia condición, teniendo presente sus riesgos derivados de todos sus antecedentes personales y familiares.

Lobo [93] tomando datos de dos ensayos clínicos, evalúa la rata de eventos cardiovasculares con terapia hormonal en mujeres saludables en postmenopausia temprana. Para ello engloba a 2341 mujeres que recibieron estrógenos equinos conjugados solos o combinados con acetato de medroxiprogesterona tanto a dosis estándar como a baja dosis y que hacen parte del estudio HOPE, a 332 mujeres que recibieron placebo también del estudio HOPE y a 1724 mujeres que recibieron igual combinación de terapia hormonal que hacen parte del Menopause Study Group, valoración publicada en la década de los noventa, donde una buena proporción de mujeres utilizaron dosis altas del progestágeno señalado, dosis que no tienen aplicación clínica en el presente. Las 4065 mujeres saludables tenían en promedio 53.4 +/- 4.7 años de edad, la mayoría de raza blanca, sin obesidad, no habían sido hysterectomizadas y ninguna tenía más del 35% de su peso corporal

ideal y ninguna había presentado hipertensión arterial, desordenes trombóticos o coronarios. No se presentaron muertes cardiovasculares entre las mujeres involucradas que recibieron terapia hormonal, tampoco se presentaron casos de infarto de miocardio en las mujeres que recibieron terapia hormonal y sí un caso en las que recibían placebo, en estas ultimas la rata es de 3.01 eventos por 1.000 mujeres/año (IC: 0.08 – 16.67). Tres eventos vasculares cerebrales se presentaron en el grupo hormonal y ninguno en el placebo para una rata de 0.84 eventos por 1.000 mujeres/año (IC: 0.17 -2.45). Tres eventos de tipo trombótico o embolico venoso se presentaron en el grupo hormonal y ninguno en el placebo para una rata de 0.56 eventos por 1.000 mujeres/año (IC: 0.19 – 1.78), asevera el autor [93] que esos datos indican que no existe incremento en el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres jóvenes, saludables que presentan síntomas climatéricos. Igualmente Los datos señalan que no existe incremento en el riesgo de accidente vascular cerebral en las mujeres jóvenes sintomáticas y un ligero incremento en el riesgo de tromboembolismo. Lo obtenido permite sugerir que los resultados cardiovasculares obtenidos en el WHI no pueden aplicarse a mujeres en postmenopausia temprana y saludables. En el WHI las mujeres que tenían menos de 10 años de postmenopausia tuvieron para enfermedad coronaria HR: 0.89 solamente, mientras las que tenían entre 10 y 19 años de postmenopausia tuvieron HR: 1.22 y las que tenían más de 20 años de postmenopausia obtuvieron HR: 1.71, ello se ha explicado por la desestabilización de la placa ateromatosa causada por el estrógeno, causándose ruptura y trombosis. Por tanto en mujeres aparentemente sanas en postmenopausia temprana, con síntomas vasomotores, desde un punto de vista general la administración de terapia hormonal puede llegar a ofrecer más benéficos que riesgos. El pronunciamiento de la European Menopause and Andropause Society (EMAS) del año 2004 [12] señala que al decidirse el uso de la terapia hormonal, ella debe administrarse en las dosis mínimas efectivas y con la menor duración posible.

El manejo clínico de las mujeres en transición menopáusica amerita tomar en consideración los recientes datos que señalan que en estas mujeres puede presentarse episodios de hiperestrogenismo, producción inadecuada de progesterona e incluso secreción estrogénica acíclica. Todo este ambiente hormonal puede favorecer el desarrollo de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial. Son frecuentes en estas edades los episodios de sangrado uterino anormal, siendo importante causa de consulta. Durante la transición menopáusica los sangrados menstruales se suelen tornar muy irregulares e incluso impredecibles.

Es importante excluir todas las causas de sangrado uterino anormal [37]. Con el recurso de los anticonceptivos orales combinados, de no existir contraindicaciones, se pueden evitar estos episodios de sangrado disfuncional. El uso de la terapia hormonal secuencial es otra alternativa y recientemente se preconiza el uso de sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel que simultáneamente pueden ofrecer anticoncepción y manejo del sangrado (94,95).

Como se ha señalado, al tomarse en consideración los resultados de los estudios de investigación, debe realizarse una mirada detalla de las características demográficas de la población sometida a la valoración y preguntarnos que tanto se parece nuestra población de atención diaria, a las pacientes en quienes se adelantó la investigación. Es importante precisar al momento de la consulta que tanto y en que proporción cabe la paciente que nos solicita cuidados en atención en climaterio y menopausia dentro de los grupos sometidos a estudio. Dicho ejercicio nos permite evitar las extrapolaciones de resultados y la génesis de estados de incongruencia. Es fundamental precisar en cuanto a grupos etéreos, características raciales, hábitos y costumbres. Se invita a pasear la mirada y con detenimiento observar en las Tablas N° 9,10,11,14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, que ofrecen las características demográficas de la totalidad de las mujeres participantes en importantes estudios, cuyos resultados se han publicado recientemente.

QUINTA REFLEXIÓN

La Terapia Hormonal: El impacto cardiovascular

*“Cuando he llegado al vértice más atrevido y frío
mi corazón se cierra como una flor nocturna”*

Pablo Neruda



La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte de la mujer mayor en gran parte del mundo occidental [38], por tanto deben realizarse medidas farmacológicas y no farmacológicas que lleven a la prevención de las enfermedades cardiovasculares como la arteriosclerosis, el infarto del corazón, la hemorragia y la trombosis cerebral, la enfermedad vascular arterial periférica, así como los trombos y los émbolos en el sistema venoso superficial y profundo. Estudios amplios realizados y publicados desde hace más de dos décadas, incluidos el Nurse's Health Study [80] habían señalado que la administración de la terapia hormonal podía ofrecer protección contra enfermedades del corazón y de los vasos sanguíneos, mientras se producía un incremento en el riesgo de enfermedades trombo embolicas venosas. Diversas publicaciones hoy ofrecen resultados que han llevado a tener una paulatina claridad al efecto que los estrógenos y los estrógenos más progestina ejercen a nivel cardiovascular tanto arterial como venoso. Expertos de diversas asociaciones y sociedades médicas mundiales han presentado recomendaciones para prevenir los eventos cardiovasculares en mujeres con diversidad de factores de riesgo [38,96,97], en virtud que la enfermedad cardiovascular es a menudo fatal y muchas veces va progresando de forma asintomática. Los accidentes vasculares cerebrales y las enfermedades arteriales periféricas son importante causa de morbilidad y mortalidad en la mujer mayor y también es muy posible e importante su prevención [38].

En una importante publicación de 1996 [80] Grodstein F et al reexaminando datos del Nurses' Health Study, inician el artículo señalando que más de treinta estudios epidemiológicos han

encontrado que las mujeres en postmenopausia que usan estrógenos tienen un menor riesgo de enfermedad coronaria que las que no los usan. Sentencian los autores [80] que es poco claro el impacto que la asociación de estrógenos más progestinas causan sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. The Nurses' Health Study es un amplio y reconocido estudio observacional, fácilmente reconocido como el estudio de las enfermeras de Boston, Estados Unidos, iniciado en esa ciudad en 1976, estando involucradas 120.000 enfermeras con edades de 30 a 55 años, en quienes con un cuestionario se les calificó el impacto general y en determinados órganos que genera la administración de terapia hormonal. Diversos son los papeles publicados con los datos obtenidos del seguimiento de las enfermeras [98]. En una publicación ya citada de Grodstein [80] se puntualiza que la administración de estrógenos solos genera una muy marcada disminución en el riesgo de enfermedad coronaria, RR: 0.60 (IC: 0.43-0.83) y para la terapia con estrógeno más progestina también se disminuye el riesgo, RR: 0.39 (IC: 0.19 – 0.78). Separados los datos por edades se observa para menores de 50 años un RR: 0.18 (IC: 0.05-0.60), 50 – 59 años: RR: 0.71 (IC: 0.52 – 0.96) existiendo también disminución en el riesgo de enfermedad coronaria, pero al considerar la edad de 60 -71 años, se observa RR: 0.61 (0.44 -1.01) sin ser significativo en este último rango etáreo. Es interesante observar como el efecto protector se pierde a medida que la edad aumenta. El efecto identificado y estadísticamente significativo en la perimenopausia termina siendo no significativo en la postmenopausia tardía. Otro dato interesante que tiene esta publicación de 1996 [80] tiene que ver con el riesgo de accidente cerebro vascular. La administración única de estrógenos produce un RR: 1.27 (IC: 0.95 – 1.69) y la administración de estrógenos más progestina un RR: 1.09 (IC: 0.66 – 1.80), que aunque no tienen poder estadístico significativo ya que el intervalo de confianza atraviesa la unidad, el riesgo de accidente cerebro vascular sería años después validado en los ensayos clínicos WHI y HERS, los cuales trataremos más adelante.

Grodstein et al [80] también señalan una asociación entre la pérdida de la protección cardiovascular y el incremento en la dosis de estrógenos y puntualizan que la adición de progestina no hace perder el beneficio de la cardioprotección en mujeres en postmenopausia relativamente jóvenes. Señala que los beneficios cardiovasculares deben evaluarse a la luz de los posibles riesgos como el aumento en el riesgo del cáncer de seno, ante el uso prolongado en el tiempo y por el uso por mujeres mayores. Los autores invitan al final de la publicación a esperar en una década los resultados del WHI.

También en la década de los noventa, el metanálisis de Elizabeth Barrett-Connor y Deborah Grady [99] llevó a establecer conducta clínica al indicar un RR: 0.70 para el uso de alguna vez estrógenos y de un RR: 0.66 para las usuarias de estrógenos más progestina, generalizándose el concepto de la protección cardiovascular de la terapia hormonal. Dicha reducción plausible se sentaba en estudios experimentales que mostraban los cambios ventajosos en el perfil lipídico, en la pared de los vasos, en el fibrinógeno, en la concentración de antitrombina y en la secreción de insulina [100], dicho concepto de protección cardiovascular hoy día está plenamente revaluado para mujeres en postmenopausia. En edades de transición menopáusica existe controversia, por la ausencia de ensayos clínicos específicos a estas edades.

Un ensayo clínico interesante es el “Women’s Angiographic Vitamin and Estrogen” (WAVE), estudio randomizado, doble ciego, realizado en siete centros de Estados Unidos y Canadá, con una población reclutada entre julio de 1997 y agosto de 1999, cuyos resultados fueron publicados en JAMA del 2002 [101], siendo el objetivo general definir si los estrógenos que tienen un efecto benéfico en lípidos, que disminuyen las LDL-Colesterol, que juegan un papel protector sobre la oxidación de la placa y sobre los vasos sanguíneos, influyen favorablemente sobre la progresión de la enfermedad arterial coronaria en 320 mujeres en postmenopausia que tenían ya establecida una enfermedad coronaria. Las características demográficas principales del estudio WAVE fueron: 65 años de edad promedio, 65% de raza blanca, 31% raza negra, 46% con antecedente de infarto miocárdico, 40% diabéticas, 75% Hipertensas, 18% fumadoras, 58% histerectomizadas, 86% utilizaban ácido acetil salicílico, 46% bloqueadores de los canales del calcio, 57% drogas para reducir los lípidos. El índice de masa corporal promedio fue de 30.3 Kilogramos por metro cuadrado. La Tabla N° 22 presenta en detalle todas las características demográficas de la población estudiada. Fueron incluidas 423 mujeres que al menos tenían entre 15 y 75% de estenosis coronaria en una angiografía basal. Las participantes fueron randomizadas a cuatro grupos. Primero, 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados si la mujer tenía histerectomía o la misma dosis de estrógeno más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona si tenía útero intacto. Segundo, 400 UI/día de vitamina E más 500 mgs/día de vitamina C. Tercero, terapia hormonal con los componentes y dosis descritas más las dos vitaminas ya señaladas a igual dosis. Cuarto, administración de un placebo. Entre las mujeres que estaban incluidas en los tres grupos de principios

activos en la angiografía de seguimiento, se observó una pequeña modificación en el diámetro luminal, cambio mínimo que carece de significado estadístico al compararlo con el placebo, señalándose entonces la falta de capacidad de la terapia hormonal para promover beneficios cardiovasculares secundarios al utilizar angiografía como marcador. Mayor número de eventos clínicos se sucedieron en el grupo de terapia hormonal frente a placebo. 14 muertes, por todas las causas, en el grupo de terapia hormonal frente a 8 en el grupo placebo, permite establecer un HR: 1.8 (IC: 0.75 - 4.3). Muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal y accidente cerebro vascular, fueron diagnosticados en 26 mujeres del grupo terapia hormonal frente a 15 del grupo placebo, para un HR: 1.9 (IC: 0.97 - 3.6), si bien en todos los casos no se alcanza la significación estadística, el aumento en el riesgo obliga a pensar en la potencialidad del mismo, y lo que se pueda llegar a ofrecer con la administración de terapia hormonal a mujeres mayores con presencia de enfermedad cardiovascular. Al mirar este estudio que también señala la falta de protección y beneficio clínico cardiovascular secundario, deben tenerse presentes las características demográficas. El estudio contribuye a solidificar datos presentes en el estudio HERS [23] y en el HERS-II [25].

En estudios epidemiológicos se ha señalado que el consumo de sustancias antioxidantes, ya sea presentes en la dieta o en forma de suplementos vitamínicos, se relacionan con una disminución en el riesgo cardiovascular. Teóricamente los antioxidantes inhiben componentes de la aterogénesis como es la oxidación del LDL-colesterol en la pared del vaso sanguíneo, preservación de la actividad del óxido nítrico, inhibición de la adherencia de leucocitos, reducción de la injuria celular oxidativa e inhibición de la adherencia plaquetaria. El Estudio WAVE [101] indica que la administración de vitamina C más vitamina E no ofrece modificaciones favorables significativas, al realizar por angiografía medición del diámetro mínimo luminal, e incluso existe un incremento en el número de eventos clínicos desfavorables de tipo cardiovascular y muerte por todas las causas en el grupo de vitaminas frente a los sucedidos en el grupo placebo. La asociación terapia hormonal más vitamina C más vitamina E, tampoco ofreció en este ensayo clínico realizado en mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad promedio, el efecto cardiovascular secundario que se podían insinuar con los resultados de estudios experimentales y observacionales, que son considerados con los criterios actuales como de menor evidencia científica.

Otro estudio de prevención secundaria cardiovascular, cuyos resultados también fueron publicados en el 2002, es “Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial” (ESPRIT) [100], estudio randomizado, ciego, placebo controlado de prevención secundaria cardiovascular realizado con estrógenos solos en 1017 mujeres con edades entre 50 y 69 años que habían sobrevivido a un infarto de miocardio. La población fue reclutada de 35 hospitales de Inglaterra y Gales. 513 mujeres recibieron un estrógeno diferente al más frecuentemente estudiado, en esta ocasión 2 mgs/día de valerato de estradiol y 504 recibieron placebo por dos años, teniéndose como foco principal establecer los resultados en cuanto a muerte por nuevo infarto miocárdico. Secundariamente inferir sobre sangrado uterino, cáncer endometrial, accidente cerebro vascular, fracturas y otros eventos metabólicos. La Tabla N° 23 presenta en detalles las características demográficas de la población, siendo los datos de mayor realce edad promedio 62.6 años, 97% blancas, 53% fumadoras, 24% histerectomía y 15% diabéticas. Muerte cardíaca y nuevo infarto cardíaco no fatal se presentaron luego de 24 meses de seguimiento en 62 de las 513 mujeres del grupo de terapia hormonal y 61 eventos en las 504 de placebo, para un RR: 0.99 (IC: 0.70 - 1.41). Para solamente muerte cardíaca el RR: 0.68 (IC: 0.39 - 1.19) y para muerte por cualquier causa RR: 0.79 (0.50 - 1.27), señalándose la falta de capacidad de los estrógenos solos, ésta vez el valerato de estradiol a 2 mgs/día para reducir el riesgo futuro de nuevos eventos cardíacos en posmenopáusicas con historia de un infarto miocárdico. La Tabla N° 24 señala los resultados obtenidos observándose un incremento en el riesgo de accidente cerebro vascular, ataque isquémico transitorio, y trombosis venosa profunda pero sin diferencias estadísticas que sean significativas, también permite observarse la falta de incremento del cáncer de seno, lo cual está en concordancia con lo reportado por la rama de solo estrógenos de WHI [19], y el efecto favorable sobre fracturas óseas pero con pobre poder estadístico. Fue frecuente el sangrado genital, presentándose en 208 de las 373 mujeres que no tenían histerectomía previa, por lo cual se realizó Histeroscopia, biopsia endometrial y manejo con progestina. Es señalamiento universal para el ejercicio clínico diario, que las mujeres con útero intacto deben recibir estrógenos siempre en combinación con una progestina, siendo la única razón de dichas sustancias dentro de la terapia hormonal, proteger el endometrio del normal efecto proliferativo del estrógeno. El estudio ESPRIT [100] realizado con sólo estrógenos y con un compuesto estrogénico diferente al utilizado en el HERS [23], donde la terapia fue combinada, también señala la incapacidad de la terapia estrogénica para reducir el riesgo de un nuevo evento cardíaco, o sea, llegar a

ofrecer protección secundaria cardiovascular, en posmenopáusicas mayores de 60 años de edad. Las conclusiones van en contravía a las señaladas en la década de los ochenta y noventa, en la cual estudios en animales y en modelos experimentales de laboratorio sugerían la posibilidad de la protección secundaria contra nuevos infartos por la terapia hormonal.

La severa morbilidad y la elevada mortalidad que causan las enfermedades cardiovasculares, obligan a que sean varios los perfiles que deben ser estudiados. Siendo bien conocido el papel que juegan el ateroma y la enfermedad arterial, desde décadas anteriores se estudió en forma experimental y observacional, sobre todo en animales, como los estrógenos podían ser factores modificadores y benéficos sobre el riesgo y se señaló lo importante de sus efectos sobre los lípidos y sobre el endotelio. En *New England Journal of Medicine* del 2003 se presentaron los resultados del “Women’s Estrogen Progestin Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial” (WELL-HART) [102], un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado cuyo foco central era establecer los efectos de 1 mg/día de 17 beta Estradiol micronizado por vía oral en forma de sólo estrógenos o en combinación secuencial con 5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, en mujeres en postmenopausia con angiografía que había documentado la presencia de enfermedad arterial coronaria. Las mujeres participantes tenían niveles séricos de estradiol inferiores a 20 pg/ml, LDL-colesterol entre 100 y 250 mg/dl, triglicéridos inferiores a 400 mg/dl, presentaban al menos una lesión de arteria coronaria que ocluía 30% o más de la luz del vaso, debían fumar menos de quince cigarrillos por día o no ser fumadoras, no haberles diagnosticado cáncer de seno u otro cáncer ginecológico, tener tensión arterial diastólica inferior a 110 mm/Hg, niveles de glicemia inferiores a 200 mg/dl, no padecer patología tiroidea, tener creatinina inferior a 0.5 mg/dl, no tener falla cardiaca congestiva y tener al menos cinco episodios de oleada de calor por día que interfirieran sus actividades. El estudio fue realizado en cinco estados de los Estados Unidos y conducido desde junio de 1995 hasta octubre del 2000. Las participantes valoradas mensualmente por treinta y seis meses. 226 mujeres fueron incluidas y randomizadas así: 76 al grupo placebo, 76 a sólo estrógenos y 76 a estrógenos más progestina. Finalizaba el estudio con la realización de una angiografía coronaria cuantitativa, la cual se realizó en 166 de las participantes que cumplieron seguimiento de 3.3 años, y fue realizada a 59, 54 y 53 de las incluidas en cada uno de los grupos citados.

La Tabla N° 20 presenta detalladas las características demográficas de la población del WELL-HART [102], donde se puede observar una edad promedio de 63.5 +/- 6.5 años, rango de 48-75, con 18 años promedio desde la menopausia, rango 0.1- 48.6. El porcentaje de estenosis y el diámetro luminal mínimo establecidos al inicio del estudio no varió en forma significativa en ninguno de los tres grupos al considerarse toda la población, y tampoco si la población se estratificó por la presencia de lesiones moderadas a leves, menos del 50% de estenosis del vaso o severa, más del 50% de estenosis del vaso. Se observó progresión de las estenosis en mujeres de todos los grupos con diabetes, siendo dicha progresión el doble de la obtenida en mujeres sin diabetes. El 68.6% de las 166 mujeres que llegaron al final, tenían progresión de la aterosclerosis coronaria. Dicha progresión fue mayor entre mujeres diabéticas. No se observó diferencia significativa entre los tres grupos globales en cuanto a progresión y tampoco al ser consideradas solamente las mujeres diabéticas. Las mujeres de los dos grupos de terapia hormonal tuvieron un sensible incremento de las HDL-Colesterol y una notable disminución de las LDL-Colesterol, al compararlas con placebo. 50 de las 226 incluidas, ósea el 22%, siendo 16 de grupo control, 16 de grupo de solo estrógenos y 18 del grupo estrógeno más progestina tuvieron al menos un evento cardiovascular ya fuese un infarto del miocardio no fatal, angina inestable, accidente cerebro vascular, isquemia cerebral transitoria, déficit neurológico isquémico transitorio, trombosis venosa periférica o muerte por causa cardiovascular. No se observó diferencia significativa entre los tres grupos. El estudio WELL-HART [102] sentencia que la administración de 1 mgs/día de 17 beta Estradiol oral o 1 mgs/día de 17 beta Estradiol más 5 mgs/día de acetato de Medroxiprogesterona en forma secuencial, pese a modificar los lípidos de forma favorable, no tiene efecto significativo en cuanto a modificar la progresión de la aterosclerosis de las arterias coronarias en mujeres que tenían 63 años, con 18 años de postmenopausia, que habían presentado previamente un evento cardiovascular. El estudio deja para deducir el nulo impacto de la terapia estrogénica y la terapia hormonal secuencial sobre la aterosclerosis en mujeres que ya tienen una lesión cardiovascular. A diferencia del HERS [23] en el cual se utilizó terapia hormonal continua, en el WELL-HART [102] donde se utilizó terapia hormonal secuencial, se señala que no existe incremento en la rata de eventos cardiovasculares en el primer año de uso de las hormonas. ¿Pudiese ello señalar que son mayores las consecuencias negativas cardiovasculares de la terapia continua con respecto a la secuencial?

Otro importante estudio para establecer el efecto de la terapia hormonal en la progresión de la aterosclerosis en las arterias coronarias es el “Estrogen Replacement and Atherosclerosis” (ERA) [91] un ensayo clínico, randomizado, controlado y liderado por Herrington D, que incluyó 309 mujeres con angiografía que confirmaba la presencia de enfermedad coronaria. Las mujeres participantes fueron randomizadas a tres grupos. El primero a recibir 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados, el segundo a 0.625 mgs/día combinado con 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona y el tercero a recibir placebo. Se realizó seguimiento por 3.2 +/- 0.6 años. La Tabla N° 25 presenta las características demográficas de la población, donde se puede observar que la edad promedio fue de 66.2 +/- 7.1 años, la cual es muy superior a la del EPAT [103], otro estudio importante que será descrito más adelante, que fue de 61.1 +/- 6.9. Tabla N° 26. En el estudio ERA [91], como lo han señalado otros estudios similares, la administración de estrógeno y de estrógeno más progestina, causó disminución significativa en el LDL-Colesterol, la cual fue del 9.4% y 16.5% respectivamente, así como un incremento significativo en el HDL-Colesterol en el 18.8% y 14.2%. No obstante ninguna de las dos formas de terapia hormonal logró disminuir la progresión de la aterosclerosis coronaria. Para el grupo de sólo estrógenos el diámetro mínimo de la arteria coronaria al inicio fue de 1.98 +/- 0.003 mm y al final de 1.87 +/- 0.02 mm, para un cambio de -0.092 +/- 0.02. En el grupo de estrógenos más progestina la medición basal fue de 1.91 +/- 0.04 mm y al final del seguimiento fue de 1.84 +/- 0.02, para una modificación de -0.12 +/- 0.02. Para el grupo placebo la medición basal de 1.98 +/- 0.04 y para el final de 1.87 +/- 0.02, con un cambio de -0.09 +/- 0.02. No existen diferencias entre los grupos medicados entre sí, ni entre cada uno de ellos y el placebo. Al evaluarse el porcentaje de estenosis promedio en la base del estudio, era del 28.53% para el grupo de sólo estrógenos, 29.65% para el grupo de terapia hormonal y del 27.8% para el grupo placebo. Al final fue de 32.72% para estrógenos, 33.68% para terapia hormonal y 32.44% para placebo, por tanto la diferencia fue 4.01%, 4.75% y 4.11% respectivamente, sin observarse la presencia de diferencias entre los grupos. El ERA [91] concluye que ninguno, el estrógeno o el estrógeno más progestina modifican la progresión de la aterosclerosis coronaria en mujeres con enfermedad establecida. La publicación realizada en el año 2000 puntualizaba al igual que el HERS que los estrógenos ni la terapia hormonal deben sugerirse para mujeres con enfermedad cardiovascular con miras a generar prevención cardiovascular.

Hodis, Makk y Lobo, que son los autores del WELL-HART (102), también realizaron el “Estrogen in The Prevention of Atherosclerosis Trial” (EPAT) [103] que había sido publicado en el año 2001, un estudio randomizado, placebo controlado, doble ciego realizado en 222 mujeres sanas en postmenopausia, sin aterosclerosis para determinar evolución hacia dicha enfermedad, sin enfermedad cardiovascular previa, mayores de 45 años y con edad promedio de 62.1 años, con estradiol basal menor a 20 pg/ml, siendo randomizadas 111 a recibir 1 mg/día de 17 beta Estradiol y 111 a recibir placebo, realizando seguimiento por 2 años. El 62% de raza blanca, 10% de raza negra, 18% hispanicas, 52% fumadoras, tensión arterial sistólica promedio de 128.1 +/- 14, tensión arterial diastólica promedio de 77.5 +/- 5.2. Tanto en el grupo de terapia hormonal como en el grupo placebo, los niveles de colesterol total bajaron, siendo 6.3 +/- 0.9 % en el primero y 7.7 +/- 0.9% en el segundo. Los triglicéridos se incrementaron en el 5.0 +/- 2.1% en el grupo de estrógeno y disminuyó el 2.9 +/- 2.0% en el placebo, diferencia significativa. El HDL-Colesterol aumentó el 14.0 +/- 1.0% en el grupo hormonal y 8.0 +/- 1.0% en el grupo placebo, para una diferencia < 0.001. El LDL-Colesterol disminuyó el 16.0 +/- 1.2% en el grupo estrógenos el 10.4 +/- 1.2% en el placebo, diferencia también significativa. Todos los datos coinciden con numerosos otros estudios, lo que permite señalar el conocido efecto favorable de la terapia estrogénica sobre los valores de los lípidos en sangre. El otro foco central del estudio EPAT era realizando medición del grosor de la intima de arteria carótida, establecer la progresión de aterosclerosis subclínica. La medición basal promedio del grupo hormonal fue 5.6 +/- 0.8 mm y para el grupo placebo fue de 5.5 +/- 0.9 mm. La medición se incrementó en 0.0036 mm/año en el grupo placebo, mientras que disminuyó 0.0017 mm/año en el grupo Estradiol, para una diferencia entre los dos grupos de 0.0053 mm/año, siendo estadísticamente significativa la diferencia. El estudio permite observar que el 17 beta estradiol reduce el engrosamiento de la capa intima de la arteria carótida en mujeres sanas, que no han padecido enfermedad cardiovascular, con lo cual puede señalarse que el estrógeno puede llegar a tener un pequeño efecto favorable en revertir aterosclerosis inicial, subclínica, siendo valido utilizar terapia hormonal muchos años antes que la aterosclerosis se haya desarrollado. Los resultados del EPAT [103] son consistentes con otros estudios en primates que señalan el efecto benéfico del estrógeno en estadios muy tempranos de aterosclerosis. Es importante señalar que el número de años promedio en postmenopausia del grupo EPAT fue cinco años, sensiblemente más corto que del grupo WELL-HART [102], lo que enfatiza lo válido

de la intervención farmacológica temprana, dentro de una entidad silenciosa, que avanza continua y de forma asintomática durante los años de postmenopausia. Es posible que la distensibilidad de los vasos arteriales coronarios responda favorablemente al estrógeno mientras no estén severamente alterados. El 17 Beta Estradiol administrado de inicio temprano puede tener efecto favorable sobre la progresión de la aterosclerosis, ello había sido señalado desde mitad de la década de los noventa en el estudio "Asymptomatic Carotid Artery Progresión" [104].

Mientras el ERA [91] es un estudio de prevención secundaria que señala la ausencia de valor del estrógeno y de la terapia hormonal para disminuir el riesgo de un nuevo evento en personas ya enfermas, el EPAT [103] un estudio de prevención primaria realizado en mujeres más jóvenes, siete años menos de edad promedio, con tiempo desde la menopausia muy inferior, promedio diez años y sin historia personal de enfermedad cardiovascular, señala que la administración de estrógenos disminuye la progresión de la aterosclerosis subclínica. Los autores del ultimo estudio señalan que la intervención temprana para evitar progresión de la aterosclerosis, especialmente al inicio de la menopausia, puede ser adelantada con terapia hormonal con el ánimo de prevención cardiovascular.

Pocos estudios han valorado el impacto de la ooforectomía y la menopausia temprana en la enfermedad vascular subclínica. Al respecto en Agosto del 2004, Wendy Mack et al [105] publica los resultados de un estudio, donde se utilizó parte de la población incluida en el estudio EPAT [103], con el objetivo de comparar la medición del grosor de la íntima de arteria carótida en mujeres con menopausia natural y menopausia quirúrgica. 189 mujeres posmenopáusicas fueron involucradas, teniendo en consideración no haber tenido enfermedad cardiovascular, no ser fumadoras, con Estradiol sérico menor de 20 pg/ml, triglicéridos inferiores a 400 mg/dl, HDL-colesterol superior a 30 mg/dl. 132 participantes habían tenido su menopausia natural y no habían ameritado histerectomía u ooforectomía y 57 habían sido sometidas a histerectomía con ooforectomía bilateral. No había diferencia en los dos grupos en cuanto a edad, índice de masa corporal y niveles de Estradiol, siendo 61 años, 29.1 kg/metro cuadrado y 13.4 pg/ml. Tampoco se observó diferencias en cuanto a tensión arterial, porcentaje de calorías presentes en la dieta, actividad física vigorosa, hábito previo de fumar e historia familiar de enfermedad cardiaca. Las mujeres con menopausia natural tenían 10.3 +/- 5.5 años desde la

última menstruación mientras las que fueron sometidas a menopausia quirúrgica tenían 18.7 ± 9.2 años. Los niveles de colesterol total y LDL-Colesterol fueron significativamente más altos en mujeres con menopausia quirúrgica. Además la medición del grosor de la íntima de arteria carótida fue significativamente más alta en las mujeres que experimentaron ooforectomía bilateral (0.81 ± 0.02 mm) que las que tuvieron menopausia natural (0.74 ± 0.01 mm), $p=0.02$, no obstante al realizar ajuste según el número de años desde la menopausia se pierde la diferencia, por lo cual los datos sugieren que el tiempo sin estrógenos endógenos es quien más influye en la progresión de la aterosclerosis que el tipo de menopausia, sea quirúrgica o natural. Por tanto la conservación de los ovarios en la postmenopausia no provee protección contra la aterosclerosis, valorada por medición del grosor de la íntima de arteria carótida. Por cada año desde la menopausia se observa un incremento en la medición del grosor de la íntima de arteria carótida de 0.0032 mm, sin diferencias si la menopausia fue natural o quirúrgica. Por tanto la menopausia temprana, pero no necesariamente por causa de ooforectomía bilateral, puede relacionarse con elevación del riesgo de aterosclerosis subclínica. Estos hallazgos están en contraposición a otros de la década de los ochenta y noventa que señalaban que las mujeres en edad de premenopausia que eran sometidas a ooforectomía bilateral tenían altas ratas de evento cardiovascular [105].

Otro de los estudios importante para establecer el efecto de la terapia hormonal en la postmenopausia y su relación con la progresión de la aterosclerosis es el "Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis" (PHOREA Study) [195], un estudio randomizado, controlado, realizado en un solo centro de Alemania entre marzo de 1995 y septiembre de 1996. Se reclutaron mujeres con unos años más de postmenopausia, FSH superior a 40 UI/L, con edades entre 40 y 70 años y con 1 milímetro de grosor de la íntima media de la arteria carótida, medición que se correlaciona con la presencia, extensión y severidad de la aterosclerosis de las arterias coronarias. La medición del grosor de la íntima de las arterias carótidas es un factor de riesgo independiente que puede predecir un futuro infarto de miocardio y accidente cerebro vascular. La población estudiada fueron 321 mujeres, las cuales fueron randomizadas en tres grupos. En el primero, 107 mujeres recibieron 1 mg/día de 17 beta estradiol continuo más 0.025 mg/día de gestodeno del 17 al 28 de cada ciclo de cuatro semanas. 108 ingresaron al segundo grupo, recibiendo igual dosis de 17 beta Estradiol continuo más gestodeno 0.025 mg/día del 17 al

28 pero solamente cada tres ciclos. 108 mujeres ingresaron al grupo placebo. Los tres grupos fueron seguidos por 48 semanas. El LDL-Colesterol disminuyó significativamente en los dos grupos de terapia hormonal, mientras se incrementó en el grupo placebo, igual sucedió con los triglicéridos y el fibrinógeno. El HDL-Colesterol disminuye en forma similar en ambos grupos sin diferencias significativas. La medición por ultrasonido en modo B de la intima de la arteria carótida, fue similar en todos los tres grupos, sin diferencias estadísticas significativas luego de 48 meses de seguimiento, observándose que no se disminuye la progresión de la aterosclerosis en arteria carótida en mujeres posmenopáusicas, clínicamente saludables, con presencia de signos ultrasonográficos de aterosclerosis subclínica.

Es importante determinar la eficacia de las medidas terapéuticas que permiten disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, incluso la muerte, en mujeres que han sobrevivido a un primer accidente. Ello es muy importante sobre todo en la postmenopausia, por ser el estado de hipostrogenismo un factor de riesgo para eventos cardiovasculares. Los estudios experimentales y los observacionales habían alentado que la reposición de los estrógenos podía llegar a ofrecer protección secundaria e incluso primaria en mujeres en postmenopausia. No obstante ensayos clínicos a gran escala como el HERS [23] y su prolongación conocida como HERS-II [25] demostraron que esas apreciaciones no se aplicaban al menos para mujeres en postmenopausia tardía con promedio 60 años de edad. Lo cual ha obligado en definitiva a buscar otras alternativas. Los efectos de las diferentes estatínicas sobre eventos cardiovasculares están muy bien clarificados en los varones, pero se consideraban inciertas en mujeres. Para llevar claridad al respecto, Harrington, Vittinghoff et al del grupo HERS, publicaron en *circulation* del 2002 [106] una evaluación para establecer los efectos de las estatínicas en la prevención de eventos de tipo cardiovascular y la muerte cardiovascular en mujeres, así como establecer el impacto en cuanto a disminución del riesgo cardiovascular de la interacción terapia hormonal y estatínicas. Para ello utilizaron los datos del estudio HERS [23] cuyas características demográficas están en la Tabla N° 10. El 36.3% o sea 1.004 de las mujeres involucradas en el HERS usaban alguna de las estatínicas disponibles, sin que en el estudio fuese realizada comparación entre los diferentes grupos. Durante el estudio las mujeres que tomaban estatínicas tuvieron significativamente pocos eventos cardiovasculares primarios, o sea infarto miocárdico no fatal y muerte por enfermedad coronaria que las que recibieron placebo. HR: 0.78 (IC: 0.61 – 0.99). Si el uso de las estatínicas era superior a tres años

el HR: 0.74 (IC: 0.57 – 0.97), pero si era inferior a tres años perdía la significancia estadística, con un HR: 0.89 (IC: 0.64 – 1.23). Si el infarto de miocardio no fatal y la muerte cardiovascular, son considerados por separado, los patrones de riesgo son muy similares. Todos los casos de muerte fueron significativamente menos entre usuarias de estatínas HR: 0.67 (IC: 0.51 – 0.87), si el uso fue por mas de tres años el HR: 0.70 (IC: 0.52 – 0.93). La publicación de Harrington et al [106] hace gran claridad acerca del efecto de las estatínas en mujeres con enfermedad coronaria. Los resultados señalan una reducción significativa en el riesgo de recurrencia de eventos cardiovascular en las mujeres en postmenopausia, y además es la primera evidencia que las estatínas pueden disminuir la mortalidad total en mujeres. Debe tenerse presente que el perfil lipídico puede ser más favorable en mujeres que reciben terapia hormonal más estatínas que las que reciben uno sólo de los dos. El infarto cardiaco no fatal, la muerte por infarto miocárdico y la mortalidad total fueron significativamente menor entre usuarias de las estatínas que hacen parte del HERS [23], lo cual puede sustentar la recomendación del uso de estatínas en mujeres con postmenopausia que padecen enfermedad coronaria.

Barrett Connor et al [6] utilizando la base de los datos del estudio “Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention” (PEPI), señalan los resultados con respecto a lípidos y enfatizan que la terapia estrogénica y la terapia hormonal tienen similares efectos favorables sobre LDL-Colesterol y fibrinógeno sin un efecto significativo sobre la tensión arterial y los niveles de insulina. Corroboran lo globalmente aceptado con respecto a los triglicéridos y puntualizan una elevación del 25% cuando se administran sólo estrógenos y entre el 15 y 20% cuando se utiliza estrógeno más progestina. En la población del PEPI el fibrinógeno se incrementó en un 7% en el grupo placebo y disminuyó en todos los grupo de terapia estrogénica y terapia hormonal.

Los resultados del Women’s Health Initiative, rama de estrógeno más progestina, al ser suspendido empezaron a ser publicados en el año 2002 [19] y todavía a finales del 2004 se siguen publicando valoraciones en los subgrupos e incluso nuevos análisis. Dichos resultados fueron de forma muy prematura y ampliamente divulgados por los medios masivos de comunicación, bajo titulares alarmistas, que contribuyeron a generar un gran desconcierto, confusión y desinformación, con el subsiguiente abandono de la terapia hormonal. Privarse del uso de terapia hormonal sin la adecuada valoración del médico, es una acción desafortunada. Aunque los resultados de las recientes investigaciones

han puntualizado muchos aspectos, otros están siendo sometidos al más estricto proceso de revisión y análisis. Muchos de los resultados que continúan siendo considerados contradictorios o en gran medida son los generadores de debates y de amplias controversias, que es donde se nutren las ciencias, desafortunadamente han llegado a la comunidad, pasados como comentarios y como notas de prensa, siendo tan taxativos y se han colocado como verdades científicas irrefutables. Llegar a una verdad científica siempre amerita una depuración de los análisis y la replicación de las investigaciones. El WHI, rama de estrógeno más progestina, involucró mujeres con edad promedio sesenta años y un objetivo era determinar la capacidad de protección cardiovascular primaria [18].

En agosto del 2003, Manson et al del grupo de investigadores del WHI [107] publicaron en detalles los resultados de la administración de estrógeno equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, en cuanto al riesgo de enfermedad coronaria. Las características demográficas se presentan en la Tabla N° 14. Un total de 188 eventos coronarios se presentaron en los 8506 mujeres que recibían terapia hormonal y 147 eventos en las 8102 que recibían placebo, para un HR: 1.24 (IC: 0.97 – 1.60), siendo los riesgos absolutos de eventos cardiovasculares de 40 x 10.000 mujeres/años que usaron hormonas y de 39 x 10.000 mujeres/años que usaron placebo, o sea un incremento de 6 eventos x 10.000 mujeres/año. El riesgo de infarto de miocardio no fatal fue de HR: 1.28 (IC: 0.96 – 1.70) y para muerte por accidente coronario: HR: 1.10 (IC: 0.65 – 1.89). El Hazard Ration encontrado para enfermedad coronaria en el subgrupo de mujeres que tenían colesterol total superior a 242 mgs/dl, fue de HR: 2.03 (IC: 1.4 – 3.8). Si el HDL-colesterol fue inferior a 47 mgs/dl, el HR: 1.86 (IC: 1.3 -3.2). Si el tiempo de menopausia eran superiores a 20 años el HR: 1.71 (IC: 1.2 -2.7), siendo el resultado significativo en todas estas circunstancias. No se observaron diferencias significativas en fumadoras actuales HR: 1.10 (IC: 0.64 – 1.87), hipertensas arteriales HR: 1.32 (IC: 0.99 – 1.76), diabéticas HR: 1.45 (IC: 0.84 – 2.51). Al estudiar la enfermedad coronaria por años de seguimiento: al primer año el HR: 1.81 (IC: 1.09 – 3.01) que es estadísticamente significativo, al segundo año el HR: 1.34 (IC: 0.82 – 2.18), al tercer año HR: 1.27 (IC: 0.64 – 2.50), al cuarto año HR: 1.25 (IC: 0.7 – 2.12) y al quinto años HR: 1.45 (IC: 0.81 – 2.51) no siendo significativo en ninguna de las ultimas cuatro evaluaciones. Concluyen los autores [107] que estrógenos más progestina, en las edades valoradas, no ofrecen protección coronaria e incluso el riesgo puede incrementarse en el primer año de uso de la terapia hormonal.

Sentencian, cambiando lo señalado en estudios experimentales y observacionales, que la terapia hormonal no debe ser utilizada para prevención de enfermedad cardiovascular.

En Febrero del 2004, la Sociedad Internacional de Menopausia [66], señaló que esos resultados y las conclusiones derivadas, que han causado gran revuelo a nivel mundial, son específicos para las mujeres en edades mayores a 60 años. Las conclusiones no pueden aplicarse a mujer con edad entre 50 y 55 años de edad, y siendo por tanto todavía posible que la terapia hormonal ofrezca protección cardiovascular, como se había señalado en otros estudios investigativos de menor proyección. Se hacen necesario la realización de ensayos clínicos que durante la transición menopáusica, en mujeres realmente saludables, se valore y se determine la protección cardiovascular que ofrezcan los estrógenos. De todas maneras mientras no sea demostrado, los estrógenos y la terapia hormonal perdieron la indicación en protección cardiovascular primaria y secundaria.

En el año 2004 se publicaron los resultados finales de la rama de sólo estrógenos del WHI [19], que se realizaba en un amplio grupo de mujeres que previamente por razones médicas se les había retirado el útero. En la valoración de un subgrupo de las mujeres incluidas, y luego de un año de seguimiento se observó una gran reducción en el LDL-colesterol, llegando a ser del -13.7% en el grupo de terapia estrogénica, frente a -1.0% en el grupo placebo. En cuanto al HDL-Colesterol se observó incremento del 15.1% en el grupo hormonal y del 1.1% en el placebo, diferencias que son significativas, $P < 0.001$, en ambos casos. No se observaron diferencias significativas en cuanto al colesterol total, pero los triglicéridos se incrementaron en el 25% en el grupo de estrógenos equinos conjugados frente al 3% del placebo. Toda esta información avala hallazgos de estudios observacionales previos. Con respecto a enfermedad coronaria se presentaron 49 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo de estrógenos frente a 54 x 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, para 6 eventos x 10.000 mujeres/año menos, para un HR: 0.91 (IC: 0.75 – 1.12). Para infarto de miocardio 37 x 10.000 mujeres/año en el grupo medicado frente a 41 x 10.000 mujeres/año en el placebo, ósea 4 eventos menos por 10.000 mujeres/año para un HR: 0.89 (IC: 0.70 – 1.12) y en cuanto a muerte por enfermedad coronaria el HR: 0.94 (IC: 0.65 – 1.36), dado por 1 evento menos por 10.000 mujeres/año en el grupo de estrógenos, siendo todas las diferencias no significativas ya el intervalo de confianza cruza la unidad. Los resultados difieren notoriamente de

los obtenidos en la rama de estrógenos más progestina del mismo WHI y del HERS. En estos dos se había observado un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en el primer año, mientras que en el de solo estrógenos no existe ese incremento. En el estudio de sólo estrógenos si bien se considera que el efecto es neutro a nivel coronario, los datos acumulados pudiesen mostrar una discreta tendencia a un efecto benéfico, apreciación que no es compartida por todos. La presencia de la progestina puede jugar un papel importante en las diferencias que se observan al comparar los resultados. También es importante mirar los Hazard Ration discriminados según rangos etáreos. En el rango 50 – 59 se presentaron 14 eventos coronarios x 10,000 mujeres/año en el grupo de estrógenos frente a 24 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, para una reducción de 10 eventos por 10.000 mujeres/año. HR: 0.56 (IC: 0.30 – 1.03), lo cual es algo significativo, mientras que en el grupo 60 - 69 años se presentó una reducción de 5 eventos x 10.000 mujeres/año. HR: 0.92 (IC: 0.69 – 1.23) y en el grupo 70 - 79 años se presentó un incremento de 4 eventos por 10.000 mujeres/año para un HR: 1.04 (IC: 0.75 – 1.44). Estos datos pueden correlacionarse con la opinión que se ha hecho universal, que señala que el estrógeno puede ser benéfico desde el punto de vista cardiovascular en la transición menopáusica y perjudicial en la postmenopausia tardía. De todas formas la conclusión principal del estudio es que la administración de estrógenos por siete años no ofrece ningún impacto global sobre el aparato cardiovascular, al no ofrecer efectos benéficos ni perjudiciales [19].

El estudio “Heart and Estrogen/progestin Replacement Study” (HERS) [23] es otro de los estudio que ha puntualizado aspectos muy importantes con respecto a protección cardiovascular secundaria. Es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 2763 mujeres con el antecedente de haber presentado al menos un evento cardiovascular, con 66.7 años de edad promedio y adelantado en 20 centros de los Estados Unidos. Las mujeres involucradas fueron aleatorizadas a recibir 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona o placebo, iniciado en 1993 y finalizado en 1998, con un seguimiento promedio de 4.1 años. 172 eventos coronarios se presentaron el grupo de terapia hormonal y 176 en el grupo placebo, siendo llamativo que en el primer año existió un incremento en la incidencia del grupo medicado, 57 eventos frente a 38 del grupo placebo para un HR: 1.52 (IC: 1.01 – 2.29) siendo la diferencia significativa, para reducirse al segundo año a 47 eventos en el grupo de terapia hormonal y 48 en el grupo placebo

HR: 0.98 (IC: 0.67 – 1.49), al tercer año se presentaron 35 eventos en el grupo hormonal y 41 eventos en el placebo, para HR: 0.87 (IC: 0.55 – 1.37) y al cuarto año: 33 casos en el grupo terapia hormonal y 49 en el placebo para HR: 0.67 (IC: 0.43 -1.04), por tanto después de dos años se advierte que no existe efecto adverso sobre infarto coronario, aunque sin significancia estadística. Los autores [23] establecen que este hallazgo se presenta en respuesta a un incremento del 10% en las HDL-Colesterol y de una reducción del 11% en las LDL-Colesterol.

El seguimiento por dos años más de una buena parte de la población que estaba involucrada en el HERS, es el denominado HERS-II [25], es así como 2321 mujeres (93%) continuaron en la evaluación, siendo 1380 randomizadas a terapia hormonal y 1383 a recibir placebo. Al quinto año se presentaron 45 eventos coronarios en el grupo de terapia hormonal, frente a 41 en el grupo placebo, para HR: 1.09 (IC: 0.71 – 1.66) y en el seguimiento entre seis y ocho años se presentaron 81 eventos en el grupo hormonal y 81 en el placebo, HR: 0.99 (IC: 0.73 – 1.35).

Desde el punto de vista riesgos absolutos el HERS [23] y HERS-II [25] nos puntualizan los siguientes datos para enfermedad coronaria. Al primer año, un incremento de 130 eventos por 10.000 mujeres/año. Al segundo año no se presentó incremento ni disminución. Para el tercer año una reducción de 40 eventos por 10.000 mujeres/año. Para el cuarto año una reducción de 140 eventos por 10.000 mujeres/año. Al quinto año un incremento de 40 eventos por 10.000 mujeres/año. Y entre 6 y ocho años, no existe ni aumento ni reducción. Desde un punto de vista global el HERS con seguimiento de 4.1 años, determina por 10.000 mujeres/año, 340 eventos coronarios con terapia hormonal y 344 en el grupo placebo para un HR: 0.99 (IC: 0.81 – 1.22). En el HERS-II con seguimiento de 6.8 años y también por 10.000 mujeres/año, 366 eventos en el grupo hormonal y 368 en el placebo. Señalándose por tanto que la terapia hormonal, estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona, a la dosis utilizada, no disminuye el riesgo de un nuevo accidente coronario en mujeres en postmenopausia tardía, con evento cardiovascular previo, con lo cual se modificaba, al menos para esta edad, el paradigma de la disminución del riesgo cardiovascular en un 50%. El estudio HERS ha llevado a señalar que la terapia hormonal no debe iniciarse ni continuarse para ofrecer protección cardiovascular secundaria.

En *circulation* del 2001, Simon J. et al, del grupo “the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study” (HERS) publicaron [108] los resultados que la terapia hormonal tiene sobre el riesgo de accidente cerebro vascular en población de 2763 mujeres, reclutadas en veinte centros clínicos de Estados Unidos, que hacían parte del estudio HERS, las cuales fueron seguidas por 4.1 años. Las mujeres fueron randomizadas 1380 a recibir estrógenos equinos más acetato de medroxiprogesterona y 1383 a placebo. Debe recordarse que el HERS es un estudio de prevención cardiovascular, ya que todas las mujeres incluidas padecían enfermedad de arteria coronaria. El foco central de la publicación de Simon Et al [108] fue establecer la relación entre terapia hormonal combinada y el riesgo de accidente cerebro vascular e isquemia cerebral transitoria. Las participantes tenían 67 años de edad promedio, el 68% eran hipertensas, el 79% utilizaban ácido acetil salicílico y el 88% eran de raza blanca. La Tabla N° 10 presenta detallada las características demográficas de la población. Un total de 165 accidentes cerebrales se presentaron en 149 mujeres durante el seguimiento del estudio, siendo el 85% isquemias, el 8% hemorrágicos y el 6% no clasificados. 139 fueron no fatales y 26 fueron fatales. Se calculó una tasa de incidencia de 12/1000 mujeres/año en las usuarias de placebo y 15/1000 mujeres/año en usuarias de terapia hormonal. Se observa que la terapia hormonal combinada ofrece un incremento ligero en el riesgo de accidente cerebro vascular fatal, HR: 1.61 (IC: 0.73 – 3.55) y de accidente cerebro vascular no fatal, HR: 1.18 (IC: 0.83 – 1.66), no siendo las diferencias significativas, lo que se deduce de mirar los intervalos de confianza, los cuales cruzan la unidad en ambas circunstancias. Similar deducción podemos realizar al observar accidente cerebro vascular isquémico con HR: 1.18 (IC: 0.89 – 1.70), accidente cerebro vascular hemorrágico con HR: 1.65 (IC: 0.47 – 5.70), isquemia cerebral transitoria con HR: 0.90 (IC: 0.57 – 1.42) y para cualquier tipo de evento fue HR: 1.09 (IC: 0.84 – 1.43). Se puede entonces considerar que el estudio permite señalar que existe ausencia significativa de cualquier beneficio o deterioro con la terapia hormonal combinada, en cuanto a riesgo de eventos vasculares cerebrales en las mujeres en postmenopausia con enfermedad coronaria que son seguidas por cuatro años. Debe recordarse que el “Frammighan Study” [109] señaló un incremento en el riesgo de accidente cerebro vascular con la administración de terapia hormonal, resultados por consiguiente que están enfrentados con los obtenidos en el estudio presentado [108]. Se constituye entonces la situación en fuente de controversia y discusión. Recuérdese que son factores de riesgo para accidente cerebro vascular el incremento en la edad, la diabetes y el hábito de fumar [108].

Un importante y muy válido estudio que valora el efecto de la terapia hormonal sobre el riesgo de accidente cerebro vascular es el “Women’s Estrogen for Stroke Trial” (WEST) [110], que señala que la terapia hormonal no reduce la mortalidad por recurrencia de accidente cerebro vascular en mujeres con enfermedad cerebro vascular. Es un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado que incluyó 664 mujeres, siendo 337 asignadas a recibir 1 mgs/día de 17 beta estradiol y 327 a recibir un placebo. La edad media de las mujeres involucradas fue 71 años, todas tenían enfermedad cerebro vascular, habiéndose presentado un cuadro de accidente cerebro vascular en el 75% de las mujeres. El seguimiento fue realizado por 33 +/- 17 meses. La Tabla N° 27 presenta las características demográficas de la población estudiada. 89 muertes se presentaron durante el seguimiento, siendo 48 en el grupo estradiol y 41 en el placebo. RR: 1.2 (IC: 0.8 – 1.8). Un total de 103 accidentes cerebro vasculares no fatales se presentaron entre la población, siendo 51 en grupo Estradiol y 52 en el placebo. RR: 1.0 (IC: 0.7 – 1.4). La Tabla N° 28 presenta los resultados que ofrece el WEST [110], con los cuales podemos deducir que no existe diferencia significativa entre los dos grupos estudiados, en lo referente a incidencia de muerte por enfermedad cerebro vascular. Tampoco existe diferencia cuando se considera accidente cerebro vascular no fatal de cualquier tipo o isquémico o hemorrágico. No se observó diferencia en cuanto a ataque isquémico transitorio, al presentarse 30 eventos en el grupo Estradiol y 25 en el grupo placebo. RR: 1.2 (IC: 0.7-2.0). No se observó diferencia en cuanto a infarto de miocardio no fatal al presentarse 14 eventos en el grupo de terapia hormonal y 12 en el grupo placebo. RR: 1.2 (IC: 0.5 – 2.5), con lo cual se enfatiza que en mujeres que ya han tenido un evento cerebro vascular, el manejo de estrógenos por tres años es inefectivo para la reducción del riesgo de nuevo eventos cerebro vascular de tipo fatal o no fatal.

En la rama de estrógeno más progestinas del WHI [18] se observó que la tasa de accidente vascular cerebral fue más elevada entre el grupo de terapia hormonal, con un incremento del 41%, HR:1.41 (IC: 1.07 -1.85), lo cual es estadísticamente significativo, producto de 29 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo hormonal, frente a 21 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, para un incremento de 8 Eventos cerebro vasculares por 10.000 mujeres/año luego de 5.2 años de seguimiento. La mayor elevación fue para eventos no fatales. Es menester tener presente que la historia previa de accidente vascular cerebral no confirió un riesgo adicional. Tampoco

se observó interacción entre edad, raza, índice de masa corporal, uso previo hormonal, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, uso de ácido acetil salicílico o estatínicas en el efecto de la terapia hormonal en el riesgo de accidente vascular cerebral. Cuando los resultados se separan por subtipo de accidente vascular cerebral, se observa solamente asociación de la terapia hormonal con un exceso de riesgo de accidente vascular cerebral isquémico [12]. A su vez la rama de sólo estrógenos del WHI [19] también realizó su valoración respectiva, observándose que la incidencia de accidente vascular cerebral se incrementó en el 39% HR: 1.39 (IC: 1.10 – 1.77), que es estadísticamente significativo y producto de 44 eventos por 10.000/mujeres años en el grupo de estrógenos frente a 32 por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo. No obstante, la significancia no se mantiene cuando se evalúa accidente cerebro vascular fatal, HR: 1.13 (IC: 0.54 – 2.34), sí siendo significativo en accidente cerebro vascular no fatal, HR: 1.39 (IC: 1.05 – 1.84). No se observó impacto en las mujeres con rango etáreo 50-59 años, 16 eventos en grupo hormonal y 16 eventos en grupo placebo, ambos por 10.000 mujeres/año. HR: 1.06 (IC: 0.57 – 2.04). si se observó riesgo en el rango 60 – 69 años de edad con un incremento de 19 eventos por 10.000 mujeres/año para un HR: 1.65 (IC: 1.16 – 2.36). El riesgo continua en el grupo etáreo 70 -79 años con un aumento de 14 eventos por 10.000 mujeres/año para un HR: 1.25 (IC: 0.85 – 1.22) Aquí los datos son consistentes con los observados en el WHI rama combinada y el HERS. Como se ha señalado, el uso de estrógenos en mujeres con accidente cerebro vascular previo se relaciona con una elevación en el riesgo de nuevo episodio. Los datos presentados puntualizan la necesidad de precaución e incluso evitar el uso de estrógenos en mujeres en menopausia tardía con riesgo para accidente cerebro vascular o en aquellas que han tenido un episodio previo. Globalmente y en resumen esta rama encontró un ligero incremento en el riesgo de accidente cerebro vascular, pero opina la Sociedad Norteamericana de Menopausia, que esas cifras no pueden ser tomadas en el presente como una pauta para un cambio en las recomendaciones clínicas. Al igual de lo siempre señalado, se obliga al continuo acompañamiento y vigilancia del médico tratante. EMAS [12] considera que el uso de terapia hormonal puede producir un caso de accidente vascular cerebral por año.

Se ha señalado que los individuos que tienen enfermedad coronaria, es posible que puedan desarrollar un incremento de diez veces el riesgo de enfermedad arterial en extremidades, que obligue a la necesidad de revascularización o amputaciones. Es bien conocido que son

factores de riesgo para enfermedad arterial periférica el consumo de cigarrillo, la hipertensión arterial, la diabetes, el HDL-colesterol disminuido, el LDL-colesterol elevado y aumento en los triglicéridos [112], consideraciones todas que fueron señaladas hace años en el "WHITEHALL Study" [111]. También utilizando la población enrolada en le HERS [23], Hsia J, et al publicaron en Circulation del 2000 [112] la valoración del impacto que la administración de la terapia hormonal continua tiene en la prevención de enfermedad arterial periférica en mujeres con enfermedad coronaria establecida y en condiciones de postmenopausia. Durante los cuatro años de seguimiento se presentaron 311 eventos arteriales periféricos en 213 mujeres, 99 en las mujeres que recibían terapia con estrógenos más progestina y 114 en las que recibían placebo, lo que permite establecer un HR: 0.87 (IC: 0.66-1.4). Al considerar eventos en aorta se determinó un HR: 1.02 (IC: 0.42 – 2.44). Para eventos en carótidas HR: 0.85 (IC: 0.57 – 1.25). Para eventos en extremidades HR: 0.88 (IC: 0.58 – 1.35), datos que permiten señalar que las dosis estándares de estrógenos equino conjugados en combinación con acetato de medroxiprogesterona no están relacionadas con una reducción significativa en la incidencia de eventos arteriales periféricos en mujeres en postmenopausia con enfermedad coronaria existente. El estudio de una forma clara permite señalar que la diabetes es factor determinante en la incidencia de enfermedad arterial vascular periférica al obtenerse HR: 1.98 (IC: 1.27 – 3.11) en el grupo placebo y HR: 2.04 (IC: 1.26 – 3.31) en el grupo de terapia hormonal, siendo el incremento en el riesgo en gran maneras significativo en ambos grupos. La hipertensión arterial con HR: 2.66 (IC: 1.60 – 4.44) fue un factor determinante con valor estadístico significativo en el grupo placebo pero no en el grupo terapia hormonal. A su vez el habito de fumar en el grupo de terapia hormonal tuvo HR: 2.04 (IC: 1.26 – 3.331) siendo significativo, pero no en el grupo placebo. De tiempo atrás se ha señalado el impacto adverso sobre eventos arteriales que guarda el uso de estrógenos exógenos en mujeres fumadoras. El Hazard Ratio de 2 para eventos arteriales periféricos en mujeres que toman terapia hormonal, que son fumadoras y que tienen antecedente de enfermedad coronaria, observado en éste estudio [112], puede ser un preciso argumento para recomendar no combinar el hábito de fumar y el uso de terapia hormonal.

La American Heart Association (AHA) en conjunto con 33 sociedades científicas mundiales, incluidas North American Menopause Society (NAMS) y American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) realizaron una reunión de consenso para establecer el estado

del arte de las diferentes terapias, entre ellas la terapia hormonal para la prevención cardiovascular. Los conceptos y las recomendaciones fueron publicados en febrero del 2004 [38]. En el documento se señala que la terapia hormonal, estrógenos más progestina, no se debe iniciar para prevención cardiovascular, considerándose una recomendación III-A, lo que significa que la intervención es sin beneficio y potencialmente peligrosa, existiendo suficiente evidencia basada en estudios randomizados controlados. Señalan que la terapia hormonal, estrógeno más progestina, no debe continuarse para prevención cardiovascular y lo clasifican como III-C, como intervención es sin beneficio y potencialmente peligrosa y el nivel de evidencia esta dado por opinión de expertos o estudios de casos. Otras formas de terapia hormonal, como estrógenos sin oposición no deben ser iniciadas o continuadas para prevención cardiovascular en postmenopausia, clasificándolos con III-C, y enfatizando que están pendientes los resultados de algunos ensayos clínicos. En el documento no existe discriminación de rutas, moléculas, combinaciones y dosis de la terapia hormonal, ni las edades de las mujeres que las reciben, lo que si ha sido señalado de forma reiterativa por Internacional Menopause Society en los pronunciamientos del 2004 [16,66]. Señala American Heart Association (AHA) [38] que las estrategias para la práctica clínica son: 1°. Estratificar a las pacientes en las categorías de riesgo y para ello propone utilizar el Framingham Point Score. Dicha escala evaluadora se presenta en la Tabla N° 33 y debiese utilizarse en todas las pacientes. 2° Fomentar cambios en el estilo de vida, especialmente dejar de fumar, realizar actividad física, rehabilitación cardiaca, reducción y mantenimiento del peso, mantener circunferencia de cintura por debajo de 80 centímetros e índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9 kg/metro cuadrado y utilizar dieta adecuada, todas estas recomendaciones tienen clasificación I-B o sea intervención terapéutica útil y eficaz con evidencia limitada basada en un estudio randomizado u otros no randomizados. 3° Aplicar las intervenciones clasificadas en el nivel I si está indicadas, como los medicamentos antihipertensivos, los hipolipemiantes, la aspirina en mujeres con factores de riesgo moderados o elevados, los beta bloqueadores y los inhibidores de la ECA. 4° Suprimir del uso rutinario las intervenciones clase III, que son la administración de suplementos antioxidantes, la aspirina rutinaria en mujeres de bajo riesgo y la terapia hormonal, para prevención cardiovascular primaria y secundaria, y no hacen distingo de la edad o de las etapas vitales de la mujer presentadas en la Tabla N° 1 o de los siete estados propuestos por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva [37]. En su pronunciamiento de octubre del

2004 International Menopause Society [16] sí recurre a las diferencias y puntualiza que no existen nuevas razones para establecer limitaciones en la longitud de la terapia hormonal incluyendo el cese arbitrario de la terapia en mujeres que la iniciaron durante la transición menopáusica y están libres de síntomas mientras toman las hormonas. Existe una rata acelerada de eventos cardiovasculares después de la menopausia prematura y una pérdida de la protección cardiaca después del cese de la terapia hormonal, por lo cual la suspensión puede ser peligrosa. Dicha recomendación [16] la sustentan con estudios de Grodstein realizados con la población del Nurse's Health Study, evaluaciones observacionales que son las de mayor evidencia que se han realizado en mujeres en transición menopáusica, instantes en los que se recomienda la terapia hormonal para el manejo de síntomas. Además sentencian [66] que la terapia hormonal no se debe utilizar única y exclusivamente para prevención de enfermedad coronaria y accidente vascular cerebral. Ello en las mujeres mayores por los resultados del HERS [25,108] y del WHI [18,19], y por la falta ensayos clínicos disponibles con mujeres jóvenes en menopausia, pero la declaración de la Canadian Task Force [97] concluye que hay gran evidencia para no recomendar terapia hormonal en prevención primaria de infarto de miocardio y muerte por enfermedad cardiovascular en mujeres perimenopáusicas. Tampoco para prevención de enfermedad vascular cerebral y aconsejan recurrir a estrategias de estilo de vida.

Richard Karas en un artículo reciente [113] señala la hipótesis que el momento en el cual se inicie la terapia hormonal puede tener diferente impacto en el resultado cardiovascular. Señala el autor que la respuesta de los vasos sanguíneos al estrógeno depende del estado saludable del vaso y ese efecto directo está mediado por los receptores estrogénicos. Se apoya en dos estudios experimentales para señalar que las arterias afectadas de aterosclerosis no expresan los receptores estrogénicos, de tal forma que este mecanismo puede explicar porque no existe una respuesta favorable a los estrógenos cuando los vasos sanguíneos están alterados. Otra explicación es la expresión de la metaloproteinasa 9, una familia de enzimas que pueden degradar matriz celular dentro de la pared de la arteria. La metaloproteinasa 9 se encuentra abundante en la región de las placas de ateromas, sobre todo en zonas de ruptura. Esto es relevante porque la ruptura de la placa juega un papel importante en la etiología de síndromes coronarios e infarto de miocardio. El estrógeno es capaz de incrementar la expresión de la metaloproteinasa 9, si las paredes arteriales son normales no existirán consecuencias, pero si presentan arteriosclerosis pueden desencadenar

riesgos cardiovasculares. Este mecanismo puede explicar el incremento de eventos cardiovasculares tempranos en mujeres mayores al iniciarse la terapia hormonal, como sucedió en el HERS y en el WHI. La aterosclerosis es una enfermedad difusa y progresiva que se incrementa dramáticamente con el avance de la edad, por lo tanto siendo mayor su impacto entre más años se cursan después de la menopausia [113].

En fertility de Diciembre del 2004 se publica un interesante estudio clínico, randomizado, cruzado, doble ciego, placebo controlado, de López-Jaramillo et al [198] realizado en cuarenta mujeres Colombianas, previamente hysterectomizadas con edades entre 45 y 72 años de edad, para evaluar el efecto de 0.625 Mgs/día de estrógenos conjugados en la producción de óxido nítrico endotelial, evaluado indirectamente por los niveles de nitrito y nitrato plasmático y por la vasodilatación mediada por flujo (FMV) valorada por los cambios en el diámetro de la arteria braquial luego de hiperemia reactiva. Todas las mujeres participantes estaban libres de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes, obesidad, con LDL-colesterol inferior a 160 mg/dl, triglicéridos inferior a 200 Mgs/dl, no eran fumadoras, no padecían historia personal de alteraciones neurológicas, psiquiátricas, enfermedad tromboembólica, cáncer de seno y no habían recibido estrógenos al menos durante el año previo a su inclusión en el estudio. Veinte mujeres recibieron placebo e igual número terapia estrogénica por doce semanas. Se realizó pausa de lavado por dos semanas y luego fueron cruzadas para recibir terapia estrogénica o placebo por otras doce semanas. Los siguientes son los promedios de las características demográficas. Edad: 52.3 años, peso: 60.4 kilogramos, talla: 1.56 metros, índice de masa corporal: 24.9 kilogramos por metro cuadrado, cintura: 81.9 centímetros, cadera: 98.5 centímetros, relación cintura/cadera: 0.83, glicemia: 91.9 mg/dl, creatinina: 0.88 mgs/dl, HDL-Colesterol: 47 mgs/dl, LDL-Colesterol: 135 mgs/dl, tensión arterial sistólica: 117 mm/Hg. y tensión arterial diastólica: 73mm/Hg. Después de 12 meses de placebo el valor de nitrito más nitrato en plasma fue de 8.28 +/- 1.17 mmol/litro, mientras que el valor obtenido luego de 12 meses de terapia estrogénica fue de 62.6 +/- 12.82 mmol/litro ($P < 0.001$), para un incremento 7.5 veces a favor de la administración de estrógenos. El incremento de las concentraciones de estos metabolitos fue en todas las edades pero más notoria y significativa en el grupo de 45 – 48 años. Por su parte el porcentaje promedio de cambio en el Flow Mediated Vasodilation (FMV) luego del placebo fue de 18.8 +/- 2.58% y después de la terapia estrogénica de 20.1 +/- 1.92%, siendo la diferencia no estadísticamente

significativa, no obstante en el subgrupo de mujeres jóvenes, 45 - 50 años de edad, el porcentaje de incremento de FMV luego de placebo fue de 13.6 +/- 3.6% y luego de terapia estrogénica de 22.2 +/- 3.5%, que es representativo. El efecto no se observa en mujeres entre 51 y 72 años de edad. Los autores enfatizan la importancia de considerar la edad de la mujer al instante de la terapia estrogénica. La edad de la mujer y el tiempo desde la menopausia pueden ser cruciales para el impacto de los estrógenos sobre el aparato cardiovascular. Concluyen los autores [198] que la administración de estrógenos en mujeres posmenopáusicas incrementan los niveles plasmáticos de de óxido nítrico, pero la vasodilatación dependiente de la acción endotelial determinada por FMV, se observa en mujeres posmenopáusicas jóvenes pero no en las de mayor edad.

Otro problema cardiovascular es la enfermedad tromboembólica venosa, en ella se incluye la trombosis de venosa profunda y a la embolia pulmonar, desordenes que tienen una incidencia de 2 por 1000 personas/año entre adultos [114]. El riesgo de trombosis venosa se incrementa con la edad, es mayor en varones comparado con mujeres, en raza negra comparada con la blanca, es elevada su presencia en estados de obesidad y no se relaciona con la presencia de riesgos de aterosclerosis [114]. Un aumento de dos o tres veces en el riesgo se ha relacionado con la administración de terapia estrogénica, terapia hormonal y los SERM's, en virtud que los estrógenos son inductores de la coagulación al elevar el tiempo de protrombina, aumentar la acción de la trombina sobre el fibrinógeno y sobre otros factores de la coagulación. También participan en el aumento de la coagulabilidad de la sangre ya que disminuyen la antitrombina III. En el ensayo clínico HERS [23], un estudio que utilizó terapia hormonal combinada continua, en mujeres en postmenopausia tardía se observó un RR: 2.89 (IC: 1.32 - 6.04) para trombosis venosa profunda y del 2.66 (IC: 1.41 - 5.04) para tromboembolismo pulmonar, con diferencias que son significativas. Posterior a dos años más de seguimiento, en una nueva valoración que ha sido designada como HERS-II [25] se observó para trombosis venosa profunda RR: 1.23 (IC: 0.53 - 2.85) y para tromboembolismo pulmonar RR: 1.40 (IC: 0.64 - 3.05), observándose una disminución en el riesgo, lo que ha permitido llegar a señalar que los riesgos de tromboembolismo venoso con la terapia hormonal, pueden disminuir con el tiempo de uso.

En la rama de estrógeno más progestina del WHI [18] se observa HR: 2.07 (IC: 1.49 - 2.87) para trombosis venosa, un HR: 1.95 (IC: 1.43

– 2.57) para trombosis venosa profunda y un HR: 2.13 (IC: 1.39 – 3.25) para tromboembolismo pulmonar, diferencias que son significativas, que evidencian que la terapia hormonal genera un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso [114]. Dentro del WHI, rama de estrógeno más progestina, existe un pequeño subgrupo de mujeres con historia personal de enfermedad tromboembólica venosa, y se calcula para futuros eventos al tomar terapia combinada continua un HR: 4.9 (IC: 0.58 – 41.06), mientras que entre mujeres que no tenían antecedente de enfermedad tromboembólica venosa es RR: 2.06 (IC: 1.54 – 2.75)

En la rama de sólo estrógenos del WHI [19] se observaron 28 eventos tromboembólicos por 10.000 mujeres/año en el grupo de estrógenos frente a 21 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, para un incremento de 7 eventos por 10.000 mujeres/año, ósea del 33% para un HR: 1.33 (IC: 0.99 – 1.79) que no es estadísticamente significativo. Si se desglosan por trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar el HR es: 1.47 (IC: 1.04 – 2.08) y HR: 1.34 (IC: 0.87 – 2.06) respectivamente. Igualmente los riesgos se incrementan a medida que se incrementa la edad. Los siguientes fueron los riesgos absolutos encontrados por cada 10.000 mujeres/años: rango 50 – 59 años un incremento de 2 eventos tromboembólicos venosos, para el rango de 60 – 69 años un incremento de 8 eventos y para el rango 70 – 79 años un incremento de 12 eventos, luego de un seguimiento por 6.8 años. El deterioro vascular en general y en especial endotelial, puede generar condicionamientos adversos para fenómenos vasculares tanto arteriales como venosos, que pueden incrementarse cuando se administran estrógenos.

Cushman Mary et al [114] con datos del WHI, rama de estrógenos más progestina, publica en octubre del 2004 los datos finales de estrógenos más progestina en trombosis venosa, y señalan que comparadas con mujeres de 50 a 59 años de edad y ajustadas según tratamiento e índice de masa corporal, las mujeres con 60 a 69 años de edad tuvieron un HR: 2.03 (IC: 1.43 – 2.88) y las mujeres de 70 a 79 años de edad tuvieron en HR: 3.72 (IC: 2.57 – 5.36) para trombosis venosa, quedando demostrado el incremento en el riesgo con la edad. Así mismo se observa un HR: 1.96 (IC: 1.33 – 2.88) para mujeres en sobrepeso y un HR: 3.09 (IC: 2.13 – 4.49) para mujeres en obesidad. Los riesgos son mayores entre mujeres obesas que reciben terapia hormonal, llegando estas mujeres a tener un incremento de seis veces el riesgo que tienen mujeres con índice de masa corporal normal que

toman placebo. En mujeres entre 50 – 59 años de edad y con peso normal, la incidencia de trombosis venosa fue 0.8 por 1000 mujeres/año en el grupo de terapia hormonal. Señalando todo lo anterior el bajo riesgo a que se está expuesto, si la terapia hormonal se prefiere en la transición menopáusica y si las mujeres tienen el peso y el índice de masa corporal dentro de los parámetros de normalidad. El mismo trabajo [114] señala que el Hazard Ration para trombosis venosa con la terapia estrógeno más progestina no se altera significativamente por el hábito de fumar, estar usando aspirina o estatínas o tener historia previa de enfermedad cardiovascular. Tampoco se modifica si se ha usado previamente terapia hormonal o anticonceptivos orales. La presencia de la mutación genética conocida como factor V de Leiden si se asocia con incremento en el riesgo de trombosis y embolismo venoso, siendo 2.6 veces mayor si la mujer es heterocigoto y 7.5 veces si es homocigoto. Todavía no está estandarizada una prueba clínica para uso corriente que permita demostrar en la población, la presencia del factor V de Leiden.

EMAS en el pronunciamiento del 2004 [12] sentencia que la terapia hormonal aumenta el riesgo de tromboembolismo, el cual puede ser mayor durante el primer año de uso. La administración de terapia transdérmica podría evitar o minimizar el incremento del riesgo.

Para la valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica y terapia hormonal, en los estudios antes señalados se utilizó la vía oral. A su vez la vía transdérmica es una alternativa ampliamente disponible y con gran aceptación en muchos lugares del mundo. Entre 1992 y el 2002 se reclutaron pacientes de siete hospitales universitarios de Francia, para adelantar el estudio “Estrogen and Thrombo Embolism risk” (ESTHER) [115], un estudio observacional de casos y controles para establecer diferencias entre terapia hormonal oral y terapia transdérmica en cuanto a riesgos de enfermedad tromboembólica venosa. 127 mujeres con diagnóstico de tromboembolia venosa fueron incluidas y comparadas con 318 mujeres controles. La edad promedio de la población estudiada fue 62.1 +/- 6.8 años, 23% con historia familiar de tromboembolismo venoso, 11.5% fumadoras, 14% hipertensas y 50% con venas varices. Tenían índice de masa corporal superior a 30 kg/metro cuadrado el 18% de los casos y el 13% de los controles. Eran diabéticas el 13% de los casos y el 6.8% de los controles. Con el uso actual de terapia hormonal oral se pudo observar para tromboembolismo pulmonar un RR: 3.8 (IC: 1.6 -9.0) y para el uso actual de terapia transdérmica un RR: 0.8 (IC: 0.4 -1.7), al compararlos

con nunca usuarias. Para embolismo venoso profundo el RR: 3.2 (IC: 1.1 - 9.5), para vía oral y RR: 0.9 (IC: 2.4 -2.4) para la colocación de parches. Puede deducirse de esas cifras que la terapia hormonal por vía oral incrementa el riesgo tanto de tromboembolismo pulmonar como embolismo venoso profundo, de una manera significativa en mujeres con edad promedio 62 años. Mientras que la vía transdérmica no ofrece elevaciones en el riesgo, siendo el impacto neutro en virtud de los intervalos de confianza no significativos que fueron observados. Las conclusiones que aporta el estudio ESTHER [115] son interesantes y un buen aporte a tener presente al momento de seleccionar la vía de la terapia hormonal en mujeres que tienen antecedentes personales o con riesgos muy elevados para enfermedad tromboembólica.

De tiempo atrás se ha señalado que las estatínicas pueden disminuir el riesgo de eventos trombo embólicos por el efecto anticoagulante, por la disminución paulatina de los niveles de fibrinógeno, y por la disminución de la viscosidad sanguínea, promoviendo una actividad fibrinolítica con disminución del factor activador del plasminógenos [116]. En el estudio de estatínicas y protección cardiovascular [106] se observa que también los eventos trombo embólicos disminuyen notoriamente con el uso de las estatínicas. HR: 0.44 (IC: 0.21 – 0.94). Si el uso es mayor de tres años es el HR: 0.40 (IC: 0.18 – 0.91). A pesar de las bajas tasas de eventos trombo embólicos entre usuarias de estatínicas y no usuarias de estatínicas, el Hazard Ratio para eventos trombo embólicos asociados a terapia hormonal permanecieron elevados en ambos grupos. Usuarias de estatínicas que tomaban terapia hormonal frente a placebo fue, HR: 8.64 (IC: 1.08 – 69.1). Entre no usuarias de estatínicas que tomaban terapia hormonal frente a placebo el HR: 2.48 (IC: 1.15 – 5.36). Los resultados son alentadores y se está promoviendo el uso de las estatínicas como herramientas terapéuticas importantes que pueden llegar a ofrecer protección cardiovascular.

Los resultados de ensayos clínicos como el HERS [23], HERS II [25], (WAVE) [101] y el WHI en ambas ramas [18,19], llevaron a modificar totalmente la recomendación de protección cardiovascular de la terapia estrogénica y la terapia hormonal. Hoy día se sentencia que no se deben usar la terapia hormonal para prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebro vascular. A la par debe siempre tenerse presente que después de la menopausia las enfermedades del corazón y las de los vasos sanguíneos se incrementan, por tanto dentro de las acciones de corte preventivo y de atención en salud que el Médico General y el

Ginecólogo deben realizar a la mujer en menopausia, ocupa sitio importante la prevención primaria cardiovascular, que busca evitar las posteriores complicaciones a nivel cerebral, cardíaco y vascular. Para ello se debe recomendar y a diario motivar la correcta aplicación de medidas importantes, donde el centro es la promoción de estilos de vida saludable, que fundamentalmente involucran: dieta adecuada, ejercicio rutinario, escaso consumo de alcohol, evitar el hábito de fumar, controlar periódicamente lípidos y glicemia en sangre, controlar el peso y promover medidas para prevención de la obesidad, tomar frecuente la tensión arterial y en algunas situaciones ordenar como complemento algunos medicamentos con efectos benéficos directos sobre corazón, vasos sanguíneos o sobre el metabolismo, pero hoy día no debe ser la terapia hormonal. Estas apreciaciones generales también deben estar en sintonía con la declaración en Febrero del 2004 de la Internacional Menopause Society [66] donde se enfatiza la importancia y la necesidad de separar a las mujeres en perimenopáusia de las que están en postmenopausia. Ellos sugieren aplicar a las ultimas, los resultados de los estudios HERS [23], HERS-II [25] y WHI [18] que señalan la presencia de incremento en el riesgo cardiovascular, con la administración de la terapia hormonal. También debe señalarse que en Marzo del 2004 se anunció la suspensión de la rama de sólo estrógenos del WHI [19], realizado en mujeres en postmenopausia tardía, al observarse que la administración de estrógenos equinos conjugados, durante siete años a la dosis de 0.625 mgs/día ejercía un efecto neutro sobre el aparato cardiovascular, no ejerciéndose protección global ni incremento en el riesgo, mientras si se observaba un ligero incremento en el riesgo cerebro vascular, similar en magnitud a lo reportado por el brazo de estrógenos más progestina del WHI [18]. Recuérdese que la rama de sólo estrógenos del WHI [19], realizada en histerectomizadas, es un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, realizado en 40 centros de los Estados Unidos, involucró 10.739 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años, con edad promedio 68,2 años y con 6.8 años promedio de seguimiento. La Tabla N° 15 presenta las características demográficas de la población. La Internacional Menopause Society [66] señala que para las mujeres en perimenopáusia, que ya padecen enfermedad cardíaca o cerebro vascular, no hay evidencias que señalen que la terapia hormonal, de sólo estrógenos o combinada de estrógenos más progestina, sea benéfica. Pero, cuando es iniciada la terapia hormonal en mujeres sanas en perimenopáusia se pudiese esperar protección contra enfermedades cardíacas según se desprende de estudios preclínicos e investigaciones observacionales, siendo las más importantes ya presentadas en este capítulo. Ningún

ensayo clínico ha explorado suficientemente el tema de la protección cardiaca y cerebro vascular específicamente en edades de transición menopáusica.

La vigilancia y la prevención de las enfermedades cardiovasculares - incluyendo trombo embolia venosa -, el cáncer de mamas, genital y de otros sistemas y la osteoporosis, no deben estar circunscritas al uso o no uso de la terapia hormonal. La administración de estrógenos solos o combinados con progestina no es la única estrategia para aplicar en la menopausia, siendo importantes la nutrición, el ejercicio y todos los aspectos relacionados con los hábitos y los estilos de vida. El climaterio es una etapa que se puede hacer rica en vivencias y experiencias, si la mujer adquiere el suficiente conocimiento y el dominio de los cambios que experimenta, y si conoce todas las ventajas que ofrece la terapia hormonal adecuadamente suministrada. Hacer que nuestras mujeres hagan suyas dichas apreciaciones, debe ser labor prioritaria dentro de la consulta diaria.

SEXTA REFLEXION

La Terapia Hormonal: La relación con el cáncer de seno

*“Algo con alas de pájaro,
algo de angustia y de olvido”*

Pablo Neruda



Una de las grandes barreras para el uso de la terapia hormonal es el temor de los Médicos y de las mujeres, al cáncer de seno. Estudios experimentales han puntualizado los siguientes conceptos: (1°) Los estrógenos endógenos juegan un importante papel en la patogénesis del cáncer de seno. (2°) Existe predominio de la incidencia en mujeres que tienen elevada exposición de receptores estrogénicos tipo alfa. (3°) Existen datos que establecen la presencia de riesgos genéticos específicos para el desarrollo del cáncer de seno. (4°) Se ha señalado la existencia de relación dosis – respuesta en la proliferación de las células mamarias. (5°) La mayor tendencia genética al cáncer de seno se ha relacionado con lo heterogéneo de los receptores lo cual se establece por la concentración y la distribución de los receptores alfa y beta.

Speroff [117] asevera que tomando en consideración que para una lesión maligna de seno el tiempo que transcurre desde el inicio hasta ser detectada clínicamente puede ser alrededor de diez años, es muy posible que el estrógeno y la progestina presentes en la terapia hormonal actúen fundamentalmente como promotores del crecimiento tumoral y no como iniciadores de la lesión. A partir de dicha concepción es de gran importancia la correcta y completa valoración semiológica para detectar factores de riesgo de cáncer de seno tanto personales como familiares así como colocar en evidencia la presencia de lesiones ocultas. Debe realizarse una historia clínica completa y detallada precisando la existencia de antecedentes familiares únicos o repetidos de cáncer de seno, tener presente la exposición prolongada a estrógenos endógenos como sucede en la menarquia temprana y en la

menopausia tardía. Debe tenerse presente que algunos hábitos pueden favorecer el riesgo de cáncer de seno, siendo importante señalar de forma prioritaria a la obesidad. El ultrasonido y la mamografía son tecnologías diagnósticas a aplicar antes de inicio de la terapia hormonal, debiéndose hacer vigilancia clínica y aconsejarla más detalla cuando se observa la presencia de densidad mamaria elevada. Es importante enfatizar que la dosis, el tipo de estrógeno y de progestina pueden influir de forma diferente en el tejido mamario, siendo menor el impacto si las hormonas son administradas a bajas dosis.

De mucho tiempo se ha considerado que el riesgo relativo de cáncer de seno asociado al uso de la terapia estrogénica es dependiente del tiempo de uso y se incrementa entre el 30 – 40 % después de 10-15 años de uso. En 1999 el grupo colaborativo para el estudio de los factores hormonales y el cáncer de seno publicó un reanálisis [118] que incluyó 51 estudios para un total de 52.705 casos con cáncer de seno y 101.811 controles. Encontraron que el riesgo relativo de uso de terapia hormonal por menos de un año es 0.99 y por 1 – 4 años 1.08, sin ser significativos. Si el uso es por 5 – 9 años el RR: 1.31 (IC: 1.21 – 1.49), que sí es significativo. De 10 – 14 años el RR: 1.24 y si es superior a 15 años el RR: 1.56, en ambos casos significativo. Los autores señalan que podían esperar 45 casos de cáncer de seno por cada 10.000 mujeres en edades entre 50 y 70 años de edad que no recibían terapia hormonal en un lapso de veinte años. A su vez entre mujeres de iguales edades que recibían estrógenos podían esperarse 47 casos de seno por cada 10.000 mujeres si utilizaban la medicación por cinco años, pasando a 51 casos de cáncer de seno por cada 10.000 mujeres si la duración del uso de los estrógenos se alargaba a diez años. Ello nos muestra de una forma muy sencilla el verdadero impacto y la magnitud de incremento. Ratifica la relación con respecto al tiempo de uso de la terapia estrogénica. El estudio [118] también puntualiza que aquellas mujeres que no tomaban estrógenos y presentaban cáncer de seno, tenían un mayor riesgo de morir por el tumor, que aquellas que presentaron cáncer de seno recibiendo estrógenos. Se señala además que los antecedentes familiares no tuvieron ningún efecto, no existió incremento en el riesgo entre las que fueron usuarias en el pasado y el riesgo disminuyó después de suspender el uso de la terapia, para desaparecer luego de cinco años de suspensión. Otro estudio es el IOWA Women's Health Study (119) donde se señala que el uso de la terapia hormonal se relaciona con un riesgo de cáncer de seno más favorable, con tumores generalmente más diferenciados y con una menor tasa de proliferación.

El estudio HERS-II en su publicación sobre resultados no cardiovasculares [24] puntualiza los siguientes datos: en el HERS se presentaron 34 eventos de cáncer de seno en 1380 mujeres que recibían terapia hormonal frente a 25 eventos de cáncer de seno en 1383 mujeres que recibían placebo, o sea 62 eventos en 10000 mujeres/año frente a 45 eventos por 10.000 mujeres/año, para 17 eventos más en el grupo medicado por cada 10.000 mujeres/año, lo que se puede también presentar como un RR: 1.38 (IC: 0.82-2.31), no siendo la diferencia significativa por pasar de la unidad el intervalo de confianza. En el HERS-II se encontraron 15 eventos de cáncer de seno en 1156 mujeres que recibían terapia hormonal frente a 14 eventos entre las 1165 que recibían placebo, o sea 53 eventos en 10.000 mujeres/año frente a 49 eventos por 10.000 mujeres/año, para 4 eventos más en el grupo hormonal por cada 10.000 mujeres/año. Se observa un RR: 1.08 (IC: 0.52-2.24). Los datos globales luego de sumar los resultados del HERS y del HERS-II, para un seguimiento de 6.8 señalan 59 eventos por 10000 mujeres/año en el grupo hormonal frente a 47 por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, para un incremento de 12 eventos en el grupo de tratamiento por 10.000 mujeres/año o sea un RR: 1.25 (IC: 0.84–1.94). Como resultado final podemos precisar que administrar a mujeres con 67 +/-7 años de edad, por 6.8 años consecutivos, 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona en esquemas continuos, si bien existe un incremento en el riesgo de cáncer de seno, no existe diferencia con significado estadístico, cuando las hormonas se comparan con placebo [24].

Los resultados obtenidos en la rama de estrógenos más progestagenos del WHI [18] fueron: 166 casos de cáncer invasor de seno 8505 mujeres que recibían la terapia (0.38%) frente a 124 casos de cáncer de seno en invasor en 8102 del grupo control (0.15%), o sea 42 casos de más en el grupo medicado para un RR:1.26 (IC: 1.0-1.59), o sea un 26% de aumento del riesgo relativo del cáncer de seno invasor, que termina no siendo totalmente significativo, ya que el intervalo de confianza cruza la unidad. El exceso de cáncer de seno invasor de forma estadística significativa comenzó a manifestarse al quinto año del estudio. Año a año los datos para cáncer de seno invasivo son los siguientes: Primer año HR: 0.60 (IC: 0.29 – 1.23), segundo año HR: 0.77 (IC: 0.46 – 1.30), tercer año HR: 1.26 (IC: 0.73 – 2.20), cuarto año HR: 1.54 (IC: 0.95 – 2.49), quinto año HR: 1.99 (IC: 1.18 – 3.35) y seis y más años HR: 1.35 (0.85 – 2.16). Speroff [21] señala que la disminución en el riesgo relativo en el sexto año es un hallazgo consistente para señalar que la

acción del estrógeno es sobre tumores de seno preexistentes. No se observó diferencia entre el grupo de terapia hormonal y el placebo en cuanto a cáncer in situ. El 16% de las pacientes del grupo de terapia hormonal y el 15% de las mujeres del grupo control tenían antecedente familiar de cáncer de seno, y esa es una de las grandes críticas al trabajo. Por otro lado y para comparar, en el 2004 se publica The Norwegian Women and cáncer (NOWAC) [13] un estudio de incidencia de cáncer y terapia hormonal en mujeres Noruegas, realizándose valoración de 31.451 mujeres posmenopáusicas con edades entre 45 y 64 años de edad. En mujeres usuarias de terapia hormonal se observó RR: 2.5 (IC: 1.9 – 3.2) y usuarias pasadas RR: 1.0 (IC: 0.6 – 1.6). El riesgo persiste significativo en todas las siguientes consideraciones: Menos de cinco años RR: 2.3 (IC: 1.7 – 3.2), más de cinco años RR: 2.8 (IC: 2.0 – 4.0), régimen secuencial menos de cinco años RR: 1.7 (IC: 1.0 – 2.8), régimen secuencial más de cinco años RR: 2.2 (IC: 1.3 – 3.8), régimen continuo menos de cinco años HR: 2.6 (IC: 1.9 – 3.7) y continuo por más de cinco años HR: 3.2 (IC: 2.2 – 4.6), observándose un incremento en el riesgo con el tiempo de uso y un incremento en el riesgo con el régimen continuo frente a régimen secuencial. Ya se había señalado en un estudio de Suecia [120] que los regimenes continuos ofrecían mayor incremento en el riesgo y anotaban además que el estrógeno combinado con progestina derivada de la testosterona, como la noretisterona ofrecían un RR: 1.08 (IC: 1.03 – 1.13) mientras que el estrógeno combinado con progestina derivada de la progesterona el RR: 0.95 (IC: 0.80 – 1.14). Ellos puede ser un argumento muy válido a la hora de sustentar que la terapia hormonal no es única. Se hacen necesarios los estudios que faciliten observar las diferencias entre los distintos componentes, dosis y regimenes.

En la rama de sólo estrógenos del WHI [19] publicado en el año 2004 se señala que se observaron 94 casos de cáncer invasor de seno en 5310 de las mujeres que recibían terapia hormonal frente a 124 eventos en 5429 mujeres del grupo control, o sea 30 casos menos en el grupo medicado. Se deduce un riesgo relativo de 0.77 (IC: 0.59-1.01) o sea un 77% menos en el riesgo relativo de cáncer de seno invasor que termina no siendo significativo totalmente ya que hay cruce de la unidad por el intervalo de confianza. Se pueden también presentar los datos como riesgo absoluto, o sea 26 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo de terapia estrogénica frente a 33 eventos por 10.000 mujeres/año en el grupo placebo, para 7 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año. Diferencia estrecha entre grupo medicado y placebo, pero permite anunciar que no existe incremento en el riesgo de cáncer de seno con

la sola administración de estrógenos equinos conjugados. Mirando los datos luego de una distribución por grupos etáreos se observa que en el rango 50-59 años de edad, el RR: 0.72 (IC: 0.43-1.21), en el rango 60-69 el RR: 0.72 (IC: 0.49-1.07) y en el rango 70-79 años el RR: 0.94 (IC: 0.56-1.60), cruzándose la unidad en todos los grupos. A diferencia en Norwegian Women and cáncer (NOWAC) [13] si se observó incremento en el riesgo de cáncer de seno con los sólo estrógenos RR: 1.8 (IC: 1.1 – 2.9), si el uso fue inferior a cinco años RR: 2.5 (IC: 1.4 – 4.5) y si fue superior a cinco años se pierde la significancia con RR: 1.0 (IC: 0.4 – 2.5).

En Agosto del 2003, Lancet publica el Million Women's Study [121], un estudio Observacional que reclutó 1.084.110 mujeres entre 50 y 64 años de edad para obtener información sobre cáncer de seno y terapia hormonal. Las mujeres fueron clasificadas según uso de terapia hormonal, así: nunca usuarias, usuarias actuales, edad en que se inició el uso, edad en que se dejó de usar, tiempo total de uso y tiempo transcurrido desde que se dejó de utilizar. La terapia hormonal se clasificó en estrógenos sólo, estrógenos más progestinas, estrógenos locales, progestagenos sólo, desconocido y tibolona. Se precisó la vía por la cual se administró el estrógeno, fuese oral o transdérmica. Los diferentes progestagenos fueron valorados por separado. Se identificó si el régimen utilizado era secuencial o era continuo. En las mujeres se tuvo en cuenta si estaban en premenopausia, transición menopáusica o en postmenopausia. 9364 de las participantes presentaron cáncer de seno y 637 fallecieron a consecuencia de la entidad. Los riesgos relativos de cáncer de seno invasivo variaron según el estado de la menopausia. Entre mujeres nunca usuarias de Terapia hormonal el riesgo relativo de aquellas en perimenopáusia frente a mujeres en premenopausia fue de 0.75 (IC: 0.68-0.82) y para mujeres en postmenopausia frente a premenopausia el RR fue 0.63 (IC: 0.58-0.68). Los datos discriminados que arroja el Million Women Study están en la Tabla N° 28. Al comparar la presencia de cáncer de seno en nunca usuaria de terapia hormonal, 2894 eventos en 392757 mujeres frente a usuarias actuales de terapia hormonal entre las cuales se presentaron 3202 eventos por 285987, se observa un riesgo relativo de 1.66 (IC: 1.60 – 1.72), lo que significa decir que la terapia hormonal se relaciona con incremento significativo en el riesgo de cáncer de seno. Es importante y de validez para la práctica diaria mirar los siguientes datos. Si se suspendió la terapia hormonal hace menos de cinco años, el RR: 1.04 (IC: 0.95 – 1.12), si el tiempo de suspensión es entre cinco y nueve años el RR: 1.01 (IC: 0.8 – 1.16) y si el tiempo desde la suspensión es diez o más años, se reduce

el riesgo relativo a 0.90 (IC: 0.72 – 1.12), indicando que a medida que se incrementa el tiempo luego de suspender la terapia hormonal, el riesgo relativo disminuye y se iguala con el obtenido cuando nunca se ha utilizado terapia hormonal.

En el estudio del millón de mujeres [121] entre usuarias actuales de sólo estrógenos se presentaron 991 eventos de cáncer de seno invasivo por 115383 mujeres para un RR: 1.30 (1.22 – 1.38), lo cual es significativo e indica un incremento en el riesgo de cáncer de seno para usuarias de sólo estrógenos, lo cual está en contraposición con los resultados obtenidos por el WHI, rama de sólo estrógenos donde no se observó incremento en el riesgo de cáncer de seno con terapia estrogénica. Con la administración de estrógeno más progestina se presentaron 1934 eventos de cáncer de seno en una población de 142870 mujeres para un riesgo relativo de 2.0 (IC: 1.91 - 2.09), siendo estadísticamente significativo y más elevado que el resultado obtenido en el WHI, rama de estrógeno más progestina. Entre usuarias pasadas de la terapia hormonal, el riesgo relativo se incrementó desde las que la usaron por menos de un año, hasta las que la utilizaron por más de diez años, pero la diferencia entre las diversas mediciones anuales no es significativa. En usuarias actuales de estrógenos sólo, el riesgo se incrementa con los años de uso, igual sucede con el uso actual de estrógeno más progestina. No existen diferencias en los riesgos relativos obtenidos con la administración oral, transdérmica o con implantes. Tampoco existen diferencias significativas entre diferentes estrógenos y diferentes progestinas. El riesgo relativo de cáncer de seno invasor al aplicar un régimen secuencial fue de 1.77 (IC: 1.59-1.97) y para formas continuas de administración el RR: 1.57 (IC: 1.37 – 1.79). Si la terapia hormonal se utiliza por menos de cinco años se encuentra RR: 2.12 (IC: 1.95–2.30) y llega a ser un RR: 2.40 (IC: 2.15 – 2.67) si es utilizada por cinco o más años [121]. Se puede deducir de las cifras presentadas, que la incidencia acumulada de cáncer de seno por usar sólo estrógenos es de 1.5 eventos por 1.000 mujeres/año, llegando a ser de 5 eventos por 1.000 mujeres/año si la terapia se administra por diez años. Con el uso de estrógenos más progestina, durante cinco años se presentan 6 cánceres de seno por cada 1.000 usuarias/año, lo cual se incrementa a 19 eventos por 1.000 mujeres/año si se utiliza la terapia combinada por diez años.

El “million women study” [121] señala un riesgo relativo de muerte por cáncer de seno en usuarias de terapia hormonal de 1.22 (IC: 1.05-1.41) mientras que en usuarias pasadas es el RR 1.05 (IC: 0.85-1.29), riesgo

que también desciende al dejarse de utilizar. Finalizan los autores del estudio señalando que la terapia hormonal está asociada con un incremento en el riesgo de cáncer de seno y con aumento en el riesgo de muerte con cáncer de seno, siendo sustancialmente mayor con las combinaciones de estrógenos más progestinas. Los resultados del estudio han sido muy comentados y controvertidos, considerándose tener como desventaja el ser una cohorte Observacional, pero teniendo como punto a favor lo amplio del tamaño poblacional.

Existen tres datos importantes que señala el estudio del millón de mujeres [121]: Primero, después de suspender la terapia hormonal, desaparece el incremento del riesgo de cáncer de seno. Segundo, la vía vaginal es segura y no se asocia con un incremento en el riesgo de cáncer de seno. Tercero, el uso previo de anticonceptivos orales no se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer de seno.

Beral V, Bank E, et al [122] publican en el 2002 una evaluación de 4 ensayos clínicos, incluido el WHI para involucrar 20.000 mujeres que fueron seguidas por 4.9 años, encontrándose un exceso de 3.2 cánceres de seno por 1.000 mujeres en el rango 50 – 59 años de edad y 4.0 por 1.000 mujeres del rango etéreo 60 – 69. En general el HR: 1.29 (IC: 1.21 – 1.40) y el riesgo se incrementa con el tiempo de uso. Es de notar que en los tres estudios involucrados que utilizaban terapia estrógeno más progestina señalaron incremento en el riesgo de cáncer de seno, mientras que el estudio que utilizaba sólo estrógenos, el Women's oEstrogen for Stroke Trial (WEST) no señaló dicho incremento [122]. Además del Women's Health Initiative [18,19] y otros estudios [123] han señalado que existen diferencias entre el riesgo de cáncer de seno con la terapia estrogénica y la terapia con estrógenos más progestinas. En el estudio de Schairier et al [124] que involucró 46.355 mujeres de las cuales 2082 desarrollaron cáncer de seno, existe un incremento del riesgo relativo de 0.01 por año con el uso de terapia estrogénica y del 0.08 por año con el uso de terapia hormonal, o sea RR: 1.20 y del 1.40, respectivamente. En el estudio de Coldits et al [125] con 2083 de las mujeres del Nurses' Health Study el exceso de riesgo anual para cáncer de seno es de 3.3% entre mujeres que tomaron terapia estrogénica y del 9% las que tomaron terapia hormonal, para un RR: 1.10 y 1.58 respectivamente. En el estudio de Ross et al [126], una valoración de casos y controles se observa para terapia con estrógenos RR: 0.93 y para terapia estrógeno más progestinas RR: 1.79, y en el de Magnusson et al [127] se señala que es significativamente menor la incidencia de cáncer de seno con la terapia secuencial que con la continua. En la

valoración de Newcomb et al [128] para terapia estrogénica RR: 0.81 y para terapia combinada RR: 1.06.

Existe una investigación que ha pasado desapercibida que es el “Women’s Health Initiative Cohorte Study”, que es muy diferente al “Women’s Health Initiative Randomized Trial” o WHI. Este otro estudio fue publicado en JAMA en septiembre del 2003 [42], y es un estudio de cohorte, cuyo objetivo central era determinar la asociación entre actividad física recreativa y el riesgo de cáncer de seno en mujeres en postmenopausia. Tiene otra publicación donde se valoran aspectos cardiovasculares [43]. Es un estudio observacional, multicéntrico, conformado por una cohorte prospectiva de 74.179 mujeres, multiétnicas reclutadas de 40 clínicas de los Estados Unidos, con edades entre 50 y 79 años. El ingreso al estudio fue entre 1993 y 1998, evaluada la población durante 4.7 años promedio, para un calculo de 347.519 mujeres/año. Se identificaron 1780 eventos nuevos de cáncer de seno, el 85% invasivos, el 75% en estadio I, el 3.6% en estadio II y el 85% tenían receptor estrogénico positivo. Las mujeres que realizaron actividad física extenuante al menos tres veces por semana a la edad de 35 años, tuvieron una reducción del 14% en el riesgo de cáncer de seno. RR: 0.86 (IC: 0.78 – 0.95) comparadas con mujeres que no realizaban ejercicios, resultado similar pero algo atenuado se observó cuando la rutina de ejercicios extenuantes se realizaba a los 18 años, RR: 0.94 (IC: 0.85-1.01) o a los 50 años, RR: 0.92 (IC: 0.83 – 1.01) frente a mujeres que no realizaban ejercicios. Teniendo en cuenta la duración y frecuencia de la actividad física, se realizó un score que puntualiza más alto entre mayor sea el ejercicio. El incremento en la puntuación de la actividad física fue asociado con una reducción en el riesgo de cáncer de seno. Las mujeres que realizaban de 1.25 a 2.5 horas por semana de caminado rápido tenían 18% de disminución en el riesgo de cáncer de seno. RR: 0.82 (IC: 0.68 – 0.97) comparadas con mujeres inactivas. Una reducción notoria en el riesgo se observó en mujeres que se dedicaban 10 o más horas semanales a caminar rápido. El efecto es más notorio en mujeres que tenían un índice de masa corporal por debajo de 24.1 kg/metro cuadrado. Este efecto de protección se tiende a perder a medida que se incrementa el índice de masa corporal. Al respecto Dorgan et al del Fox Chase Cáncer Center de los Estados Unidos en una publicación del 2003 [129] señalan que el aumento de los niveles de Estradiol en sangre acompañados de obesidad, incrementan el riesgo de cáncer de seno en las mujeres en postmenopausia. La mayoría de los factores de riesgo para cáncer de seno no son controlables como los genéticos y la historia familiar, otros

no son modificables como la edad de la menarquia o la edad de la menopausia. La obesidad es un factor de riesgo de cáncer de seno que sí se puede controlar.

En el estudio ya citado [42], donde se concluye que los datos sugieren que el incremento en la actividad física recreativa se asocia con disminución en el riesgo de cáncer de seno en mujeres en postmenopausia, señala derroteros para transmitirlos a las pacientes. Es una razón más para desaconsejar el sedentarismo e incentivar la realización de ejercicio físico como un hábito a lo largo de los años de la vida. El sedentarismo puede ser señalado como un factor de riesgo modificable relacionado con el incremento en el riesgo de cáncer de seno en las mujeres en postmenopausia. Chelbowsky et al [130] utilizando datos del WHI rama de estrógeno/progestina, señala que la actividad física reduce el riesgo de cáncer de seno, entre mujeres que utilizan terapia hormonal combinada, un grupo que suele considerarse tiene incrementado el riesgo de cáncer de seno. Polednak en la revista *Cáncer Detection and Prevention*, 2003; 27: 415-421, también señala que existe buena relación entre obesidad y cáncer. Aseveran que el cáncer de seno y el cáncer de endometrio representan casi tres cuartas partes de los nuevos casos de cáncer relacionados con obesidad. Las mujeres obesas son tres veces más propensas que las no obesas a desarrollar cáncer de endometrio.

Se ha venido observando que la administración de terapia hormonal se asocia a un incremento en la densidad del seno en el estudio por mamografía, lo cual es reversible después de descontinuada la terapia [123]. Dicho incremento en la densidad del seno puede asociarse a dificultad para detectar tumores pequeños, disminuyéndose tanto sensibilidad como especificidad del estudio [131]. La administración de estrógenos suele incrementar en un 70% la densidad mamaria en el primer año de tratamiento, sucede en el 25% de las mujeres que toman estrógenos más progestinas y luego de dos semanas de suspendida la terapia se produce una rápida regresión, por lo tanto Leon Speroff recomienda [21] discontinuar la terapia hormonal por dos semanas antes de realizar la mamografía en mujeres mayores de 65 años de edad o en las que tienen mamas muy densas. Sentencia además [21] que si en las mujeres jóvenes existe sospecha de lesión o es muy difícil la adecuada lectura del estudio, se suspenda la terapia dos semanas antes de una nueva evaluación mamográfica.

Además la densidad mamaria se ha correlacionado con cuatro o seis

veces el incremento en el riesgo de cáncer de seno, existiendo diversas razones para sospechar que el incremento en la densidad mamaria reportada con el uso de la terapia hormonal, puede no ser idéntica a la alta densidad mamaria que se asocia con el incremento en el riesgo de cáncer de seno [131]. Chlebowski et al [130], utilizando la base de datos del WHI, rama de estrógeno más progestina, señalan los cambios observados en las mamografías. Es así como al año de seguimiento la cantidad de mamografías anormales fue más elevado en el grupo de terapia hormonal que en el de placebo, 716 (9.4%) de 7656 frente a 398 (5.4%) de 7310, proporción que se mantiene igual en todos los años de seguimiento. La frecuencia de anomalías fue mayor en el subgrupo de 50-59 años de edad. El 31.5% de las mujeres que recibían terapia hormonal combinada tuvieron al menos una mamografía anormal frente al 21.2% del grupo placebo. $P < 0.001$ [T-10]. Por tanto la terapia hormonal se relaciona con un incremento en las mamografías anormales, lo cual requiere evaluación médica. Es importante enfatizar que no todas las mamografías anormales son indicadoras de cáncer de seno [20].

Un interesante estudio es el realizado por De Lignières et al [132] y publicado en el 2002, donde se realiza valoración de la terapia hormonal combinada y el riesgo de cáncer de seno en un grupo de 3175 mujeres francesas, que fueron seguidas por 8.9 años, 28.367 mujer/años. No incluyeron mujeres con antecedente personal de cáncer de seno o de cualquier otro sitio, habían acudido a consulta al departamento de endocrinología y medicina reproductiva del Hospital Necker de Paris. 50 años fue la edad promedio de inclusión y la razón fundamental de uso de terapia hormonal fue la presencia de síntomas climatéricos. 1436 no recibieron terapia hormonal y 1739 recibieron diferentes combinaciones de terapia hormonal. 105 mujeres presentaron cáncer de seno, estando 43 entre las no usuarias y 62 entre las usuarias de terapia hormonal, para un RR: 1.10 (IC: 0.75 – 1.66), lo cual no es estadísticamente significativo, por lo cual no existe incremento en el riesgo de cáncer de seno relacionado con el uso de la terapia hormonal. Se observa de forma similar un exceso de riesgo del 60% en ambos grupos con respecto a la población general francesa. En el grupo de usuarias se esperaban 37.1 eventos y se observaron 62. Entre las no usuarias se esperaban 28.5 y se observaron 43, ello lo explican los autores por la condición urbana, el nivel socio - económico y por la aceptación a mamografías regulares. Un aporte importante es que el 83% de las mujeres utilizaron gel de estradiol y el resto: parches de estradiol, estrógenos equinos conjugados y

estradiol oral. La progesterona micronizada oral fue utilizada por el 50% de las mujeres y el 10% utilizaron didrogestrona. Menos del 3% utilizaron medroxiprogesterona. Las restantes utilizaron linestrenol, promegestona, clormadinona y nomegestrol. Es muy posible diferentes combinaciones de estrógenos y progestinas, así como diferentes rutas de administración, puedan influir de manera diferente en el riesgo relativo de cáncer de seno. Se ha señalado que los niveles séricos, así como los niveles tisulares en mama de estrona y sulfato de estrona, y la relación estrona/estradiol son mayores luego de la administración de estrógenos orales que al aplicar estrógenos transdérmicos. Sentencian los autores [132] que los niveles elevados de estrona se relacionan con una mayor excreción diaria de 16-hidroxi-estrona, un metabolito considerado oncogénico. Y dicha excreción urinaria es más elevada luego de administrar estradiol oral que estradiol transdérmico. En el grupo de mujeres que no tenían historia familiar de cáncer de seno el RR: 0.72 (IC: 0.38 – 1.4), mientras que aquellas que tenían historia familiar el RR: 2.6 (IC: 0.54 – 1.3). Cuando la terapia hormonal se utilizó entre uno y cuatro años: RR: 0.86 (IC: 0.49 – 1.49), el uso entre cinco y nueve años RR: 1.03 (IC: 0.61 – 1.75) y el uso por más de diez años el RR: 1.15 (IC: 0.64 – 2.05), por tanto a diferencia del WHI no se encontró incremento en el riesgo de cáncer de seno ni en el mediano ni a largo plazo. Recomiendan que la terapia hormonal debe realizarse preferiblemente por vía transdérmica y utilizando progestinas más similares a la progesterona natural o incluso ésta misma, no existiendo evidencias para recomendar su interrupción temprana, siendo benéfica en cuanto a calidad de vida y prevención de la pérdida de la densidad mineral ósea.

Hay otro tópico relacionado con la terapia hormonal, que siempre ha sido motivo de discusión, es el uso de terapia hormonal en mujeres con antecedente personal de cáncer de seno. En un reciente metanálisis de casos y controles [133] que involucró 3000 mujeres se encontró RR: 0.72 (IC: 0.47 – 1.10) para recurrencia de cáncer de seno en supervivientes que utilizaron terapia estrogénica comparadas con no usuarias. A la vez a inicios del año 2004 [134] se anunció en JAMA la suspensión prematura del estudio “Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer” (HABITS), un estudio escandinavo, aleatorizado, abierto, comparativo, con un grupo que recibía terapia hormonal y otro no, siendo el foco central observar la aparición de recidivas de cáncer de seno en mujeres suecas. Todas las pacientes de ambos grupos tenían presencia de síntomas climatéricos y el antecedente personal de cáncer de seno. Es importante enfatizar que en la aleatorización fueron

incluidas 434 mujeres, realizándose seguimiento en 345 mujeres hasta el momento de la suspensión, teniéndose por tanto una pérdida del 21%. Tabla N° 17.

En el grupo de terapia hormonal del HABITS [134] fueron incluídas 219 mujeres, para que completaran seguimiento 174 mujeres que tenían un promedio de 55.5 años de edad, con rango de 42 - 75 años, recibiendo el 21% estrógenos solos, 46% estrógeno más progestina de forma continua, 26% estrógeno más progestina de forma secuencial y 6% diferentes terapias incluída la tibolona. En el grupo sin terapia hormonal quedaron 215 mujeres, de las cuales completaron el seguimiento 171 mujeres que tenían una edad promedio de 55.0 años de edad, con rango entre 40 – 70 años. Todas las mujeres participantes de ambos grupos debían haber completado el protocolo de manejo del cáncer, no tener recurrencia al ingresar al trabajo, no padecer otras enfermedades, tener síntomas climatéricos y no padecer enfermedad cardiovascular. El estudio no fue ciego, conociendo los médicos tratantes, las pacientes y los investigadores que realizaban el análisis, a que grupo estaban aleatorizadas las pacientes.

En diciembre del 2003 el estudio fue suspendido prematuramente después de dos años de seguimiento, ya que 26 mujeres del grupo de terapia hormonal y 7 del grupo control habían presentado recidiva del cáncer de seno. Otra razón de suspensión fue el pobre reclutamiento de pacientes. El estudio HABITS [134] señala que para un nuevo episodio de cáncer de mama al comparar la administración de terapia hormonal enfrentado a no utilizarla, después de 2 años es: RR: 3.5 (IC:1.5-8.1) lo cual es muy altamente significativo, lo que nos permite considerar, así como lo consideraron los autores de la investigación, que las mujeres que teniendo previamente cáncer de seno y reciben terapia hormonal, se exponen a un elevado e inaceptable riesgo de recidiva de cáncer de seno. Estos resultados difieren de otro estudio escandinavo, Stockholm Trial donde no se encontró incremento en el riesgo de recidiva del cáncer de seno con la terapia hormonal. Al respecto Bundred [20] señala que mientras en el HABITS más del 72% usaron estrógenos más progestina, siendo el 46% en esquema continuo y 26% secuencial, el estudio Estocolmo fue realizado con mínima exposición a progestina y ello puede ser explicación a las diferencias. A su vez Chlebowski [197] en un comentario del BMJ, señala que las razones para las diferencias no son claras por el momento, y sentencia que alternativas seguras y efectivas para los síntomas relacionados con la menopausia, en mujeres que han tenido cáncer de seno, es necesario que sean

desarrolladas. Es menester señalar que en diferentes instancias se han esbozado críticas a la aleatorización, al control, al diseño y a la conducción del estudio, siendo las señaladas principalmente la diversidad de terapias administradas, a no ser un estudio ciego y al uso de hormona previamente por mujeres del grupo control. En la tabla No. 29 se presentan los riesgos relativos para condiciones específicas aportadas por el estudio HABITS [134].

El tamoxifeno es un SERM's que ha mostrado beneficios en el manejo del cáncer de seno, pero incrementa los riesgos de cáncer endometrial, por lo cual en pocos casos se ha utilizado en combinación con terapia hormonal para contrarrestar el efecto endometrial [123]. En el estudio Italian Tamoxifen Prevention Trial [135] que involucró 5048 mujeres con seguimiento a 8 años el 18% recibieron terapia estrogénica. Entre estas mujeres la incidencia de cáncer de seno fue significativamente menor en las que recibieron estrógenos más Tamoxifen que las que recibieron placebo [123].

Los resultados del estudio HABITS [134] están enfrentados a los obtenidos en otras evaluaciones [133]. Persiste la controversia sobre el beneficio que puede ofrecer la terapia hormonal en mujeres con el antecedente personal de cáncer de seno. No obstante a la fecha, podemos proponer que hasta la existencia de mayor claridad, en la práctica clínica diaria se debe evitar el uso de terapia hormonal en las mujeres que han presentado cáncer de seno, debido al efecto de los estrógenos sobre la densidad mamográfica y el riesgo de recurrencia del cáncer o del inicio de enfermedad en el seno contra lateral [123]. Si la sintomatología clínica, por ejemplo oleadas de calor, es muy intensa, otras medidas pueden utilizarse, existiendo algunos estudios observacionales preliminares que señalan el potencial beneficio de la venlafaxine 37.5 mgs/día para un 40% de reducción de las oleas, venlafaxine a 75 – 150 mgs/día para reducción del 60%, frente al 27% del placebo. Otros estudios han señalado: tibolona 2.5 mgs/día reduce las oleadas de calor entre el 55% frente a 20% placebo, clonidina 0.1 mgs/día reduce 37% frente al 20% placebo, la vitamina E a 800 Mgs/día reduce el 25% frente al 22% placebo y fitoestrógenos reducen 45% frente al 27% placebo (123).

El cáncer de seno es una patología en incremento a nivel mundial, entidad que se debe prevenir y la principal herramienta es el auto examen del seno, realizado rutinariamente, estando la mujer de pie frente al espejo o recostada en decúbito dorsal. Hay la obligación de

enseñar y motivar a todas las mujeres a que se realicen mensualmente el auto examen de la mama. Con esta medida serán capaces de conocer al detalle las características morfológicas de sus glándulas mamarias, y ante el menor cambio deben consultar para realizarles examen clínico, ecografía mamaria y mamografía, según el caso. Todo ello así estructurado, permite un diagnóstico muy temprano y coloca en evidencia lesiones de muy pequeño tamaño. Se debe fomentar la valoración clínica semestral. Después de los cuarenta años de edad, la mamografía acompañada de la ecografía mamaria, deben realizarse anual o bianual, según los hallazgos y los factores de riesgo relacionados.

SEPTIMA REFLEXIÓN

Los estrógenos y el estudio HOPE: En la apertura a las bajas dosis

*“En mi cielo al crepúsculo eres como una nube
y tu olor y forma son como yo los quiero”*

Pablo Neruda



a palabra estrógeno desde el punto de vista etimológico se deriva del griego, de las raíces *estro* que significa “frenesí” o “deseo loco” y de *gennein* que significa “engendrar”. Se sostiene que la palabra estrógeno pudo ser acuñada en el año de 1929 por el investigador Edward Doisy.

La historia del desarrollo del conocimiento sobre los estrógenos y su posterior aplicación, es en gran medida apasionante, teniendo una evolución de muchos años. Ya en 1895 Rudolph Chrobak trataba síntomas relacionados con la menopausia con la administración oral de tejido ovárico [2]. Para 1899 se conocía que el ovario producía secreciones endógenas, sustancias que transportadas por la sangre, podían llegar a inducir cambios en el útero y en el resto de los órganos genitales, siendo Josef Halban participe importante de dichos hallazgos.

Para 1927 se empezó a utilizar la terapia hormonal farmacológica bajo el nombre comercial de Progyon, primera preparación comercial para el síndrome climatérico, medicamento fabricado utilizando extractos de estrógenos obtenido de placentas de animales [2]. Para esos momentos todavía se desconocía la existencia de los tres estrógenos naturales: estrona, estradiol y estriol. Pronto se observó que la orina de mujeres en embarazo era muy rica en estrógenos, por lo cual la fuente para la producción farmacéutica de estrógenos, cambio de la placenta de animales a la orina de mujeres en embarazo.

Para inicios de 1930 se logró establecer la estructura molecular de la estrona y a la par fue aislada de la orina de mujeres embarazadas. Para la misma época se determinó que la estrona se encontraba en cantidades abundantes en la orina de yeguas preñadas. También en 1930 se aisló de orina de mujeres embarazadas, el estríol. Dos años después se sintetizó el estradiol y dos años más tarde fue aislado desde ovarios de cerda. El estradiol es el más potente de los estrógenos ováricos y es aproximadamente seis veces más potente que la estrona. También en la década de los treinta se sintetizaron esteroides de acción más larga como el ácido benzoico de estradiol y el dipropionato de estradiol, y el primer estrógeno activo por vía oral: el etinilestradiol. Esta sustancia ha venido a ser el estrógeno oral más eficaz, usado en la inmensa mayoría de los anticonceptivos orales combinados.

Ya en 1932 Geist [136] utilizaba estrógenos en mujeres en postmenopausia para tratar oleadas de calor, irritabilidad y disminución de la libido [2]. Albright [137] en una publicación de 1936 se señala que la menopausia está característicamente relacionada con una disminución de la secreción estrogénica y un aumento de las gonadotropinas hipofisarias.

En 1941 se empezaron a utilizar los estrógenos equinos conjugados, como terapia hormonal, productos farmacológicos aislados desde orina de yeguas preñadas. Los estrógenos equinos conjugados son una gran mezcla de múltiples y diferentes sustancias con actividad estrogénica, se consideran que son más de 200 sustancias siendo las más importantes el sulfato de estrona, el sulfato de equilina, el 17 Alfa-dihidroequilina, el estradiene, el 17 Alfa-estradiol, el 17 Beta-dihidroequilina y el muy recientemente estudiado Delta 8,9-dehidroesterona. La mayoría de los componentes estrogénicos de los estrógenos equinos conjugados, que están en pequeñas cantidades, no han sido todavía clasificados en su estructura química o farmacodinámica [2]. Además de los esteroides estrogénicos, la mezcla contiene esteroides progestagénicos y androgénicos. Existe controversia en torno a si todos los componentes son necesarios para producir el efecto esperado y similar al del 17 Beta-estradiol. Además se ha señalado que el metabolito 4-Hidroxiequilina es capaz de producir efectos tóxicos y tener algo de relación con el cáncer de mama, que suele ser el principal y más generalizado temor relacionado con la administración de los estrógenos, pese a los resultados obtenidos recientemente en el WHI, rama de sólo estrógenos, donde se encontró que la administración de 0.625 Mgs de Estrógenos equinos conjugados por 7.2 años no incremento el riesgo

de cáncer de mama. La administración de 0.625mg/día de estrógenos equinos conjugados es seguida de una rápida absorción, realizándose un fuerte metabolismo a nivel del hígado, lo que es conocido como el primer paso hepático [2].

En 1951 se sintetizó el valerato de estradiol, sustancia que administrada por vía oral, durante el proceso de absorción a nivel intestinal y en el metabolismo hepático se separa de la fracción valerato permitiendo el paso del estradiol puro al torrente sanguíneo. Cuatro horas después de una administración por vía oral de 2 mg/día de valerato de estradiol se alcanza el pico de 900 pmol/L, teniendo una vida media de 14 a 21 horas [2,138]. Recientemente se ha utilizado el Hemihidrato en reemplazo del Valerato para conseguir una mayor estabilidad al momento de la liberación. El 17 Beta-estradiol se puede también administrar en forma transdérmica como parche y en forma percutánea como gel.

En los sistemas terapéuticos transdérmicos de estrógenos se produce una difusión pasiva desde el parche hacia la epidermis, a las papilas dérmicas y luego a la micro circulación de la piel [139]. Los primeros sistémicos de parches, también denominados de reservorios, contenían el estradiol de forma soluble en un gel de etanol. La generación siguiente fueron los parches de tipo matriz, en el cual el estradiol estaba incorporado al sistema adhesivo evitándose el uso del alcohol, lo cual evita la irritación local que produce el etanol. Hoy están disponibles parches que liberan entre 25 y 100 ug/día de estradiol. Algunos de ellos para uso continuo por siete días. Se considera válido reducir las dosis cortando los parches. De un sistema transdérmico que libera 50ug/día de estradiol se alcanzan concentraciones en sangre entre 40 y 60 pg/ml [2,139]. Se ha realizado por el Transdermal HRT Investigation group un estudio randomizado donde comparan efectividad, tolerabilidad y aceptabilidad de la terapia transdérmica. Una de las grandes ventajas de la vía transdérmica es el evitarse el primer paso hepático, con lo cual se evita la síntesis de proteínas hepáticas, no modificándose los niveles circulantes de renina-sustrato, globulina transportadora de tiotropina, globulina transportadora de hormonas sexuales, globulina transportadora de cortisol [2]. Al parecer los factores de coagulación son menos afectados por la vía transdérmica que por la vía oral, así mismo hay menor impacto desfavorable sobre los triglicéridos y menor impacto favorable sobre las HDL-colesterol al utilizar parche que vía oral.

La forma percutánea es administrar estradiol disuelto en un solvente agua-alcohol en forma de gel. Se puede llegar a niveles plasmáticos de 50 pg/ML de Estradiol. La absorción se produce desde la piel siendo proporcional a la superficie de aplicación, ofreciendo como desventaja la posibilidad de fluctuaciones en dicha absorción. De todas formas, la administración de 3 mgs/día de 17 beta-estradiol por vía percutánea, ejercen supresión de FSH con una potencia similar a la que causan 2 mgs/día de 17 beta-estradiol por vía oral [2].

Se debe recordar que el 17 beta-estradiol es sintetizado a partir de la diosgenina, un compuesto natural presente en la planta *Mexican Dioscorea*. La diosgenina luego de múltiples pasos es convertida en estrona la cual es hidrogenada a 17 beta-estradiol, que es idéntico al 17 beta-estradiol humano [2], que es el estrógeno realmente natural y el más importante que se produce en el ovario. Después de administrarlo por vía oral experimenta el fenómeno metabólico del primer paso hepático, alcanzándose el pico a las 1.5 horas y teniendo una vida media de 14 horas. Luego de administrar 1 mgs/día de 17 beta-estradiol por vía oral, se alcanzan niveles séricos de 57 - 60 pg/ML, que son niveles similares a los de la fase folicular temprana de mujeres con ciclos menstruales [2].

Se ha sugerido que existen sospechas que los metabolitos del 17 beta-estradiol: el 16 Alfa-hidroxiesterona y el 4-hidroxiesterona pudiesen estar relacionados con el desarrollo del cáncer de mama.

En resumen, en la terapia hormonal, como estrógenos se utilizan el 17 Beta-estradiol y estrógenos equinos conjugados, que aunque parecen tener la misma potencia para el manejo de los síntomas relacionados con la menopausia, los perfiles de actividad no son idénticos. Debiese tenerse presente que los estrógenos equinos conjugados debido a su mayor potencia estrogénica, causan una respuesta más pronto que el 17 Beta-Estradiol, impactan en mejor forma el metabolismo de los lípidos, tienen un mayor efecto colateral indeseable por el aumento en la producción de factores de la coagulación y tienen efectos hepatogénicos que son mucho más marcados. Debe tenerse presente que las diferentes rutas ofrecen diferentes efectos y diferentes impactos metabólicos.

Tanto en las mujeres en perimenopáusia como en posmenopáusia los siguientes factores están involucrados en la individualización biológica de la respuesta a la terapia hormonal: (1°) La disponibilidad

y receptividad de los receptores estrogénicos. (2°) El tipo de estrógeno administrado y sus diversos metabolitos. (3°) La vía de administración. (4°) La magnitud de la producción o sea la biosíntesis endógena de estrógenos, realizada básicamente por aromatización periférica de andrógenos. (5°) La presencia de la Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG). (6°) Las influencias ambientales y los estilos de vida. El hábito de fumar incrementa el metabolismo hepático del estrógeno administrado por vía oral, reduciéndose en un 50% los niveles sanguíneos estrogénicos, comparados con no fumadoras o con mujeres que reciben terapia estrogénica no oral [140]. Siempre se debe estimular el abandono del hábito de fumar.

Si bien en la práctica clínica se puede considerar que con la administración de 17 Beta-estradiol y con los estrógenos equinos conjugados se pueden alcanzar éxitos similares, es prudente insistir que la respuesta benéfica e incluso la adversa, de las mujeres a la administración de la terapia hormonal son individuales. Se pudiese señalar que la necesidad hormonal de cada mujer es específica a ella y tan individual como su propia huella digital, ello lo propuso Notelovitz en una publicación del año 2000. Ya desde 1982 Marshchak y Colaboradores [86] evaluaron las propiedades fármacodinámicas y bioquímicas de varias preparaciones estrogénicas, incluidas el sulfato de estrona, los estrógenos equinos conjugados, el etinilestradiol y el estradiol micronizado entre otros, en mujeres saludables posmenopáusicas, observando respuestas muy diversas y muy variables de las mujeres a todos los productos, señalándose una vez más la respuesta individual. Ello permite señalar que un estrógeno no es igual que otro, y ninguno es mejor que los demás.

Los efectos secundarios que suelen llevar al abandono del uso de la terapia hormonal con la pérdida de los efectos benéficos, y la presencia de riesgos reales y potenciales que están relacionados directamente con el accionar de los esteroides estrogénicos, han llevado a estudiar dosis inferiores que permitan la conservación de los beneficios minimizándose los riesgos y los efectos secundarios [141]. Esas investigaciones permiten que hoy tengamos una clasificación dada según la concentración presente en el preparado a administrar y sus equivalencias según las rutas de administración. Se ha considerado que la administración de 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados es clínicamente equivalente a 1.0 Mgs/día de 17 Beta-estradiol vía oral y a 0.050 mgs/día de 17 Beta-estradiol por vía transdérmica o percutánea [142,143,144]. El concepto de bajas dosis de estrógenos

(Low-dosage estrogen) se reserva para la administración de 0.45 a 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados o sus equivalencias 0.5 a 0.25 mgs/día de 17 beta-estradiol por vía oral o 0.025 mgs de 17 beta-estradiol por vía transdérmica o percutánea [142,143,144]. Tabla N° 30. Es de notar que diversos autores, entre ellos Mattson y Sporrang [145] consideran que es baja dosis de estrógenos la administración de 1 mgs/día de 17 beta-estradiol por vía oral y lo consideran equivalente a 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados por vía oral y a 0.025 mgs/día de estradiol transdérmico y percutáneo. Por su parte Carolyn Crondoll [146] considera que son biológicamente equivalentes bajas dosis de estrógenos: 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados, 0.025 – 0.075 mgs/día de estradiol transdérmico, 0.5 – 1.0 mgs/día de estradiol oral, 0.05 mgs/día de etinilestradiol oral y 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados sintéticos.

Numerosos estudios pequeños de corta duración habían señalado que dosis menores a las convenidas eran efectivas para reducir la frecuencia y la severidad de las oleadas de calor, así como en el manejo de la atrofia urogenital. Se necesitaba un estudio de larga duración para puntualizar los hallazgos, y sobre esas premisas se diseñó un estudio prospectivo aleatorizado que es el “Heart, Osteoporosis, Progestin and Estrogen” (HOPE) [27,28,29,30,31,32]. Con los resultados obtenidos prácticamente se solidificaron las posibilidades de uso clínico con las bajas dosis de los estrógenos.

Hasta la presente varias publicaciones [27,28,29,30,31,32] se han realizado con los resultados obtenidos en el Women’s HOPE Study, un estudio que involucró 2673 mujeres saludables, posmenopáusicas, con edades entre 40 y 65 años, que fueron randomizadas a un ensayo clínico doble ciego, placebo controlado. Las mujeres reclutadas debían conservar el útero, no haber presentado menstruaciones en el último año, tener niveles de FSH superiores a 30 UI/ml y tener niveles de estradiol inferiores a 50 pg/ml. Los criterios de exclusión fueron muy exigentes, señalándose entre ellos: historia o presencia de enfermedad cerebro vascular o cardiovascular, enfermedad vesical, presencia de neoplasias estrógeno dependientes, desordenes endocrinológicos - excepto enfermedad tiroidea -, hipersensibilidad al estrógeno o las progestinas, uso de cualquier medicamentos que contuviera estrógenos, progesterona o andrógenos en las ocho semanas previas al inicio del estudio, citología cervical anormal, diagnóstico previo de hiperplasia endometrial, alteración en las pruebas de función hepática, hábito de fumar con un consumo superior a 15 cigarrillos por

día, uso de DIU en los últimos tres meses, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, historia de cáncer de piel, trastornos tromboticos o embólicos, uso de cualquier fármaco para oleadas de calor en las últimas dos semanas, niveles de glicemia superior a 125 mg/día, colesterol total superior a 300 mg/dl, triglicéridos superiores a 300 mg/dl, tensión arterial diastólica sobre 90 mm/Hg, o el uso de más de dos antihipertensivos, o presencia de cambios malignos en la mamografía.

La población del estudio HOPE fue evaluada por un año para establecer los efectos sobre síntomas relacionados con la menopausia, las modificaciones endometriales y el perfil de sangrado. En el segundo año de seguimiento el objetivo fue examinar el efecto sobre la densidad ósea, lipoproteínas, factores de coagulación y sobre el metabolismo de los carbohidratos. La población fue aleatorizada en ocho grupos:

- (1°) Placebo.
- (2°) Estrógenos equinos conjugados 0.625 Mgs/día.
- (3°) Estrógenos equinos conjugados 0.625 Mgs/día, más Acetato de Medroxiprogesterona 2.5 Mgs/día.
- (4°) Estrógenos equinos conjugados 0.45 Mgs/día.
- (5°) Estrógenos equinos conjugados 0.45 mg/día más Acetato de Medroxiprogesterona 2.5 Mgs/día.
- (6°) Estrógenos equinos conjugados 0.45 Mgs/día más Acetato de Medroxiprogesterona 1.5 Mgs/día.
- (7°) Estrógenos equinos conjugados 0.3 Mgs/día.
- (8°) Estrógenos equinos conjugados 0.3 Mgs/día más Acetato de Medroxiprogesterona 1.5 Mgs/Día.

Se utilizó un diseño doble enmascarado, con doble presentación para administrar el medicamento en estudio. Todos los grupos recibieron un suplemento de carbonato de calcio (600 Mg/día de calcio elemental).

En Fertility and Sterility de junio del 2001 [27,28] se publicaron los primeros dos informes finales del Women's HOPE Study. 2.673 mujeres fueron ingresadas al estudio, siendo las principales características demográficas las siguientes: edad de 53.3 ± 4.9 años, establecimiento de la menopausia a los 48.5 ± 4.3 años, con 4.7 ± 4.2 años de post menopausia, peso de 65.5 ± 8.7 kilogramos e índice de Masa Corporal de 24.4 ± 2.8 kg/m². Caucásicas el 88%, Afro americanas el 6%, Hispanas el 4%, Asiáticas menos del 2%, Indígenas menos del 1% y Árabes menos del 1%. Las características demográficas se detallan en

la Tabla N° 18. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para edad, edad de la menopausia, años desde la menopausia, talla, peso, índice de masa corporal, paridad o raza.

Utian et al [27] analizan a 241 de las participantes, las cuales presentaban síntomas vasomotores. Se observó que desde la primera semana se presentaba una reducción marcada en el número de oleadas de calor por día en todos los grupos en los cuales se utilizó terapia hormonal. El número de oleadas de calor pasaron de ser diez diarias en promedio al inicio del tratamiento a menos de una por día a las doce semanas de terapia hormonal, con todos los regimenes utilizados. El impacto favorable en la reducción del número diario de oleadas de calor fue de inicio más temprano con la terapia combinada que con la administración de estrógenos solos, no existiendo diferencias significativas entre las diferentes dosis del grupo de terapia combinada, pero sí una diferencia favorables y estadísticamente significativa entre cada uno de los grupos de terapia hormonal combinada y el placebo. En el grupo de sólo estrógenos del HOPE se produjo un mayor efecto favorable sobre el número de oleadas de calor por cada día con la administración de 0.625 mgs/día, que al administrar 0.45 mgs/día o 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados, pero las diferencias entre ellos no son significativas, pero sí con respecto al placebo. Estos datos enfatizan y señalan el efecto favorable de las bajas dosis de estrógenos equinos conjugados sobre el número de oleadas de calor por día.

El efecto favorable sobre oleadas de calor también se observa cuando se analizan el número de oleadas de calor por ciclo y comparadas durante doce ciclos de tratamiento. Con todos los regimenes evaluados, fuesen de sólo estrógenos o estrógenos más progestina, el efecto fue favorable, sin diferencias estadísticas significativas entre ellos pero sí con respecto al placebo. Una notoria, rápida y persistente mejoría en la severidad de las oleadas de calor, durante 12 ciclos de tratamiento, se observó en todos los regimenes terapéuticos, sin diferencias estadísticas significativas y sí con diferencias significativas con respecto al placebo. Es de señalar que como placebo se había utilizado la administración de 600 mgs/día de Carbonato de Calcio.

Ya que el estudio HOPE permite establecer, sin diferencias estadísticas, que con las diferentes dosis de estrógenos equinos conjugados solos o combinación, las mujeres participantes manifestaron disminución en el número de oleadas de calor por día y disminución en la severidad de las oleadas de calor, se comprueba lo señalado en los estudios pequeños y

cortos, con respecto a la validez para el uso clínico de concentraciones menores de estrógenos. Así, dosis inferiores a las consideradas dosis estándares, configuran las bajas dosis dentro de la terapia hormonal. El estudio también valida la importancia que puede tener la reducción en la concentración de las progestinas. Es de importancia señalar que el número de las oleadas de calor y la severidad de ellos, fueron los únicos síntomas vasomotores evaluados, dejándose de considerar otros síntomas como el insomnio, depresión, irritabilidad, sudoración, etc., que hacen parte del complejo conocido también como síndrome climatérico.

En el año 2004 Shulman y Harami [54] señalaron que el uso de bajas dosis de Estradiol transdérmico son muy eficaces para manejar síntomas clínicos en mujeres en perimenopáusia, y consideran que son signos clínicos: ciclos menstruales irregulares, alteraciones del sueño, síntomas vasomotores, cefalea y migraña. Enfatizan [54] que perimenopáusia es un intervalo de tiempo en que la declinación ovárica produce niveles irregulares y fluctuantes de estrógenos circulantes y anotan que la Sociedad Americana de Menopausia [4] así como la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva [37] consideran perimenopáusia como la suma de la transición menopáusica más el primer año posterior a la menopausia. A su vez Notelovits et al [147] señalan que 1 Mgs/día de 17 beta-estradiol por vía oral reduce en forma significativa y con igual impacto las oleadas de calor como lo realizan dosis superiores, teniendo estas bajas dosis diferencias significativas con respecto al placebo. También Mattsson y Sporrang [145] reportaron que 0.5 mgs/día de acetato de noretisterona combinado con 1 mgs/día de estradiol son significativamente más efectivos que el estradiol solo para resolver las oleadas de calor en un seguimiento de doce semanas. Se ha señalado que las mujeres que reciben 1 mgs/día de estradiol tienen menos mastalgias que las que reciben 2 mgs/día [145], ello tiene gran importancia y valor clínico para aplicar al momento de la individualización o cuando seleccionamos preparados de terapia hormonal sobre todo para mujeres en postmenopausia.

Se ha señalado [146] que existen estudios randomizados controlados cuyos resultados permiten aseverar que los regímenes eficaces para la supresión de las oleadas de calor, son: 0.025 mgs/día o más de estradiol transdérmico, 0.30 mgs/día o más de estrógenos equinos conjugados vía oral, solos o en combinación con el acetato de medroxiprogesterona, 0.10 Mgs/día de etinil-estradiol combinado con 0.50 mgs/día de acetato de noretisterona, 1 mgs/día de estradiol en combinación con 90 ug/día

de norgestimato, 1 mgs/día de estradiol con 0.25 mgs/día de acetato de noretisterona y 0.5 mgs/día o más de estradiol sólo por vía oral.

La reducción en el nivel de los estrógenos séricos, así como la permanencia en condiciones de hipoestrogenismo, llevan a la atrofia urogenital con el desarrollo de resequead vaginal, prurito, disuria, polaquiuria y dificultad para el coito. Con la administración de estrógenos las células epiteliales genitourinarias se llenan de glucógeno lo cual contribuye a un ambiente rico en ácido láctico llevándose el pH a 4.5 con lo cual se favorece el desarrollo de los bacilos ácido lácticos o de Döderlein, presentándose mejoría de los síntomas relacionados con la atrofia [148].

En el estudio HOPE [27] el porcentaje de las células superficiales al realizar citología vaginal funcional, se incrementó significativamente desde el inicio de la terapia hormonal y se conservó hasta el final del seguimiento, sin diferencias significativas entre todos los regimenes utilizados. Como era de esperar no se observó incremento en el porcentaje de las células superficiales en el grupo placebo.

La administración de bajas dosis por vía transdérmica también han sido valoradas, observándose los efectos benéficos en igual magnitud a los alcanzados con dosis mayores. 136 mujeres con al menos dos años de postmenopausia y síntomas climatéricos moderados o leves fueron evaluadas con el índice cariopicnótico de células del epitelio vaginal y con el índice de Kuperman. Fueron estudiadas varias dosificaciones de Estradiol transdérmico, obteniéndose con 0.025 mgs/día de estradiol más 0.125 mgs/día de acetato de noretisterona frente al placebo, una diferencia estadísticamente significativa en la reducción en la puntuación del índice de Kuperman y un notorio incremento en el índice cariopicnótico. También se ha logrado observar en un estudio controlado con placebo, que la administración de una dosis tan baja de 0.0125 mgs/día de estradiol transdérmico produce mejoría significativa de los síntomas relacionados con la atrofia urogenital. Nilson y Heimer [149], los autores de dicha investigación la consideran la ultra baja dosis transdérmica.

Los resultados están señalando de una forma muy consistente que las bajas dosis de estrógenos son eficaces para el manejo de las oleadas de calor y para proveer mejoramiento epitelial de la atrofia urogenital, siendo imprescindible tener presente que esas son parte de las indicaciones básicas de la terapia hormonal. La administración de

las bajas dosis de estrógenos dentro de la terapia hormonal al ofrecer los mismos beneficios de las dosis mayores, puede ofrecer un mejor panorama al hacerse potenciales una reducción en el riesgo y una sensible disminución de los efectos secundarios [19,148].

El sangrado genital suele ser la causa más frecuente de abandono de la terapia hormonal y usualmente es generadora de gran preocupación tanto entre usuarias como entre los médicos. El buen control o sea la ausencia de alteraciones en el sangrado durante la etapa de la transición menopáusica y la ausencia total de sangrado en la postmenopausia se relacionan con un incremento en la adherencia a la terapia [145]. En la segunda publicación del estudio HOPE de junio del año 2001 [28], se evalúa el efecto de las bajas dosis sobre el sangrado y sobre los cambios endometriales. 1555 mujeres con edad promedio 53.5 +/- 4.8 años, talla de 163.6 +/- 6.3 centímetros, peso 65.0 +/- 6.3 kilogramos, índice de masa corporal de 24.3 +/- 2.8 kg/m², con edad de menopausia a los 48.7 +/- 4.3 años de edad, con 4.7 +/- 4.2 años desde la menopausia y con 2.8 +/- 1.8 hijos, fueron randomizadas en las ocho ramas del estudio, sin diferencias significativas entre los grupos.

A lo largo del año de seguimiento, así como al final de los trece ciclos de evaluación la tasa acumulativa de amenorrea con las bajas dosis de estrógenos equinos conjugados (0.3 mgs/día) combinado con dosis baja de acetato de medroxiprogesterona (1.5 mgs/día) fue: 88.9%, mientras que la conseguida con 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 Mgs/día de acetato de medroxiprogesterona fue de 75.5%. Cuando se administraron estrógenos equinos conjugados solos, en mujeres con útero intacto, lo cual no es una indicación para uso clínico, la dosis de 0.625 mgs/día permitió una tasa acumulativa de amenorrea del 65.9%, mientras que la administración de estrógenos equinos conjugados en baja dosis, de 0.3 mgs/día se observó una mejor tasa de amenorrea, del 86.4%. Todos los grupos de las diferentes dosis de terapia hormonal tuvieron menor tasa acumulativa de amenorrea que el grupo placebo que obtuvo el 96%, siendo mejor el comportamiento de las dosis bajas.

La rata acumulativa de ciclos sin sangrado se incrementó desde los primeros ciclos de uso de todas las dosis evaluadas, siendo al final de los trece ciclos, más elevada con estrógenos equinos conjugados 0.3 mgs/día administrados solos o en combinación con 1.5 mgs /día de acetato de medroxiprogesterona. El estudio HOPE permite sugerir que las bajas dosis de estrógenos, sólo o dentro de la terapia hormonal

pueden reducir los patrones de sangrado endometrial, siendo un aporte válido e importante para la adherencia a la terapia hormonal, al generarse un menor impacto sobre la proliferación endometrial. También se ha señalado una mayor tasa de amenorrea con el uso de 1 mgs/día de 17 beta-estradiol por vía oral y con el uso de 0.025 mgs/día de 17 beta-estradiol en forma de parches [145]. La reducción en los sangrados genitales puede conllevar a una reducción en la necesidad de uso de tecnologías diagnósticas ginecológicas.

Pickar et al [29] en *Fertility and Sterility* de Julio del 2001 publican los resultados obtenidos al evaluar el efecto endometrial de las bajas dosis de estrógenos equinos conjugados, realizando biopsia endometrial a los 6, 13, 19 y 26 meses de terapia en búsqueda de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial. 2153 mujeres participaron durante el primer año, encontrándose 32 hiperplasias endometriales, siendo 20 en el grupo que recibió 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados sin combinación endometrial. Otros 9 casos se presentaron entre las que recibieron estrógenos equinos conjugados sin combinación a la dosis de 0.45 mgs/día. Un caso se presentó entre las mujeres que recibieron 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados solos. Los otros dos casos entre las mujeres que recibieron estrógenos equinos conjugados combinados de bajas dosis. Los resultados reafirman conclusiones obtenidas en el "Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention" PEPI [7,150] con respecto al incremento en el riesgo de hiperplasia de endometrio cuando se utilizan estrógenos sin oposición en mujeres con útero intacto. En el PEPI [7,8,10] el 62% de las mujeres que recibieron 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados solos, desarrollaron hiperplasia de endometrio luego de tres años de seguimiento. El estudio HOPE informa una tasa del 8% de hiperplasia endometrial al año de uso de 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados solos en mujeres no Histerectomizadas.

La combinación de estrógenos más progestina reduce significativamente la tasa de hiperplasia endometrial. Se hace llamativo y es un interesante aporte del HOPE que 0.3 Mgs/día de estrógenos equinos conjugados solos en mujeres no Histerectomizadas, produce al año de seguimiento una tasa de hiperplasia endometrial de 0.37% que es igual a la obtenida con la misma dosis de estrógenos más 1.5 mgs de Medroxiprogesterona, lo cual abre un espacio a la discusión en la cual pudiese obviarse el uso de la progestina en algunas mujeres que tienen útero intacto, sobre todo cuando el período de administración es corto. Al respecto Cushing et al [151] reseñan que Lucas et al en 1996, en

el 8th Internacional Congreso on Menopause en Sydney, Australia, presentaron resultados de la randomización de 406 mujeres con útero intacto a placebo, 0.3 mgs/día, 0.625 mgs/día y 1.25 mgs/día de estrógenos esterificados, No se administró progestina. A los 24 meses de seguimiento habían abandonado el estudio 188 participantes y se diagnosticó hiperplasia endometrial en el 2% de las mujeres del grupo placebo, 2% en el grupo de 0.3 mgs/día, 29% en el grupo de 0.625 mgs/día y 53% en el grupo de 1.25 mg/día.

No obstante algunas publicaciones han señalado la presencia de un incremento en el riesgo de cáncer endometrial aún en mujeres con uso de terapia hormonal a bajas dosis, sobretudo por períodos largos de tiempo. Cushing et al [151] en un estudio de casos y controles para establecer riesgo de cáncer endometrial en relación al uso de bajas dosis de estrógenos no opuestos encontró que al utilizarse 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados se puede esperar: si el uso fue de 6 meses a 8 años el Odds Ratio es de 2.1 (IC: 0.5 - 8.4), si el uso es mayor a 8 años el Odds Ratio es de 9.2 (IC: 2.9 - 29.0), incremento que es estadísticamente significativo. Para mujeres con uso prolongado, si el tiempo transcurrido desde la finalización del uso es igual o inferior a dos años, el Odds Ratio es de 6.8 (IC: 2.6 - 18.1) y si es superior a los dos años el Odds Ratio en gran forma mejora, siendo de 1.9 (IC: 0.3 - 12.6), siendo la diferencia no significativa. Se observa por consiguiente que el riesgo de cáncer de endometrio se aumenta a medida que se incrementa en el tiempo el uso de la terapia hormonal, a la vez se reduce el riesgo en la medida en que se aumenta el tiempo desde la finalización del uso de los estrógenos sin oposición. Comentan los autores [151] que Weiss et al encontraron para 0.3 Mgs/día de estrógenos equinos conjugados sin oposición un RR: 2.5 (IC: 1.1- 5.3) y Gray et al encontraron para la misma dosis y para el mismo compuesto sin oposición un RR: 4.1 (0.8 - 40.5). Tabla N° 31.

Todo ello obliga a tener todas las precauciones y a seguir pautas universalmente válidas como no ordenar estrógenos solos en mujeres con útero intacto y seguir en ellas agregando siempre una progestina para protección endometrial. El estudio HOPE permite señalar que la nueva dosis de 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 1.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona son una combinación suficiente para una adecuada protección endometrial.

El mismo equipo de Pickar [30] publica en el año 2003 la prolongación a dos años del estudio de seguridad endometrial. En este subestudio

participan 518 mujeres con edad promedio de 51.9 $\pm$ 3.6 años de edad, con 2.4 $\pm$ 0.9 años desde la menopausia, 65.5 $\pm$ 8.5 kilogramos de peso y un índice de masa corporal de 24.4 $\pm$ 2.8 kg/m², sin diferencias significativas entre los grupos. Al final de los dos años, hiperplasia endometrial fue encontrada en 27 de las 185 (14.6%) de las que recibieron estrógenos equinos conjugados solos, ningún caso entre las que recibieron terapia combinada o placebo. El subestudio permite confirmar que es necesaria siempre la oposición con progestina, cuando existe útero intacto, aunque se administren bajas dosis.

También en el año 2001, como parte del estudio HOPE, Lobo et al [31] señalaron el impacto de las bajas dosis de estrógenos equinos conjugados sobre las lipoproteínas, los lípidos, los factores de la coagulación y el metabolismo de los carbohidratos. Esta parte de la valoración se realizó en 749 mujeres (28%) de las 2673 involucradas en el HOPE. Las 749 participantes tenían en promedio 51.6 $\pm$ 3.7 años de edad, 65.8 $\pm$ 8.8 kilogramos de peso, índice de masa corporal de 24.4 $\pm$ 1.8 kg/m², 2.8 $\pm$ 1.8 partos, 2.3 $\pm$ 0.9 años de postmenopausia y 9.5 $\pm$ 8.4 pg/ml, lo que señala el nivel de hipoestrogenismo.

El LDL-Colesterol, reconocido predictor de eventos cardiovasculares, se redujo significativamente en todos los grupos que recibieron terapia hormonal, al compararse los valores basales con los obtenidos a los 6 y 13 ciclos de tratamiento. La adición del acetato de medroxiprogesterona no afecta de una manera estadísticamente significativa el impacto favorable del estrógeno sobre el LDL-Colesterol. Con respecto al HDL-Colesterol, que se le ha señalado un papel en la protección cardiovascular, se incrementó significativamente desde la basal en los dos puntos donde se realizó medición, en todos los grupos que recibieron terapia hormonal. Se observó que La adición del acetato de medroxiprogesterona si disminuyó el efecto benéfico del estrógeno sobre las HDL-Colesterol. A su vez los triglicéridos se incrementaron en todos los grupos de tratamiento, siendo del 34.2 $\pm$ 5.8% con dosis estándar de estrógenos equinos conjugados y del 25.0 $\pm$ 5.5% con dosis bajas. Incrementos también se presentaron con las terapias combinadas a diferentes dosis. Por otro lado los altos niveles de Lipoproteína Lp(a) han sido propuestos como factores de riesgo independiente de enfermedad vascular, aunque la relevancia clínica sea controversial. La Lp(a) se redujo significativamente, siendo mayor el impacto a los seis que a los trece ciclos, al compararlos con la basal. Estas acciones favorables sobre las lipoproteínas que son marcadores intermedios, pueden permitir esperar un efecto favorable cardiovascular

en grupos de mujeres en transición menopáusica o postmenopausia temprana, con edades promedio de 52 años. Resultados que no deben extrapolarse a poblaciones de mayor edad y con una posible y previa alteración a nivel cardiovascular. Es de anotar que las bajas dosis de estrógenos equinos conjugados, sólo o en combinación con diferentes dosis de acetato de medroxiprogesterona, inducen pequeños cambios en el metabolismo de los carbohidratos, sin que se genere un impacto clínico significativo.

El establecimiento de la menopausia suele asociarse a cambios en la homeostasis. Igual sucede con la terapia estrogénica y la terapia hormonal, aunque los factores son desconocidos. En el estudio HOPE se observó un pequeño pero significativo incremento en la actividad del plasminógeno y disminución de la antitrombina III [31]. Se maneja la hipótesis que los estrógenos inducen una activación de la coagulación pero el efecto suele quedar balanceado al incrementarse simultáneamente el potencial fibrinolítico. Ello también pudo ser observado con las bajas dosis.

Al comprar estrógenos equinos conjugados sólo a dosis de 0.3 mg/día con placebo, se observa que se presenta incremento de las HDL-colesterol en un 10%, Disminución de las LDL-Colesterol en el 4%, disminución de la relación LDL-Colesterol/HDL-Colesterol en el 15%, disminución de Lp(a) en el 6% y del fibrinógeno en el 9%.

Para la década de los noventa [142,152] ya se consideraba que la pérdida de la masa ósea espinal en la postmenopausia se podía prevenir con terapia de reemplazo estrogénico. Para esa época Duursman et al [152] consideraban que la mínima dosis efectiva de estrógenos equinos conjugados para la prevención de la pérdida ósea eran 0.625 mg/día, lo cual ya había sido muy amplia e intensamente estudiado, luego de las investigaciones clásicas de Robert Lindsay publicadas desde 1984 [143]. Consideraban los mismos autores [152] que es menos conocido a cerca de la menor dosis de valerato de estradiol necesario para la prevención de la pérdida ósea posmenopáusica, habiendo señalado para dicha década que regímenes de 2 mg/día de valerato de estradiol más 1 mg/día de acetato de ciproterona ofrecen protección contra la pérdida ósea. Para 1994, Dören y Schneider [141] llegaron a enfatizar que la prevención del deterioro de la micro arquitectura del hueso se alcanzaba totalmente con la administración mínima de 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, 2 mg/día de estradiol oral, 50-100 Ug de estradiol transdérmico y 3 mg/día de estradiol

en gel Percutáneo. Ellos [141] basados en estudios farmacocinéticos realizados en mujeres en postmenopausia con 1 mg/día de valerato de estradiol + 2 mgs/día de estriol por 21 días en combinación con 0.25 mgs/día de levonorgestrel para los últimos diez días, en los cuales se observaron cambios favorables en las densitometrías óseas por tomografía, abren nuevos horizontes al señalar que bajas dosis de estrógenos y de progestinas pueden ser suficientes para mantener la densidad mineral ósea del área trabecular de la columna lumbar.

En JAMA del 2002, Lindsay et al [32] publicaron los resultados del efecto de las bajas dosis sobre la salud ósea, en una subpoblación de 695 mujeres del HOPE. Dicha valoración es fundamental teniendo en consideración que hasta el 20% de la pérdida de la masa ósea puede ocurrir en los años inmediatamente después de la menopausia. Además de ello la terapia Hormonal o la terapia Estrogénica es la única terapia a la fecha indicada para el manejo simultáneo de síntomas vasomotores relacionados con la menopausia y prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Las 695 mujeres participantes tenían edad de 51.6 +/- 3.7 años, estatura de 163.9 +/- 61 centímetros, peso de 65.7 +/- 8.7 kilogramos, índice de masa corporal de 24.4 +/- 2.8 kg/m², edad de la menopausia a los 49.3 +/- 3.6, con 2.3 +/- 0.9 años desde la menopausia, con 2.8 +/- 1.8 hijos, sin diferencias estadísticas significativas al ser aleatorizadas a los 8 grupos. Se realizó densitometría ósea cada seis meses por dos años, así como marcadores de recambio óseo.

Los marcadores de recambio óseo nos puntualizan sobre el turnover, teniendo en cuenta que la disminución del turnover suele relacionarse con disminución en el riesgo de fracturas óseas [148]. El estudio HOPE [32] valoró la Osteocalcina sérica, un marcador de formación ósea y al N-Telopéptido en orina, un marcador de resorción ósea. La reducción de los marcadores se produjo en todos los grupos de tratamiento siendo la mejor respuesta dependiente de una dosis mayor, y dicha reducción se presentó desde los primeros meses de tratamiento. Se puede llegar a considerar que el efecto favorable de las bajas dosis sobre los marcadores de recambio óseo representa una posible reducción en el riesgo de fracturas óseas como sucede con las dosis estándares.

El estudio HOPE [32] al valorar densidad mineral ósea encontró que a los 24 meses de seguimiento todos los grupos de tratamiento con principio activo hormonal tuvieron ganancia significativa de la densidad mineral ósea en columna vertebral y en cadera frente a una significativa pérdida

de la densidad mineral ósea en el grupo placebo, hecho evidente en todos los tiempos en los cuales se realizó medición. Al adicionar al estrógeno, el acetato de medroxiprogesterona, se incrementó de forma muy significativa la ganancia de la densidad mineral ósea, sucediendo con las diferentes dosificaciones estudiadas.

El Estudio WHI, realizado con la dosis estándar de estrógenos equinos conjugados en su rama de estrógenos más la progestina acetato de Medroxiprogesterona en la dosis convencional señaló un RR: 0.6 (IC: 0.44-0.98) en el riesgo de fractura vertebral y un RR: 0.6 (IC: 0.45– 0.98) en el riesgo de fractura total de cadera [18]. Por su parte la rama de sólo estrógenos del WHI permite observar RR: 0.62 (IC: 0.42-0.93) para el riesgo de fractura vertebral y un RR: 0.61 (0.41-0.91) para el riesgo de fractura total de cadera [19]. Todos los impactos de la Terapia Hormonal son favorables y las diferencias estadísticamente significativas en cuanto a prevención de fracturas óseas de la dosis estándar valorada en esos dos ensayos clínicos. Todavía no hay datos de bajas dosis de estrógenos en la prevención de fracturas óseas.

Varios estudios [148,153,154] han señalado que bajas dosis de estrógenos por vía oral y transdérmica pueden prevenir o tratar la pérdida de la masa ósea en la postmenopausia. Ettinger [155] desde 1987 lo había señalado al observar los resultados luego de administrar 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más calcio durante dos años. En el estudio HOPE [32] se produce con 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados solos un incremento del 1% en densidad mineral ósea a nivel de columna y a nivel de cadera.

En 1992, Ettinger et al [142] publicaron un estudio doble ciego, placebo controlado realizado durante un año, en el cual 16 mujeres con 52.8 +/- 4.5 años de edad y 139.4 +/- 24.1 libras de peso promedio recibieron placebo, 15 mujeres con 53.1 +/- 3.8 años de edad y 139.9 +/- 24.1 libras de peso promedio recibieron 0.5 mgs/día de estradiol oral, 16 mujeres con 52.8 +/- 2.9 años de edad y peso de 141 +/- 19.3 libras de peso promedio recibieron 1.0 mgs/día de estradiol oral y otras 16 mujeres con 50.0 +/- 4.0 años de edad con peso de 129.9 +/- 18.2 libras de peso promedio fueron medicadas con 2 mgs/día de estradiol oral. Todas las mujeres participantes en los cuatro grupos recibieron además 1.500 mgs/día de carbonato de calcio. Los resultados del estudio señalan que en el grupo placebo se presentó una disminución anual de la densidad mineral ósea trabecular espinal del 4.9%. En el grupo que recibió la mayor dosis de estradiol oral se produjo un incremento en la

densidad mineral ósea trabecular espinal del 2.5%. El incremento en el grupo de 1.0 mgs/día de estradiol oral fue del 1.8% y en el grupo de 0.5 mgs/día fue del 0.3%. Se señala entonces la respuesta dosis dependiente del hueso a los estrógenos y la incapacidad del calcio al ser administrado sólo, para incrementar la densidad mineral ósea.

Fue también Ettinger, esta vez en 1999 [144] quien señaló que bajas dosis de estrógenos pueden ser beneficiosas en mujeres ancianas mayores de 65 años de edad para la prevención de fracturas y señala como mujeres con bajos niveles de estradiol sérico, en rangos de 5 – 20 pg/ml tienen mejor densidad mineral ósea y pocas fracturas al compararlas con aquellas que tienen menos de 5 pg/ml. Enfatiza Ettinger [144] que mujeres ancianas con estradiol sérico entre 5 y 20 pg/ml tienen la mitad de fracturas de cadera y de vértebras y 7% más de densidad mineral ósea que las mujeres en quienes no se detectan niveles de estradiol. En ancianas mayores de 65 años, niveles menores de 5 pg/ml de estradiol sérico son encontrados en una de cada cuatro mujeres. Al respecto Recker et al [156] publican los resultados de un estudio randomizado en 128 mujeres blancas mayores de 65 años con densidad mineral ósea espinal igual o menor a 0.90 gramos/cm², administrándoles 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona a 64 de ellas y un placebo a las otras 64 mujeres. Todas las participantes recibieron suplemento con carbonato de calcio más vitamina D. Se realizó medición de la densidad mineral ósea en columna, cadera y cuerpo total, así mismo cuantificación cada seis meses de la fosfatasa alcalina y de la osteocalcina sérica, mientras que cada doce meses se estableció la cantidad de creatinina en orina de 24 horas y la excreción de hidroxiprolina. Luego de un seguimiento por 3.5 años, la densidad mineral ósea en columna en el grupo de terapia hormonal se incrementó en el 3.23% (IC: 1.64% a 4.82%), lo cual es estadísticamente significativo, mientras que el grupo placebo disminuyó en el -0.35% (IC: -2.16% a 1.46%). Así mismo se presentó incremento significativo con la terapia hormonal en la densidad mineral ósea de cuerpo total y del 1.18% (IC: -0.59% a 2.95%) en radio. También el efecto favorable se observó en cabeza femoral, siendo evidente desde 1.5 años de tratamiento. La fosfatasa alcalina y la osteocalcina declinaron rápidamente, siendo notoria la caída desde las primeras ocho semanas, para mantenerse en meseta hasta el final de la evaluación. Además se observó la presencia de cambios favorables en todos los otros marcadores óseos valorados. Las bajas dosis de estrógenos más progestinas en combinación con calcio

más Vitamina D para mujeres mayores de 65 años, puede ser una buena alternativa, una opción de relativamente menor costo frente a diversas moléculas como los bifosfonatos o los Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico, para la prevención de la osteoporosis en postmenopausia tardía o en mujeres ancianas. Los efectos benéficos a esperar puede ser muy similares o incluso superiores, según Recker et al [156], a los que se sucederían con regimenes de dosis estándares de estrógenos. Estas apreciaciones que son muy generales deben tomarse como tal, y antes de administrar terapia hormonal a mujeres de estas edades, debe con mayor precisión y detalle sopesarse puntualmente los indicadores de salud. Deben ponerse en la perspectiva adecuada los riesgos potenciales y los efectos que pueden derivarse de la administración hormonal.

Castelo-Branco [148] reseñando varios artículos, informa que Mizunuma et al encontraron incremento significativo de la densidad mineral ósea utilizando estrógenos equinos conjugados a 0.3 mgs/día más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona, que Evans y Davil señalan que la prevención de la pérdida de masa ósea es igual con dosis estándar que con las dosis bajas al utilizar estradiol transdérmico, y resalta que Recker et al [156] señalan que en mujeres mayores de 65 años de edad que recibían estrógenos equinos conjugados a 0.3 mgs/día más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona se observa un incremento en la densidad mineral ósea lumbar, en fémur y en radio. También comenta Castelo-Branco [148] el estudio de Gambacciani et al [157] quienes observaron que con bajas dosis de Estrógenos se produce un aumento de la densidad mineral ósea del 2.72%, mientras que en el grupo que recibe solamente calcio se produce pérdida del 7.9%. Los resultados se presentan luego de dos años de seguimiento en 60 mujeres con edades de 45 a 65 años, blancas, italianas, no obesas, con Índice de Masa corporal menor de 30 kilogramos por metro cuadrado, que tenían al menos doce meses de amenorrea, con FSH mayor a 40 UI/l y Estradiol inferior a 25 pg/ml, sin haber recibido hormonas en los doce meses previos y asignadas a dos grupos. Treinta mujeres a recibir 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona en esquema continuo más 1000 mgs/día de Calcio. Las otras treinta, recibieron sólo el calcio. Terminaron el estudio el 50% del grupo control y el 77% del grupo de terapia hormonal

En el estudio HOPE [32] el grupo placebo que recibió 600 mgs/día de calcio elemental, también tuvo pérdida en la densidad mineral ósea

corporal total, siendo del -2.39%. Ello es similar a lo que se ha anotado repetidamente, la sola administración de calcio en la postmenopausia no es capaz de mantener y menos incrementar la densidad mineral ósea.

Se han realizado estudios con dosis sumamente bajas de estrógenos en mujeres en postmenopausia tardía. En un ensayo clínico controlado realizado en los Estados Unidos por la Universidad de Connecticut y publicado en JAMA del 2003 [158] en el cual participaron 167 mujeres mayores de 65 años de edad que recibieron 0.25 mgs/día de 17 Beta-estradiol micronizado, un cuarto de la dosis estándar, o placebo durante tres años. Las mujeres no histerectomizadas también recibieron 100 mgs/día de progesterona micronizada oral por dos semanas cada seis meses. En el grupo de terapia hormonal se incrementó la densidad mineral ósea en el 2.6% en cuello femoral, el 3.6% en cadera, el 2.8% en columna vertebral y el 1.2% a nivel corporal total, existiendo diferencia significativa. $P < 0.001$ en todas las mediciones, frente a placebo. Igualmente se presentó disminución en los marcadores de resorción ósea. Los efectos adversos como síntomas mamarios y cambios endometriales fueron similares en los dos grupos. Durante los tres años de seguimiento se observaron quince mamografías anormales en el grupo de terapia hormonal y diez en el grupo placebo, sin casos de cáncer de seno. Este estudio pequeño puede ser el telón de boca para nuevas y más amplias investigaciones con mayor número de mujeres incluidas y mayor tiempo de seguimiento, evaluaciones que aporten datos para aconsejar dosis tan bajas de estrógenos.

La disponibilidad de preparados de bajas dosis de estrógenos que generan los beneficios ya señalados, que son en la generalidad de igual magnitud que los que se alcanzan con las dosis estándares – sin olvidar que las respuestas son dosis dependientes [152]–, son una excelente noticia dentro de la terapia hormonal. El menor aporte de estrógenos puede a su vez conllevar una menor tasa de efectos indeseables y muy posiblemente una menor probabilidad de los riesgos relacionados. La efectividad ya demostrada, la seguridad endometrial también probada y la muy posible mejoría en cuanto a seguridad en otros tejidos, confieren un amplio espacio a las bajas dosis de estrógenos. Estudios a publicarse en los años venideros, permitirán que los médicos tengan una mayor tranquilidad al momento de la formulación, puedan adoctrinar a sus pacientes con mejores y más precisos conocimientos, con los cuales un número cada vez mayor de las mujeres sintomáticas, dejen los temores y soliciten información y les sea estudiada la necesidad de uso de la

terapia hormonal [144]. Hoy están disponibles en el mercado mundial, preparados de 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados, la combinación de 0.3 mgs/día de estrógenos equinos conjugados con 1.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona, así como la combinación de 0.45 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 1.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona. También los preparados de 1 mgs/día de 17 beta-estradiol, solo o en combinación con nuevas progestinas como trimegestona, gestodeno y drospirenona. Los parches disponibles de 0.50 mgs/día de estradiol, se acepta que puedan ser cortados para obtener bajas dosis. Las bajas dosis contribuyen notoriamente a la flexibilidad de prescripción que debe tenerse presente en el día a día de la atención a la mujer en climaterio.

OCTAVA REFLEXIÓN

Las nuevas progestinas: Ya están disponibles

*“Un sol negro y ansioso se te arrolla en las hebras
de la negra melena, cuando estiras los brazos”*

Pablo Neruda



a presencia de la progesterona o las progestinas en la terapia hormonal es únicamente para la protección del endometrio, realizando oposición al efecto proliferativo del estrógeno [159]. Para ello es importante la dosis y las características propias de la molécula escogida. Las progestinas tienen la capacidad de estimular o inhibir a los diferentes receptores esteroides y pueden modificar la respuesta de algunos órganos al estradiol, esa capacidad biológica y específica es lo que establece diferencias entre las distintas moléculas disponibles. La tabla N° 32, presenta las acciones de todas las progestinas en los diferentes receptores así como la clasificación por grupos.

La historia de las progestinas se inicia con la modificación química de la testosterona con lo cual se obtienen sustancias con cambios en su efecto hormonal, dejando en algún sentido de ser androgénicas para adquirir propiedades progestagénicas [159,160,161,162], son los 19- nortestosterona derivados que involucran dos grupos. Primero el grupo de los estranos, donde se encuentra la primera progestina sintetizada que fue el noretinodrel, considerada como la progestina de primera generación. También hace parte de este grupo la noretisterona también llamada noretindronel y su metabolitos, que han sido usados ampliamente. El acetato de noretisterona es conocida como la progestina de segunda generación, aunque la denominación no es aceptada universalmente. Completan este grupo de los estranos el etinodiol y el linestrenol. El segundo grupo es el de los gonanos que incluye al levonorgestrel, considerado por algunos autores como de segunda generación. También hacen parte del grupo

el desogestrel y su derivado biológicamente activo el etonogestrel, el gestodeno y el norgestimato que recientemente ha sido renombrado como norelgestromin, siendo todos ellos los progestagenos de tercera generación, con amplio uso dentro de la anticoncepción oral.

Otras progestinas son 17- hidroxiprogesterona derivadas o pregnanos, haciendo parte la medroxiprogesterona, la dydrogesterona, la clormadinona, el megestrol, la ciproterona, y el medrogestone. Recientemente se han sintetizado otras progestinas derivadas de la progesterona que tienen acción exclusiva en el receptor de la progesterona sin poseer actividad androgénica, estrogénica ni glucocorticoide, conforman el grupo de los norpregnanos o las progestinas “puras” e incluyen a la trimegestona, el nomegestrol, el nesterone, el demegestone y el promegestone [159].

En un grupo híbrido han sido recientemente conformado e incluye a moléculas de diferente origen que además de un efecto progestagénico tienen efecto antiandrogénico, e involucra a la drospirenona, derivada de la espironolactona, que tiene efecto antimineralocorticoide por lo cual tiene una notoria disminución en la tendencia a la retención de agua por consiguiente menor presencia de edema y tensión mamaria. La drospirenona tiene un perfil clínico específico y pese a no ser derivado esteroide puede compararse con las progestinas tradicionales [159,163]. El otro compuesto incluido entre los híbridos es el Dienogest, quien molecularmente puede estar situado entre los pregnanos y los estranos. No se une a las proteínas que normalmente transportan progesterona en el suero, por lo cual se alcanzan elevados niveles séricos. Tiene muy buena selectividad por el receptor de progesterona y una específica acción antiandrogénica [161,163].

Para la presente se están estudiando las mesoprogestinas. Sustancias que tienen una acción agonista o antagonista progestacional. Con ellas se busca un efecto de supresión endometrial pese a la presencia del Estradiol, sin afectar o modificar la acción del estrógeno en otros tejidos dependientes como el aparato cardiovascular o la mama. Aun se encuentran en fase experimental.

Agregar progestina al estrógeno cuando se administra terapia hormonal a mujeres con útero intacto, genera beneficios bien reconocidos como es la protección contra la hiperplasia y el cáncer de endometrio. Por otro lado el efecto que las progestinas puedan causar sobre el cáncer de seno y sobre el sistema cardiovascular es controversial. Se ha

señalado que un efecto proliferativo sobre células mamarias humanas puede producirse con algunos tipos de progestinas, dependiendo de la dosis y el tiempo de exposición, aunque algunos estudios epidemiológicos señalen que no existen diferencias en el riesgo de cáncer de seno con la terapia de sólo estrógeno o con estrógeno más progestina. El ensayo clínico más grande realizado sobre terapia hormonal, a la vez el más controversial y equivocadamente difundido, permite observar un ligero incremento de cáncer de seno en la rama de 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mgs/día de acetato de medroxiprogesterona, mientras que en la rama de 0.625 mgs/día de estrógenos equinos conjugados no se presentó incremento en el riesgo de cáncer de seno. Y esto último, no ha sido publicitado ampliamente por los medios de comunicación. Sólo los resultados adversos de ambas ramas y no los favorables, han sido merecedores de grandes titulares en la prensa general. Las diferencias que se observan con la administración de estrógeno sólo y estrógeno más progestina lleva a pensar si la progestina o la combinación favorecen o participan en el desarrollo del cáncer de seno. Mucho se ha señalado, pero la verdad es que no existen trabajos que demuestren o nieguen la directa responsabilidad del acetato de medroxiprogesterona en los resultados obtenidos [164].

En lo que tiene que ver con los efectos sobre el sistema cardiovascular, las progestinas disponibles son molecularmente diferentes. Algunas tienen una potencia androgénica elevada con un efecto deletéreo sobre lípidos y vasos sanguíneos. Otras pueden llegar a atenuar el efecto favorable estrogénico. Si bien molecularmente y por su capacidad de unión a los diferentes receptores esteroides, las progestinas son muy distintas y eso no ofrece discusión, no se sabe si en el impacto clínico global son iguales o diferentes. Se comparte la opinión de autores [164] que señalan que diferentes progestinas producen diferentes resultados.

El acetato de noretisterona y el acetato de medroxiprogesterona han sido las progestina clásicas y con ellas se han realizado la mayoría de los estudios experimentales y observacionales. Con las progestinas más recientes se han realizado y se continúan valoraciones a diferente nivel. Sería el ideal disponer de progestinas que posean un adecuado efecto protector sobre el endometrio, que no tengan efecto estimulante sobre el tejido mamario, que no causen acné, elevación del peso, hirsutismo, que no conlleven acción mineralocorticoide ni glucocorticoide [161]. Esa progestina ideal aún no está disponible.

La hormona natural es la progesterona y ha sido utilizada en la terapia hormonal. Para administrarla por vía oral es necesario el proceso de micronización para permitir la adecuada absorción, recordando que el efecto metabólico del primer paso hepático, reduce notoriamente su disponibilidad. La molécula de progesterona es muy vulnerable a la acción enzimática de las reductasas, dándose dichas transformaciones en el intestino delgado por las enzimas de la flora bacteriana de la mucosa intestinal y por las enzimas hepáticas. La progesterona micronizada debe administrarse con las comidas, repartida en dos dosis diarias, a 200 – 300 mgs/día para obtener un efecto protector [162]. Sitruk-Ware [165] señala que 200 a 300 mgs/día de progesterona micronizada administrada en esquema secuencial por 10 a 14 días por mes funciona adecuadamente dentro de la terapia hormonal. 100 mgs/día se pueden administrar en la terapia hormonal continua [160].

Existen estudios iniciales con progesterona en crema, observándose un ligero incremento sérico e insuficiente efecto endometrial. De tiempo atrás se ha utilizado la vía transdérmica con buenos resultados. Existen muy pocos datos con la progesterona vía nasal, siendo capaz de convertir el endometrio proliferativo en secretor, pero la vía puede ser poco práctica. La ruta vaginal está disponible utilizándose óvulos o cremas vaginales de progesterona micronizada, con buenos resultados, con la necesidad de administrar entre 100 o 200 mg/diarios, no obstante suele ser poco practica por la baja tolerancia debido a la alta frecuencia de vaginitis y leucorrea.

Las progestinas han sido valoradas y pueden administrarse por diferentes rutas: oral, intramuscular, vaginal, rectal, transdérmica, percutánea, intranasal, sublingual e intrauterina [162]. La ruta oral ha sido la más ampliamente utilizada, ameritándose unas relativas altas dosis debido al extenso efecto metabólico del primer paso hepático. El acetato de Medroxiprogesterona ha sido utilizado en todo el mundo por muchos años y hoy es el ojo del huracán por los resultados del WHI y el HERS. Todavía se discute si los resultados desfavorable sobre el sistema cardiovascular, que no eran esperados, están causados por ésta progestina o por la dosis utilizada. A 10 mgs/día fue utilizado por años, luego se redujo a 5 mgs/día, posteriormente a 2.5 mgs/día y es la dosis estudiada en el WHI y en el HERS. Empieza a utilizarse a 1.25 Mgs/día, basándose en los aportes del HOPE [159]. El acetato de noretisterona ha sido de amplio uso sobre todo en Europa.

La necesidad de sólo un efecto a nivel endometrial al realizar terapia hormonal, abre las puertas a la validez de la ruta intrauterina con sólo un efecto local. En la década de los años setenta fueron desarrollados los sistemas intrauterinos liberadores de hormonas, sugiriéndose en primera instancia que un dispositivo que liberase progesterona pudiese tener un importante papel en anticoncepción. El primero de estos sistemas utilizado fue el progestasert, un dispositivo intrauterino de plástico en forma de T, de 32 milímetros la barra horizontal y 36 milímetros la barra vertical, que contenía 38 miligramos de progesterona, la cual pasaba a la cavidad uterina a una razón de 65 mcg/día. El progestasert se podía conservar aplicado por 12 a 18 meses, siendo eficaz al suprimir la proliferación endometrial. Pronto fueron señaladas algunas desventajas como la presencia de spotting y sangrados intermenstruales persistentes, la necesidad de nuevas y frecuentes reinserciones y un incremento en la posibilidad de enfermedad pélvica inflamatoria [94]. El desarrollo biotecnológico nos ofrece ahora, una progestina del grupo de los gonanos, el levonorgestrel, de amplio uso en anticoncepción oral, para aplicar en la cavidad endometrial. Es el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, que fué introducido en 1999, siendo el modelo de dispositivos intrauterinos medicados más ampliamente utilizado a nivel mundial en la actualidad. Es un dispositivo intrauterino de polydimethylsiloxona en forma de T de 32 milímetros de largo que contiene un reservorio donde se encuentran 52 miligramos de levonorgestrel, los cuales se van liberando paulatina y continuamente a razón de 20 microgramos por día. Una vez implantado el sistema en la cavidad uterina, se puede conservar hasta por cinco años. Se ha descrito que en algunas ocasiones puede requerirse anestesia local y dilatación del canal cervical en mujeres nulíparas o perimenopausicas, pero no es la generalidad. El sistema ofrece la posibilidad de realizar anticoncepción hormonal de solo progestina y terapia hormonal. Se considera un gran avance en la hormonoterapia, desde la introducción de la píldora. Hoy día el panorama de indicaciones de los sistemas intrauterinos liberadores de progestina se ha ampliado al comenzar a señalarse la importancia de sus beneficios no contraceptivos [94,95].

El sistema liberador de levonorgestrel ofrece un adecuado efecto protector endometrial. Suwanto Luukkonen et al publicaron en 1997 [36] un estudio en mujeres que recibieron 1.5 mgs/día de estradiol en gel y tenían aplicado en sistema intrauterino que liberaba 20 Ugs/día de levonorgestrel. Las mujeres fueron seguidas por cinco años, realizando medición ecográfica endometrial y biopsia endometrial anual. El manchado fue frecuente durante los primeros seis meses del estudio y al

año el 80% de las pacientes estaban en amenorrea. Todas las mediciones ecográficas mostraron un endometrio igual o inferior a tres milímetros de grosor. Las biopsias endometriales revelaron presencia de atrofia epitelial y decidualización del estroma. Estas mujeres a su vez fueron comparadas con otras que recibieron igual estrógeno, a la misma dosis pero en combinación continua con progesterona micronizada oral o vaginal. Todas las del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel tuvieron atrofia endometrial, mientras que sólo se presentó en el 25% de las que recibieron progesterona micronizada por vía oral y en el 18% de las que recibieron progesterona vaginal. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel es superior en protección endometrial a los anillos vaginales, a los implantes subdérmicos y a la progesterona oral. Dicha protección se relaciona con cambios inmunohistoquímicos y con el incremento en la expresión local del IGFBP-1 (Insulin Like Factor Binding Protein – 1) y de factores autocrínicos y paracrínicos que son importantes en la interacción estromal y epitelial en la homeostasis del tejido endometrial.

En una revisión sobre anticoncepción hormonal endouterina [166] he señalado que Randaskoski en el año 2002 publica un estudio prospectivo con seguimiento a un año, donde 163 mujeres en postmenopausia fueron randomizadas a recibir: valerato de estradiol 2 mgs/día más sistema liberador intrauterino de levonorgestrel de 20 ug/día. Valerato de estradiol 2 mgs/día más sistema intrauterino liberador de levonorgestrel de 10 ug/día. Valerato de estradiol 2 mgs/día más acetato de medroxiprogesterona 5 mgs/día en esquema cíclico con catorce días sin tabletas de progestina. Al año ninguna paciente del primer grupo tenía proliferación endometrial. Situación que sí se encontraba en el 2% del segundo grupo y en 38% del tercer grupo. A los seis meses de medicación, el grupo tercero tenía ciclos típicos de sangrado y el 96% de los pacientes del grupo primero y segundo estaban en amenorrea. Estos resultados son importantes ya que el sangrado uterino anormal es la más frecuente alteración ginecológica en la transición menopáusica. Muy frecuentemente cuando el sangrado es en forma de menorragias, se obliga a procedimientos diagnósticos y a terapéuticos quirúrgicos, sobre todo a histerectomía. Se puede deducir que el uso de sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel puede ayudar a disminuir la frecuencia con la cual se realizan histerectomía [167]. En otro estudio [36] se ha señalado que la combinación estradiol en gel y sistema intrauterino liberador de levonorgestrel ofrece disminución en la puntuación del Índice de Kuperman en igual magnitud que las combinaciones ya tradicionales. La terapia hormonal que involucra a

la nueva ruta intrauterina de la progestina no ha mostrado diferencias con regímenes administrados por vía oral, en lo referente a los niveles sanguíneos de HDL-Colesterol y LDL-Colesterol.

Al realizarse terapia hormonal en la postmenopausia, además de las mastalgias, suele presentarse reiniciación de los sangrados, y si ellos son persistentes o muy intensos se convierten en razón importante de discontinuación. La terapia hormonal continua ha sido desarrollada para causar amenorrea relacionada con atrofia endometrial, no obstante los resultados suelen ser erráticos, mejorando con las altas dosis de progestina, pero ellas suelen ser inaceptables por los efectos secundarios y las alteraciones metabólicas que producen. Ofrecer progestina de baja dosis, sin efectos sistémicos, actuando única y totalmente en el endometrio, con una elevada tasa de atrofia endometrial, es una herramienta importante y un progreso notable dentro de la administración de estrógenos más progestina [36,167].

Otra de las progestinas de reciente introducción es la trimegestona, la cual es una nueva progestina sintética estructuralmente relacionada con la progesterona, siendo una 19-norprogesterona y hace parte del grupo de los norpregnanos, también llamados los gestágenos o progestinas puras, denominación debida a su muy alta selectividad por el receptor de la progesterona y su poca o casi nula actividad en los demás receptores de esteroides. La trimegestona es el metabolito activo de la promegestone [160], tiene una elevada potencia en cuanto a la actividad progestacional, moderada acción antimineralocorticoide, muy escasa potencia antiandrogénica y nula androgénica, glucocorticoide, antiglucocorticoide, mineralocorticoide y estrogénica [33]. En la postmenopausia suelen presentarse síntomas leves o moderados de hiperandrogenismo por lo cual parece ser muy válido teóricamente el utilizar terapia hormonal con progestágenos que sean levemente antiandrogénicos, con una potencia que no afecte negativamente la libido.

En 1999 se publicaron los resultados [168] de un estudio multicéntrico, aleatorizado, diseñado para seleccionar la dosis de trimegestona dentro de un esquema combinado secuencial, que ofreciese el mejor patrón de sangrado y la mejor seguridad endometrial. Se evaluaron 266 mujeres con 45 a 65 años de edad, con síntomas climatéricos evidentes, siendo aleatorizadas a cuatro grupos y realizada la evaluación a lo largo de seis ciclos de terapia hormonal. La combinación 2 mgs/día de 17 beta-estradiol más 0.50 mgs/día de trimegestona ofreció el mejor patrón de

sangrado, siendo de 4.9 días con el mejor intervalo libre de sangrado de 29.5 días. Es de resaltar que la dosis presente en la combinación ofreció prácticamente la ausencia de manchados. Un excelente patrón de sangrado es posiblemente la mayor de las exigencias de las mujeres que reciben terapia hormonal, cerca del 50% de las mujeres que suspenden la terapia es a consecuencia de los cuadros de sangrado impredecible. La terapia hormonal suele relacionarse con episodios de sangrado irregular sobre todo al iniciarse la medicación y posiblemente el sangrado irregular pueda responder a la acción y a la potencia molecular, así como a la dosis de la progestina utilizada. Estudios clínicos con las combinaciones 17 beta-estradiol/trimegestona y estrógenos equinos conjugados/trimegestona han permitido observar la excelente protección endometrial con un mejor perfil de sangrado genital que otras combinaciones [169].

La administración de 2 mgs/día de 17 beta-estradiol en combinación secuencial con 0.50 mgs/día de trimegestona ofrece una excelente respuesta al disminuir los síntomas climatéricos, mientras es excelente su tolerabilidad. Esta combinación ha estado disponible desde el año 2000 y posteriormente ha sido introducida otra presentación que combina 1 mgs/día de 17 beta-estradiol más 0.50 mgs/día de trimegestona, también en esquema secuencial, siendo alternativa dentro del grupo de las bajas dosis, teniendo una efectividad similar a dosis superiores, al disminuir y desaparecer las oleadas de calor.

Otros estudios [170,171,172] han sido publicados señalando que la combinación 2 mgs/día de 17 beta-estradiol más 0.5 mgs/día de trimegestona es efectiva al reducir favorablemente la puntuación del índice de Kupperman, escala que mide parámetros relacionados con los síntomas climatéricos. Es igualmente eficaz en el manejo de los síntomas urogenitales, seguro al proteger el endometrio y con buena tolerabilidad. Al Azzawi et al [172] presentan un estudio, realizado en 349 mujeres que fueron seguidas por trece ciclos, observándose resultados similares y sin diferencias estadísticas significativas, cuando la combinación de 2 mgs/día de 17 beta-estradiol más 0.5 mgs/día de trimegestona fue comparada con 2 mgs/día de 17 beta-estradiol más 1 mgs/día de acetato de noretisterona, en sus efectos sobre síntomas relacionados con el climaterio y en cuanto a efectos adversos no serios. Los eventos no serios causados por la combinación que incluía trimegestona fueron: mastalgia 43%, dolor abdominal 13%, cefalea 19%, nerviosismo 12%, edema abdominal 10%, calambres

13%, náuseas 4%, depresión 3%, manifestaciones todas que están relacionadas con el efecto progestacional.

Neuwissen et al [171] en un ensayo clínico doble ciego, randomizado, multicéntrico, estudiaron el impacto metabólico de 2 mgs/día de 17 beta estradiol más 0.5 mgs/día de trimegestona administrados de forma secuencial, del día primero al catorce sólo estradiol y del quince al veintiocho la combinación, en 320 mujeres con promedio 52.6 +/- 4 años de edad, 163.7 +/- 6.4 centímetros de estatura, 67.8 +/- 9.7 kilogramos de peso, índice de masa corporal de 25.3 +/- 3.5 Kg/Metro cuadrado, teniendo el 58.4% más de dos años de postmenopausia, el 25.3% de uno a dos años de postmenopausia, el 14.1% entre seis meses a un año y el 2.2% menos de seis meses de postmenopausia. El 45.3% no había utilizado previamente terapia hormonal, mientras que el restante 54.7% si la había tomado, existiendo 235 +/- 4.4 días de suspensión del uso de la terapia previa. Todas las participantes presentaban al menos cuatro oleadas de calor, tenían FSH y estradiol en rangos relacionados con la menopausia. Fueron excluidas mujeres con histerectomía previa, antecedente de endometriosis severa, presencia de miomas uterinos, cáncer de seno o su antecedente personal, cualquier otro cáncer genital o estrógeno dependiente, cáncer hipofisiario, e historia de enfermedad cerebrovascular, cardiovascular o diabetes. Se realizó biopsia endometrial basal y se excluyeron pacientes con hiperplasia, pólipos o cáncer endometrial. También se excluyeron mujeres con sangrado genital no diagnosticado, citología cervical anormal, hipertensión arterial no controlada, desordenes trombo-embólicos o hiperlipidemias. Este grupo fue comparado con otro grupo de 314 mujeres que llenaron iguales criterios de inclusión y exclusión, con características demográficas similares, sin diferencias significativas que recibieron del primero al séptimo día un placebo, del octavo al dieciocho 2 mgs/día de valerato de estradiol y del diecinueve al veintiocho 2 mgs/día de valerato de estradiol más 0.5 mgs/día de norgestrel. Debe tenerse presente que las alteraciones en la concentración de las lipoproteínas se asocia en la menopausia con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Se ha señalado que los estrógenos por vía oral disminuyen las LDL-Colesterol y aumentan las HDL-Colesterol, dándose mucha importancia a esta elevación por considerarse que protege contra las enfermedades cardiovasculares, sobre todo en mujeres. En el estudio presentado [171] se muestra que los cambios en el perfil de los lípidos pueden ser más favorables con la combinación estradiol/trimegestona que con

la combinación estradiol/norgestrel. Los cambios de los lípidos son dependientes de la potencia estrogénica y androgénica del estrógeno y de la progestina. Las diferencias en el efecto sobre los lípidos observadas entre los dos grupos estudiados pueden explicarse por las actividades y potencias de las dos progestinas que son muy diferentes sobre todo en la potencia androgénica. El norgestrel de moderada actividad androgénica impide el efecto favorable del estrógeno en la elevación de las HDL-colesterol y contribuye disminuyéndolas. A su vez es más beneficiosa la combinación que incluye norgestrel en el efecto sobre los triglicéridos al disminuirlos en el 20%, mientras la combinación de trimegestona la incrementa en el 18%. Se presenta discreta disminución en el fibrinógeno en ambos grupos, debe recordarse que el Framingham Study a señalado que el incremento del fibrinógeno es un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio y de accidente vascular cerebral [109].

Desde hace poco tiempo está disponible la combinación de 1 mg/día de 17 beta-estradiol más 0.125 mg/día de trimegestona para administrar de forma continua en la postmenopausia, observándose un efecto benéfico en la reducción del número diario de oleadas de calor, con reducción notoria desde el primer ciclo y sin diferencias significativas con otros grupos que reciben ya sea 2 mg/día de 17 beta-estradiol en combinación con 1 mg/día o 0.5 mg/día de acetato de noretisterona. El esquema continuo de bajas dosis de trimegestona es también eficaz para disminuir la puntuación de Kupperman desde el segundo ciclo de tratamiento e igualmente sin diferencias con otras progestinas [169]. En un estudio realizado en 288 mujeres que recibieron en esquema continuo 1 mg/día de 17 beta-estradiol más 0.125 mg/día de trimegestona por un año y 108 mujeres que lo recibieron por dos años, se observó endometrio proliferativo en el 3% de las biopsias endometriales realizadas al final del primer año y en el 0.12% de las realizadas al final del segundo año. Ni al año ni al segundo año se encontró hiperplasia endometrial, RR: 0.0 (IC: 0.0 - 1.27), tampoco cáncer de endometrio. Con la combinación 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados más 0.625 mg/día de trimegestona tampoco se observa hiperplasia de endometrio luego de un año de terapia hormonal RR: 0.0 (IC: 0.0 - 1.58).

La tasa acumulativa de amenorrea es superior, existiendo diferencia estadísticamente significativa, con la combinación de 1 mg/día de 17 beta-estradiol con 0.125 mg/día de trimegestona, administrada de forma continua, al compararla con otras combinaciones a diferentes

dosis que tienen acetato de noretisterona. La trimegestona continua combinada con estradiol ofrece amenorrea del 60% al inicio de la terapia hormonal, llegando a ser del 80% a los trece ciclos de tratamiento [169].

En marzo del 2004 [173] se publican los resultados de un estudio prospectivo, con seguimiento a dos años, randomizado, doble ciego, placebo controlado que enroló 360 mujeres en postmenopausia, en donde se valoró la combinación 1 mg/día de 17 beta-estradiol más 0.125 mg/día de trimegestona en prevención de la pérdida ósea en mujeres con osteopenia. Todas las participantes tenían entre 46 y 65 años de edad y al menos un año de postmenopausia con índice de masa corporal menor de 32 kilogramos por metro cuadrado. Todas tenían osteopenia, definida por una densidad mineral ósea de columna lumbar entre -1.0 y -2.5 desviaciones estándares de los valores esperados en la premenopausia. Las mujeres participantes eran saludables y no recibían medicaciones que influenciaran su metabolismo lipídico u óseo. Eran criterios de exclusión cualquier enfermedad ósea diferente, historia de malignidad, enfermedad trombótica o embolia, enfermedad isquémica coronaria o cualquier enfermedad sistémica severa. Todas las mujeres participantes no fumaban más de diez cigarrillos por día. De las 181 mujeres ingresadas al grupo placebo 122 (67%) completaron el estudio, mientras que de las 179 que ingresaron al grupo de terapia hormonal, 131(73%) llegaron al final de la valoración. Las mujeres de ambos grupos recibieron 500 mg/día de calcio y 400 UI de vitamina D. No existían diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, año desde la última regla, peso, talla, índice de masa corporal, hábito de fumar y densidad mineral ósea en columna y cadera total. La densidad mineral ósea en columna y cadera se incrementó en el 4% y en el 2% por año respectivamente en el grupo de terapia hormonal frente al placebo, diferencia estadísticamente significativa. Al final del estudio la densidad mineral ósea en columna lumbar se había incrementado en el 5.3% +/- 3.6 con respecto a la basal, mientras que en el grupo placebo había decrecido -0.9% +/- 3.0 con respecto a la basal. A la vez en cadera total el grupo de estradiol/trimegestona incrementó desde la basal 2.9% +/- 2.6 y el grupo placebo había perdido -1.0% +/- 2.6 desde la basal. En el grupo de terapia hormonal al completarse los primeros trece ciclos, la osteocalcina sérica se redujo en el 40% y la fosfatasa alcalina en el 34%, marcadores bioquímicos de recambio óseo que al reducirse adecuadamente permiten enfatizar el valor de la terapéutica en el mantenimiento o en la ganancia de la densidad mineral ósea. El 75% de las mujeres que recibían terapia

hormonal estuvieron en amenorrea desde el inicio, porcentaje que es muy superior al que se obtiene con otras combinaciones donde la amenorrea suele estar entre el 42 y el 68%. En el grupo de terapia hormonal fue más frecuente el dolor mamario como era de esperar, siendo la incomodidad menor de más frecuente observación. No se presentó ningún caso de cáncer de seno [173].

Perteneciente al grupo híbrido, una interesante molécula es la drospirenona, la cual es rápidamente absorbida después de una toma oral, alcanzando un pico plasmático una o dos horas con biodisponibilidad del 76% [160]. Posee efecto antimineralocorticoide al antagonizar el efecto de la aldosterona y antiandrogénico [161] con un efecto progestacional muy cercano a la progesterona. La drospirenona se ha utilizado combinada con etinil estradiol en anticoncepción oral, con una seguridad contraceptiva similar a la ofrecida por otros anticonceptivos orales que incluyen diferentes gestágenos y con efecto favorable sobre el acné, hirsutismo y contribuyendo a mantener el peso corporal. Se realizan estudios valorando la eficacia de la drospirenona en combinación con 17 beta-estradiol como terapia hormonal [34]. En una comunicación de Medscape de julio del 2004 se señala que 1 mgs/día de estradiol más 2 mgs/día de drospirenona pueden reducir efectivamente la tensión arterial sistólica después de 12 semanas de tratamiento en mujeres en postmenopausia con hipertensión arterial, con la potencial capacidad para disminuir el efecto promotor trombótico del estrógeno, siendo un mecanismo benéfico el bloqueo ejercido sobre la aldosterona.

El gestodeno, una progestina del grupo de los gonanos ha sido ampliamente utilizada a diferentes dosis dentro de la anticoncepción oral. Recientemente ha sido introducida en la terapia hormonal secuencial, ofreciéndose 1 mgs/día de estradiol y 12 días de 25 ug/día de gestodeno. A dichas dosis se tiene una mayor proporción de actividad progestacional sobre la androgénica, que la que pueden ofrecer otras progestinas más antiguas como la noretisterona y el levonorgestrel. Las dosis ya señaladas han demostrado ejercer un buen papel sobre el control de los síntomas vasomotores con diferencias significativas frente al placebo, mientras ejercen un adecuado control del ciclo. La combinación ofrece la adecuada protección endometrial y estudios iniciales señalan un efecto favorable sobre la densidad mineral ósea, sin que a la presente se haya documentado la capacidad

de prevención de fracturas. Esta combinación viene a ser una nueva herramienta disponible para el manejo de las mujeres en climaterio que ameritan terapia hormonal [35,174,175].

La terapia hormonal, sea estrogénica o estrogénica/progestínica, hoy día tiene indicaciones y consideraciones específicas que están cada vez más puntualmente definidas. La presencia de la progestina secuencial o continua es únicamente para realizar la protección endometrial, previniendo la hiperplasia endometrial y el cáncer de endometrio, situaciones que se incrementan cuando se administra estrógeno sin oposición en mujeres que conservan su útero. No es necesario administrar progestinas a mujeres histerectomizadas que tiene síntomas climatericos o dentro de la prevención o tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. La progestina debe administrarse en la menor dosis posible que impida la proliferación e hiperplasia endometrial que estimula el estrógeno. Debe preferiblemente ejercer su efecto sólo a nivel endometrial. Tener presente que los efectos secundarios se relacionan con la acción sobre el receptor de progesterona por lo cual siempre se presentaran con las diferentes progestinas, aunque la respuesta pueda ser variable con los diferentes preparados e incluso diferentes en algunas mujeres. Los riesgos están enmarcados en el impacto metabólico y sistémico que se relacionan directamente con la capacidad de la molécula de unirse o bloquear receptores androgénicos y estrogénicos. Debe precisarse que en algunas situaciones las modificaciones metabólicas pueden ser de corte eminentemente bioquímicas sin impacto clínico alguno. En algunas circunstancias se pueden preferir las progestinas que carecen de efecto androgénico o glucocorticoide. Poseer efecto antiandrogénico puede ser beneficioso en algunas mujeres. Tener una acción androgénica puede ser válido para mujeres con disminución de la libido. Se debe recordar que la presencia de la progestina dentro de la terapia hormonal puede llegar a desfavorecer los beneficios que aporten los estrógenos [36]. No se puede señalar que una progestina sea siempre mejor que otra, todas nos ofrecen beneficios. La amplia disponibilidad de progestinas para uso clínico es un gran aporte de la industria farmacéutica para que el Médico tenga suficientes alternativas al momento de realizar la individualización de la mujer sintomática que necesita administración de terapia hormonal.

NOVENA REFLEXIÓN

Alternativas a la terapia hormonal: Una mirada detenida

*“Para mi corazón basta tu pecho,
para tu libertad bastan mis alas”*

Pablo Neruda



En los últimos diez años se ha progresado mucho en el conocimiento relacionado con la disminución del estrógeno en el climaterio y su impacto en la salud de la mujer. Estudios de todas las dimensiones han sido publicados y grandes ensayos clínicos randomizados, de las máximas evidencias científicas, están disponibles. Para septiembre del año 2003, la Sociedad Norteamericana de Menopausia y Climaterio presentó un documento con sus opiniones de consenso en el cual realiza recomendaciones para unificar la terminología relacionada con la Terapia Hormonal. Señalan que TE es la terapia estrogénica. TEP es la administración combinada, estrogénica/progestínica. El concepto TH o sea terapia hormonal involucra a la terapia estrogénica y a la terapia estrogénica/progestínica [59]. En Mayo del mismo año, se realizó el segundo consenso Europeo de Menopausia donde se fijaron pautas generales sobre la terapia hormonal [63]. La administración de otras sustancias que estructuralmente no son estrógenos ni progestinas, aunque biológicamente se comporten como tales o estimulen o modifiquen dichos receptores, no son terapia hormonal en virtud de las definiciones citadas. Todas esas opciones terapéuticas son consideradas alternativas a la terapia hormonal y tienen que ser consideradas individualmente.

LOS FITOESTRÓGENOS

Diferentes grupos de sustancias y moléculas no esteroideas que se encuentran presente en plantas y/o vegetales han sido sugeridas para el manejo de las manifestaciones y de las modificaciones relacionadas con la menopausia y por tanto con la deficiencia en el tenor estrogénico.

Los estrógenos de origen vegetal y presentes como fitoestrógenos en diferentes alimentos, sobre todo en la soya, no han demostrado tener la eficacia necesaria o ejercer el suficiente papel desde el punto de vista terapéutico para que sean recomendados [176]. Aunque la incidencia de síntomas vasomotores relacionados con la menopausia sean muy bajos en países asiáticos donde el consumo de soya es muy alto, la evidencia de estudios en humanos permanece siendo muy controversial. Estudios randomizados han señalado un efecto mínimo de la soya sobre las oleadas de calor con un predominante efecto placebo [123]. Vincent y Fitzpatrick [178] encontraron una reducción del 45% en las oleadas de calor usando suplementos de soya comparados con el 30% que redujo el placebo. Germain et al [179] no observaron efecto favorable sobre la severidad de las oleadas de calor o la sudoración nocturna luego de 24 semanas de uso de suplementos de proteínas ricos en isoflavonas que contenían 80 mgs/día.

Las principales clases de fitoestrógenos son los linos, halladas en la linaza y las isoflavonas presentes en las legumbres, en la semilla de la soya y en el trébol amarillo, siendo de ellas la más representativa el genistein y la daidzein. Las isoflavonas poseen una estructura química parecida al 17 beta estradiol lo que les permite unirse a los receptores estrogénicos presentes en los diferentes tejidos, pudiendo incluso actuar como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, teniendo en algunos tejidos acciones estrogénicas y en otros acciones no estrogénicas según la concentración endógena del estradiol y la afinidad por el receptor, por ellos estas moléculas también son llamadas fito-SERMs [123]. También tiene reconocimiento el grupo de las Lignans: siendo sus exponentes la enterolactona y el enterodiol. Se han reseñado más de 300 plantas que pueden tener actividad estrogénica. Muchos estudios señalan que los fitoestrógenos no ofrecen un beneficio en el manejo de síntomas, superior a lo que puede generar el placebo, por tanto es muy inferior a lo que ofrece la terapia hormonal. Aunque se ha señalado que los fitoestrógenos pueden tener efectos favorables sobre los huesos y sobre el perfil lipídico al disminuir el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos [176], los resultados obtenidos suelen ser inconsistentes. Aunque el ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo de Morabito et al [177] realizado en 90 mujeres en postmenopausia con 47 – 57 años de edad, permite precisar que la genisteina incrementa varios indicadores de formación ósea en mujeres en postmenopausia. Los fitoestrógenos suelen encontrarse en productos que son considerados OTC por lo cual no están sometidos a control de calidad, y no es justificable su

uso en reemplazo de la terapia hormonal. Ello es recomendación del segundo Consenso Europeo de Menopausia realizado en Mayo del 2003 [63]. Se debe enfatizar que no existen ensayos clínicos con suficiente cantidad de paciente que puedan avalar el uso de los fitoestrógenos, sea dentro de la dieta o bajo formas farmacéuticas. Otras sustancias vegetales han sido recomendadas sin que existan los estudios suficientes, es más sin que se haya demostrado que carecen de riesgos para la salud. Por tanto sustancias naturales, vegetales o hierbas diversas no deben ser sugeridos como terapéutica alternativa a la terapia hormonal. Algunas de ellas pueden estar presentes dentro de la dieta y tener un papel desde el punto de vista nutricional. En su pronunciamiento el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología señala [67] que los remedios de hierbas no tiene relevancia para el manejo de las oleadas de calor y también señalan que son escasas las diferencias que se obtienen al comparar los resultados sobre oleadas de calor que ofrecen el placebo y las bebidas o los extractos de soya. Se debe señalar que algunos estudios han permitido observar que en países asiáticos, donde la dieta incluye un consumo rutinario de soya, existe disminución en la incidencia de los efectos hipoestrogénicos de la menopausia, menor riesgo de cáncer de seno, endometrio, ovario y colon. Los fitoestrógenos al producir inhibición enzimática pueden controlar los procesos de la mitogénesis, con lo cual se puede atenuar la incidencia los cánceres citados [176].

LOS MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGENICOS (SERM'S)

La palabra SERM'S designa compuestos no esteroides de alta afinidad al receptor estrogénico, siendo capaces de modularlo y de desencadenar un efecto agonista o antagonista dependiendo del órgano blanco donde actúan [180]. El concepto SERM'S prácticamente se inicia cuando se estaban realizando estudios con el tamoxifeno -sustancia que hasta ese momento era considerada antiestrogénica-, en mujeres con cáncer de seno y se encontró elevación en la densidad mineral ósea, cuando lo esperado era disminución. Ese hallazgo fue denominado la paradoja del tamoxifeno, siendo demostrado posteriormente que un grupo de sustancias podían ejercer una actividad estrogénica mixta, de tipo agonista en algunos tejidos y antagonistas en otros tejidos. Dicha acción depende básicamente de la unión a los receptores alfa y beta estrogénicos, y de la capacidad de activar o de modificar dicho receptor. El tamoxifeno tiene indicación principalmente como adyuvante en el manejo del cáncer de seno, debiendo tenerse presente

que en mujeres en la post menopausia incrementa la densidad mineral ósea con la consiguiente disminución en las tasas de fracturas. Pero en mujeres en premenopausia, en virtud de la presencia de estradiol, causa disminución en la densidad mineral ósea. A nivel endometrial ejercen un efecto estrogénico estimulante, por lo cual producen hiperplasia endometrial y generan un potencial riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. Nunca se recomienda tamoxifeno como alternativa al uso de la terapia hormonal. El estudio "Breast Cancer Prevention Trial" (BCPT) [181] señaló que el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de seno en el 50% de las mujeres con alto riesgo de cáncer mamario debido a la edad o a una combinación de diversos factores de riesgo [182].

Otros SERM'S son los derivados de los benzotiofenos siendo el principal exponente el clorhidrato de raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno, químicamente distinto al tamoxifeno y al estradiol, con la capacidad de unirse al receptor de estrógenos, teniendo un perfil estrogénico en hueso y sobre los marcadores lipídicos de riesgo cardiovascular, mientras ejerce un perfil antiestrogénico sobre seno y endometrio, por tanto puede llegar a prevenir osteoporosis y fracturas óseas sin incrementar el riesgo de cáncer de seno, sin alterar negativamente lípidos y sin ameritar la necesidad de combinación con una progestina. En mujeres en postmenopausia, debido al impacto favorable sobre útero, la tasa de sangrado y/o manchado genital son menores que los que se suceden con la terapia hormonal, hecho que se puede observar en el estudio Eurolox [183] un estudio multicéntrico, doble ciego, realizado para evaluar los efectos uterinos en 1008 mujeres en postmenopausia que fueron randomizadas a recibir raloxifeno o 2 mgs/día de 17 beta-estradiol más 1 mgs/día de acetato de noretisterona en un esquema continuo.

El raloxifeno tiene su indicación precisa en la postmenopausia para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, como ha sido señalado por un amplio ensayo clínico randomizado, denominado "Multiple Outcomes of Raloxifeno Evolution" (MORE) [182,184,185,186], existiendo aprobación al respecto por la FDA desde 1998. Nunca debe recomendarse en mujeres con síntomas climatéricos ni en mujeres en premenopausia ya que el raloxifeno no disminuye, pudiendo incluso incrementar la presencia de síntomas vasomotores. Es importante señalar que el raloxifeno tiene un efecto favorable sobre lípidos al disminuir las LDL-colesterol, pero no es capaz de incrementar las HDL-colesterol y tampoco incrementa los triglicéridos, como si lo

hace la administración de estrógenos por vía oral. El raloxifeno no incrementa la sensibilidad mamaria, no tiene aún indicación en el manejo del cáncer de mama y tampoco se indica en el manejo de los cambios hipotróficos o atróficos del epitelio urogenital. Sigue siendo limitada la información sobre el efecto en el estado de ánimo y en la cognición. Aunque hace algunos años se generaron controversias para su clasificación e indicaciones por sus acciones diversas, hoy debe señalarse que no se considera terapia hormonal, estando, como se ha señalado, orientado a la prevención y manejo de la osteoporosis. El raloxifeno incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso pero a diferencia de los estrógenos y del tamoxifeno no causa incremento en el riesgo de hiperplasia ni cáncer endometrial

El MORE [182,186] es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, iniciado en 1994, para evaluar si tres años de uso de raloxifeno producían disminución en el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis [186], siendo otro de los objetivos determinar la incidencia de cáncer de seno [182]. El estudio fue adelantado en 180 centros clínicos de 25 países, principalmente en Estados Unidos y en Europa. Se incluyeron 7705 mujeres, con edad promedio 66.5 años, rango de 31 a 80 años, con 18.8 años promedio desde la menopausia y teniendo antecedente de cáncer de seno el 12.2%. Las participantes tenían osteoporosis definida como densidad mineral ósea de -2.5 SD por debajo del promedio de mujeres jóvenes normales. Se excluyeron mujeres con cáncer de seno, cáncer endometrial, sangrado uterino anormal, accidente cerebro vascular, enfermedad tromboembólica y las mujeres que en los seis meses previos habían recibido estrógeno, andrógeno o corticoides. Todas las participantes recibieron 500 mgs/día de calcio y 400 – 600 UI/día de colecalciferol. La población fue aleatorizada así: 2567 mujeres a recibir placebo, 2557 a recibir 60 mgs/día de raloxifeno y 2572 a recibir 120 mgs/día de raloxifeno. No existía diferencia estadística significativa entre los tres grupos. 1924 (75%) de las asignadas a placebo y 3977 (78%) a los grupo de raloxifeno completaron los tres años de seguimiento. La Tabla N° 19 presenta las características demográficas de la población a estudiar. 54 eventos de cáncer de seno de presentaron en las 7705 mujeres participantes. 32 eventos de cáncer de seno, incluidos los cánceres invasivos, no invasivos o de invasión incierta, entre las 2576 mujeres del grupo placebo que equivalen a 7484 mujeres/años de seguimiento y a 4.3 eventos totales de cáncer de seno por cada 1.000 mujeres/año, frente a 22 eventos en 5129 mujeres que utilizaban raloxifeno que equivalen a 15007 mujeres/año

de seguimiento y a 1.5 eventos totales de cáncer de seno por cada 1.000 mujeres/año. Cifras que permiten encontrar RR: 0.35 (IC: 0.21 - 0.58), diferencia significativa que señala la reducción del riesgo total de cáncer de seno. Cuando se toman en consideración sólo cáncer de seno invasivo se presentaron 27 eventos en el grupo placebo o sea 3.8 cáncer invasivo de seno por 1.000 mujeres /año frente a 13 eventos en el grupo raloxifeno, o sea 0.9 por 1.000 mujer/año, para RR: 0.24 (IC: 0.13 – 0.44). Ello significa que se necesitan tratar 126 mujeres para prevenir un caso de cáncer de seno invasivo. La reducción en el riesgo de cáncer de seno invasivo fue similar con las dos dosis estudiadas. Para 60 mgs/día de raloxifeno, el RR: 0.22 (IC: 0.10 – 0.56). Ello significa una reducción del 76% en el riesgo de nuevo cáncer de seno invasivo, al realizar seguimiento por 40 meses, en mujeres en postmenopausia, con osteoporosis.

La publicación [182] señala efectos desventajosos propios del raloxifeno sobre oleadas de calor, las cuales fueron referidas en el 6.4% de las mujeres que recibían placebo, en el 9.7% de las que recibían 60 mgs/día de raloxifeno y en el 11.9% de las que recibían 120 mgs/día, debido al incremento que genera en las oleadas de calor, el raloxifeno no se recomienda durante la transición menopáusica.

El estudio MORE [186] señala que el riesgo de tromboembolismo venoso es 3.1 veces mayor entre las mujeres de raloxifeno que las de placebo, lo cual se relaciona con el efecto estrogénico que tiene el raloxifeno. 8 eventos en el grupo placebo y 49 en los dos grupos de raloxifeno, para un RR: 3.1 (IC: 1.5 – 6.2). Debe señalarse y recordarse que las mujeres que tienen antecedente de trombosis venosa o embolismo pulmonar no deben recibir raloxifeno, y tampoco estrógenos. Si los reciben y van a ser sometidos a cirugía mayor o a inmovilización deben suspenderlos [182]. Además el raloxifeno disminuye el LDL-Colesterol pero no modifica los niveles de las HDL-Colesterol.

Sentencia Cummings et al [182] que el raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de seno en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, e informan que el estudio MORE ha sido continuado para definir eficacia y seguridad a largo plazo. Pasado un tiempo es Cauley et al [184] quienes presentan los resultados con respecto a cáncer de seno, luego de seguimiento por cuatro años y observan que la reducción del riesgo de cáncer de seno invasivo continúa siendo del 72% RR: 0.28. Se deduce que 93 mujeres en postmenopausia con osteoporosis deben recibir raloxifeno por cuatro años, para prevenir un caso de cáncer de

seno invasivo. Además se ha señalado que el raloxifeno no incrementan la densidad mamaria después de dos años de tratamiento, por lo tanto no interfieren para la adecuada valoración por mamografía.

4 casos de cáncer de endometrio se presentaron en el grupo placebo y 6 en el grupo raloxifeno para un RR: 0.8 (IC: 0.2 – 2.7). Dado que no existe evidencia que señale que el raloxifeno incrementa el riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio, no se hace necesario la combinación con una progestina, tampoco es necesaria la realización rutinaria o seriada de biopsia de endometrio y tampoco el seguimiento ecográfico.

Ettinger et al [186] publica en JAMA de 1999, los resultados obtenidos en el MORE, para determinar el impacto del raloxifeno en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Se realizó valoración por densidad mineral ósea así como por marcadores bioquímicos de recambio óseo, encontrándose que las mujeres que recibieron principio activo tuvieron menos fracturas vertebrales nuevas, sin importar si tuvieron fracturas vertebrales previas. El riesgo de fracturas vertebrales disminuyó 30% en las mujeres que usaron raloxifeno. 231 fracturas vertebrales (10.1%) de las 2292 del grupo placebo, 148 fracturas (6.6%) de 2259 mujeres en el grupo de 60 mgs/día de raloxifeno y 124 (5.4%) de 2272 que recibían 120 mgs/día de raloxifeno. Riesgo relativo de la administración de 60 mgs/día frente a placebo, RR: 0.7 (IC: 0.5 -0.8) y el riesgo relativo de administrar raloxifeno a 120 mgs/día frente a placebo, RR: 0.8 (IC: 0.4 – 0.7). Se observó reducción del riesgo de fractura vertebral del 49% en aquellas mujeres con osteoporosis que no tenían fractura vertebral previa. RR: 0.3 (IC: 0.3 - 0.7). No hay diferencias significativas entre las dos dosis de raloxifeno.

En cuanto a fracturas no vertebrales [186], se presentaron en 240 mujeres (9.3%) del placebo y 437 (8.5%) del grupo raloxifeno. RR: 0.9 (IC: 0.8- 1.1). Fractura de muñeca se presentaron 86 (3.3%) en placebo frente 151 (2.9%) de raloxifeno, para RR: 0.9 (IC: 0.6 -1.1). Se presentaron 18 (0.7%) fractura de cadera en el grupo placebo y 40 (0.8%) en el grupo de raloxifeno para RR: 1.1 (=0.6 -1.9). En todos los eventos las diferencias no son significativas. A nivel de tobillo 28 eventos (1.1%) en el grupo placebo frente a 34 (0.7%) en el grupo raloxifeno para RR: 0.6 (IC: 0.4 – 1.0) que sí es estadísticamente significativo. Se debe recordar que todas las mujeres del grupo de raloxifeno y del grupo placebo recibieron calcio más colecalciferol lo que puede haber atenuado el riesgo de fractura en ambos grupos. En

la década de los noventa, Chapuy et al, así como Dawson-Hughes B et al habían señalado que la combinación de calcio más colecalciferol reducía significativamente el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres ancianas [186].

La densidad mineral ósea luego de 36 meses de tratamiento se incrementó en el 2.1% a nivel de cuello femoral y el 2.6% de columna en el grupo de 60 mgs/día de raloxifeno y 2.4% y 2.7% en cuello femoral y columna respectivamente con 120 mgs/día de raloxifeno, alcanzándose el pico máximo a los 24 meses y permaneciendo constante entre dos y tres años. Pier Delmas [187] con datos del estudio europeo de prevención de osteoporosis señala que existe un incremento del 2% en densidad mineral ósea de columna y cadera después de tres o cuatro años de uso de raloxifeno en mujeres en postmenopausia temprana sin osteoporosis. Aunque el efecto del raloxifeno sobre la densidad mineral ósea – al igual que sobre marcadores bioquímicos -, tienen la mitad del impacto benéfico que causa el alendronato, la reducción en el riesgo de fractura vertebral es similar, permitiendo la validez del concepto que el solo incremento de la densidad mineral ósea no es el único factor que participa en la disminución del riesgo de fractura.

Barret-connor et al en Jama del 2002 se publica una evaluación de los eventos cardiovasculares del MORE, luego de cuatro años de seguimiento [185]. 2576 mujeres en el grupo placebo y 2557 mujeres en el grupo de 60 Mgs/día de raloxifeno. 96 (3.7%) eventos cardiovasculares de cualquier índole se presentaron en el grupo placebo y 82 (3.2%) en el grupo medicado para un RR: 0.86 (IC: 0.64 – 1.15). Sobre eventos coronarios se presentaron 2.1% en el grupo placebo y 1.8% en el grupo raloxifeno. RR: 0.82 (0.56 -1.22). En cuanto a accidente vascular cerebral 1.6% en el grupo placebo y 1.4% en el grupo raloxifeno para RR: 0.91 (IC: 0.57 – 1.37), observándose que raloxifeno no afecta significativamente el riesgo cardiovascular, ni lo incrementa ni ejerce protección, según se desprende de la cohorte estudiada. No obstante en el subgrupo de mujeres con aumento de riesgo cardiovascular, se produjo efecto benéfico al reducirse en forma significativa la presencia de acontecimientos cardiovasculares con un RR: 0.6 (IC: 0.4 -0.9)

Un estudio en marcha es el “Raloxifene Use for The Heart” (RUTH) [188] un estudio multicéntrico, internacional en 26 países, randomizado, doble ciego, placebo controlado diseñado para evaluar 10.000 mujeres de más de 55 años de edad, de más de un año de postmenopausia y

con riesgo incrementado de evento cardiovascular mayor, ejerciendo seguimiento entre 5 y 7.2 años, con el objetivo central de establecer la relación entre 60 mgs/día de raloxifeno y la presencia de eventos cardiovasculares, sobre todo coronarios. El estudio está planeado para detectar un mínimo de 1670 eventos cardiovasculares antes de ser finalizado. Otro de los objetivos es establecer si existe disminución en el riesgo de cáncer de seno invasivo en mujeres posmenopáusicas con riesgo de evento coronario. A la fecha son totalmente secretos los resultados obtenidos. Otro estudio en curso es el “Study of Tamoxifeno and Raloxifeno” (STAR), un estudio randomizado, para determinar si el raloxifeno es más o menos efectivo que el tamoxifeno para reducir la incidencia de cáncer de seno invasivo en mujeres en postmenopausia que tienen incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de seno, incluyéndose en ello el hecho de un diagnóstico previo de carcinoma lobular in situ

Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators (STEAR's).

Al grupo STEAR's pertenecen moléculas que tienen la capacidad de regular selectivamente la actividad estrogénica, las cuales anteriormente se les conocía como sustancias con acción tejido específico [180]. El principal exponente de éste grupo es la tibolona [123], sustancia que no es un estrógeno, si no un esteroide sintético que a nivel tisular se convierte en los metabolitos activos: 3-alfa hidroxí tibolona, 3 beta hidroxí tibolona y delta 4 isómero tibolona. Estos metabolitos se diferencian por la habilidad que tienen para unirse a receptores estrogénicos, progestagénicos y androgénicos. Los metabolitos hidroxí actúan sobre el receptor estrogénico con capacidad de modificarlo y por tanto ejercen la actividad como un estrógeno. El otro metabolito no actúa sobre el receptor estrogénico y se une a los receptores de progestágenos y andrógenos. La tibolona se convierte en sus metabolitos a nivel de los tejidos, por tanto su conversión es específica del tejido, definiéndose como un producto de acción tejido específica [31,123].

La tibolona realiza un efecto estrogénico a nivel cerebral, lo cual lleva a mejoría de los síntomas climatéricos tales como los síntomas vasomotores, las sudoraciones y la irritabilidad. Las oleadas de calor se reducen significativamente cuando se utilizan 2.5 mgs diario de tibolona. Recientes estudios utilizando la mitad de dicha dosis, o sea 1.25 mgs/día, también señalan un efecto benéfico, aunque menos palpable, ello es el concepto muy nuevo de las bajas dosis de tibolona.

Puede utilizarse tibolona para el manejo de las oleadas de calor que se presentan en las mujeres que utilizan análogos de la GnRH en el tratamiento médico de la endometriosis o la miomatosis uterina, es la denominada terapia Ad-back [189].

También tibolona tiene efecto estrogénico en el tejido vaginal, en los huesos y en los vasos sanguíneos. Algunos estudios han señalado mejoría en la maduración de las células vaginales, lo cual es un efecto fundamentalmente de tipo estrogénico. También se produce mejoría de la sequedad vaginal, mejoría de los procesos recidivantes de leucorreas que suelen tener relación con el menor grosor del epitelio vaginal. Hay menor traumatismo genital durante el coito con mejoría del dolor, y con génesis de bienestar en la relación sexual. No existe diferencia entre la administración de tibolona y terapia estrogénica en cuanto a los beneficios a nivel del tejido urogenital [189]. La mejoría del tejido genital conlleva un incremento en la libido y la respuesta que se ha señalado en los trabajos es comparable a la alcanzada con los andrógenos. Esa mejoría en los tejidos vaginales se relaciona con un incremento en el interés sexual, en las fantasías sexuales y en el orgasmo.

A nivel del tejido óseo es capaz la tibolona de estimular los receptores estrogénicos, siendo tan eficaz como la terapia hormonal, incrementando la densidad mineral ósea después de seis meses de tratamiento, generando un acoplamiento entre la resorción y la formación ósea, con disminución en los N-Telopéptidos. Las dosis de 2.5 mgs diarios y 1.25 mgs diarios de tibolona ejercen un efecto similar sobre el hueso. Igualmente esta molécula previene la pérdida ósea que esta asociada al uso de los análogos de la GnRH.

Los cambios sobre el aparato cardiovascular son bien conocidos: disminuye la HDL-Colesterol en un 20%, la LDL-Colesterol es reducida ligeramente o sin cambios, la relación LDL/HDL es reducida, se reduce el colesterol total en el 10%, se reducen los triglicéridos y la lipoproteína lp(a). Existen muchos estudios, fundamentalmente en monos y algunos observacionales para tratar de precisar el impacto de la reducción en las HDL, existiendo controversia con respecto a los resultados obtenidos. Se produce disminución de la oxidación del LDL-Colesterol y se produce un rápido cambio en la densidad del LDL-Colesterol, haciéndose menor. Ambos efectos son benéficos al no contribuir a la aterogénesis (F-4). A su vez un potencial riesgo aterogénico puede estar relacionado con la disminución de las

HDL-Colesterol, lo cual se asocia con disminución de la endotelina y lipoproteína lp(a). Se ha señalado que el descenso de la HDL-Colesterol se produce por un lapso de dos años y luego regresa a lo normal. Speroff [189] cita un estudio de Certinkoya et al, quienes concluyen que la disminución de la HDL-Colesterol producida por efecto de la tibolona es estadísticamente insignificante. La tibolona no produce cambios en la homocisteína, una sustancia presente en la circulación que ha sido fuertemente relacionada con un riesgo de enfermedad arterial coronaria. Se produce una elevación en la proteína C reactiva, con un incremento en tres o cuatro veces, de forma similar como sucede con la terapia hormonal [180].

La administración de 2.5 mgs/día de tibolona en la mujer anciana con diabetes tipo II, no produce cambios significativos en el perfil de lípidos, tampoco parece afectar las cifras de tensión arterial en mujeres con hipertensión arterial. La tibolona puede ser vista como una atractiva opción para mujeres en postmenopausia que padecen diabetes o hipertensión arterial. Aunque no existe incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso, hacen falta estudios que respalden la observación que indica que la tibolona actúa sobre los factores de coagulación de forma benéfica, disminuye el fibrinógeno, disminuye el factor VII, disminuye PAI-i, disminuye el activador del Plasminógeno tisular y potencialmente como efecto indeseable disminuye la antitrombina e incrementa los productos de degradación de la fibrina dándose por tanto un incremento de la fibrinólisis y por tanto de la trombosis, todo lo cual puede terminar en un efecto clínico neutral. A nivel cardiovascular, al parecer también existe un efecto neutral. Se hacen necesarios ensayos clínicos que colaboren en la puntualización de estas aseveraciones [180].

A nivel endometrial el metabolito producido es el delta 4 isómero tibolona, sustancia que no tiene actividad estrogénica sino progestacional y actuando localmente sobre receptores progestagénicos lleva a la atrofia endometrial, siendo la amenorrea una observación clínica muy frecuente. Esa es la razón por la cual la administración de tibolona en mujeres con útero intacto no amerita la administración de progestina. También la tibolona puede administrarse en mujeres que han sido sometidas a histerectomía, ya que estimula estrogénica y adecuadamente el resto del aparato urogenital. El uso de tibolona en mujeres posmenopáusicas con lleva a que más del 90% continúen presentado ausencia de sangrado. Debe informarse a las mujeres que el sangrado o manchado persistente suele ocurrir en los

primeros tres meses de uso de la tibolona. En un estudio doble ciego se ha señalado que es significativamente favorable la tibolona sobre la terapia hormonal, en cuanto a frecuencia de amenorrea, número de días de sangrado y tasas de abandono por sangrado. El 95% de las pacientes de tibolona estaban en amenorrea después de tres meses de tratamiento, frente al 75% de las que tomaban terapia hormonal combinada continua. En ese mismo estudio se señala que la tasa de abandono de la tibolona por sangrado genital, es del 2% y del 12% en las usuarias de terapia hormonal. No se recomienda la administración de tibolona a mujeres en premenopausia y en la perimenopausia, debido a que todavía existe una relativa producción estrogénica, por lo tanto son frecuentes la presencia de períodos intensos y duraderos de sangrado genital. El sangrado persistente dado por un inadecuado control endometrial suele ser mayor con 2.5 mgs/día de tibolona que los observado con 1.25 mgs/día de tibolona [20,189].

A nivel cerebral también se produce el delta 4 isómero tibolona, que actuando sobre receptores androgénicos puede generar mejoría en el estado emotivo y en la libido. Dicho metabolito participa directamente en el estímulo neuronal que lleva al aumento en los niveles de los neurotransmisores en general, y de las beta endorfinas en particular. El delta 4 isómero tibolona juega un importante papel en la excitación y en una adecuada respuesta sexual, sin que se produzca virilización [131].

Diversos estudios experimentales y básicos In Vitro han señalado que la tibolona inhibe la proliferación celular al estudiar líneas celulares del cáncer de seno. El tejido mamario normal y anormal contiene todas las enzimas necesarias para la formación de estrógenos, siendo las principales: sulfatasa, aromatasas y la 17 beta hidroxisteroide dehidrogenasa. Se ha señalado que los metabolitos de la tibolona, en especial el delta 4- isómero tibolona, en virtud a la inhibición de esas enzimas, son potentes inhibidores de la producción intracrina de estradiol en el tejido mamario [131]. La terapia hormonal incrementa la densidad mamaria en 10% al 20%, cuando se administra estrógeno sólo, y 20% al 35% cuando se utiliza estrógeno/progestina, cambios que se dan desde los primeros meses de tratamiento, en contraste la tibolona no incrementa la densidad mamaria, la disminuye y genera disminución en la mastalgia. Esa menor densidad mamaria pudiese facilitar el estudio a través de mamografía, incrementando notoriamente el poder diagnóstico de la valoración. En un estudio realizado por Valdivia y colaboradores y publicado en *Fertility and*

Sterility del 2004 [131] se señala que un año de tratamiento con tibolona induce disminución de la densidad mamaria con reducción en la proliferación celular y estimulación de la apoptosis, mientras que la administración de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona luego de un año de tratamiento incrementan la densidad del seno, pueden producir proliferación celular e inhibición de la apoptosis, lo cual puede hacer pensar que la acción sobre tejido mamario de la tibolona, es diferente al efecto de la terapia hormonal. Ello lo aseveran los investigadores ya citados quienes utilizaron como marcador de proliferación celular el anticuerpo monoclonal Ki67 que reacciona con antígenos nucleares que se expresan solamente en células proliferativas. Además utilizaron como marcador de apoptosis al Bcl-2, una familia de proteínas que median enzimas proapoptóticas. Las Bcl-2 se consideran antiapoptóticas.

Si bien a partir de estudios en animales se había señalado la posibilidad de una menor frecuencia de cáncer de seno con el uso de tibolona, con un efecto similar al tamoxifeno, en agosto del 2003 se publica "Million Women Study", [121] un estudio observacional, donde se señala que la tibolona incrementa el riesgo de cáncer de seno con un riesgo relativo de 1.45 (IC: 1.25- 1.67), además se encontró que la incidencia de cáncer de seno en mujeres tratadas con tibolona era 1.59 por 1000 mujeres/año, frente a 3.15 por 1000 mujeres/año que recibían placebo. Tabla N° 28.

La tibolona es una molécula apropiada como alternativa a la terapia hormonal. Los efectos biológicos relacionados a la tibolona y sus metabolitos señalan que no impactan los riesgos desde el punto de vista cardiovascular. Para la presente grandes ensayos clínicos se han diseñado y se están realizando. (1°) "Long-Term Interventional Fracture Study in Osteoporotic Patients" (THE LIFT STUDY). (2°) "Osteoporosis Prevention and Antiatherosclerosis effects of Tibolone" (THE OPAL STUDY), para precisar directamente el efecto sobre hueso y sobre el aparato cardiovascular. (3°) "Livial Interventions following Breast cáncer, efficacy, Recurrente and Tolerability Endpoints" (LIBERATE). (4°) "Tibolone Histological of The endometrium and Breast Endpoints Study" (THEBES), en el cual se evalúa la respuesta endometrial. Los resultados de estos ensayos clínicos estarán disponibles dentro de algunos años [20].

OTRAS SUSTANCIAS NO HORMONALES PARA LAS OLEADAS DE CALOR.

La indicación principal de la terapia hormonal es el manejo y alivio total de las oleadas de calor. Aunque la eficacia es notoriamente elevada, existen situaciones en las cuales se prefiera o se desee no utilizar medidas hormonales. Son propuestas para el manejo de las oleadas de calor, sustancias que inhiben la recaptación de la serotonina, especialmente el venlafaxine, paroxetina y fluoxetina. Loprinzi et al [190] realizaron una valoración del efecto del venlafaxine en oleadas de calor en mujeres sobrevivientes de cáncer de seno. 191 mujeres con más de 14 episodios de oleadas de calor por semana fueron randomizadas a cuatro grupos. El primero recibió 37.5 mgs/día de venlafaxine por 28 días. El segundo grupo recibió venlafaxine a 37.5 mgs/día por siete días, seguido de 75 mgs/día por veintiún días. Al tercer grupo se le administró 37.5 mgs/día de venlafaxine por siete días, seguido de venlafaxine 75 mgs/día por siete días y 150 mgs/día de venlafaxine por catorce días. El cuarto grupo recibió un placebo. No fueron incluidas pacientes que tenían historia de depresión, las que tomaban medicamentos para las oleadas de calor o tenían hipertensión arterial no controlada. Después del seguimiento de cuatro semanas, todas las pacientes que recibían venlafaxine en los diferentes esquemas experimentaron reducción marcada del número de oleadas de calor, con diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo. En el grupo número uno, se redujo el score de la frecuencia de oleadas de calor en el 37%, en el grupo dos la frecuencia de las oleadas de calor fue del 61% sin observarse beneficio extra cuando se observó el tercer grupo que tenía dosis más elevadas. En el grupo placebo se presentó reducción del score en el 27%. Los más comunes efectos secundarios que ocurrieron con venlafaxine fueron disminución en el apetito, náuseas, boca seca y constipación. De los inhibidores de la recaptación de serotonina, con la venlafaxine es con la cual existe mayor evidencia, y se sugiere usar 37.5 mgs dos veces al día. Paroxetine y fluoxetine también son efectivos para reducir las oleadas de calor en mujeres en postmenopausia. La inhibición de los receptores de serotonina surge como una buena alternativa no hormonal para el manejo de las oleadas de calor por periodos cortos.

DECIMA REFLEXIÓN

La Terapia Hormonal: Una estrategia vigente

*“Eres como la noche, callada y constelada.
Tu silencio es de estrella, tan lejano y sencillo”*

Pablo Neruda



medida que estudios experimentales y observacionales señalaban que la disminución estrogénica de la menopausia causaba un deterioro en diferentes tejidos, se planteó la posibilidad que la terapia hormonal llevase a la recuperación e incluso a la prevención de algunas enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer. A partir de allí se plantearon los beneficios de los estrógenos y por tanto la necesidad de una administración prolongada en el tiempo, masiva dentro de la población sin importar el momento de inicio y se llegó a generalizar el concepto de terapia hormonal para todas las mujeres en climaterio y para toda la vida. Publicaciones que hacían parte del Nurses health Study llevaron a la posibilidad de protección cardiovascular con los estrógenos, lo cual hoy día está revaluado para las mujeres mayores, que llevan muchos años de postmenopausia, por los resultados obtenidos en las dos ramas del WHI [18,19], que aunque controversial, está realizado bajo el marco de las nuevas estrategias investigativas de rigurosas exigencias, estudios prospectivos aleatorizados que son considerados los de mayor peso científico, no obstante la disponibilidad de resultados obtenidos en estudios con bajas dosis de estrógenos que llevan a algunos autores a postular que estas nuevas dosis si pueden ofrecer determinada protección cardiovascular, siempre y cuando no existan alteraciones en el endotelio vascular. En mujeres durante la transición menopáusica se ha observado que al administrar estrógeno se mejora la función vascular endotelial, y la adición de un progestágeno de tipo antiandrogénico no se afecta dicho beneficio. Diversos estudios experimentales y observacionales han señalado que en postmenopausia la dilatación endotelial flujo

dependiente en el antebrazo mejora con la terapia hormonal. Vitale et al [191] han informado que la terapia hormonal mejora la función vascular endotelial y reduce las concentraciones plasmáticas de endotelina-1 en mujeres en postmenopausia con un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria.

Pese a la controversia, los resultados obtenidos y publicados en los dos últimos años, generaron modificaciones conceptuales que llevaron a replanteamientos en la administración de la terapia hormonal, y el más importante es que pasó de ser generalizada a ser individualizada [146,150,196]. La mujer en climaterio debe recibir una atención integral de su condición de salud relacionada con la edad y no solamente ser sometida a la decisión unilateral del profesional de salud de darle o no terapia hormonal. El redimensionamiento de la terapia hormonal, implica un perfil distinto y seguir siendo herramienta válida para la atención en salud de la mujer en climaterio. La terapia hormonal debe dejar de ser considerada la única estrategia de manejo del climaterio y pasar a ser una más de todo lo que dispone el profesional de la salud, para el cuidado de la mujer. En ello se involucran las medidas no farmacológicas y toda la gama de distintos preparados farmacéuticos.

Se plantea que la perspectiva de atención de la mujer en climaterio debe ser de atención primaria, donde se realice prevención cardiovascular, prevención del cáncer de cuello uterino, endometrio y seno, así como prevención de osteoporosis. Una atención que sea brindada con altos estándares de calidad, que busque la conservación de una buena calidad de vida, que ofrezca terapia hormonal como una opción farmacológica que debe ser suficientemente motivada al instante de la prescripción. Al indicarla se deben tener en cuenta los riesgos propios de la mujer en evaluación, los riesgos modificables y los no modificables, así como los beneficios, los riesgos y los efectos secundarios propios de la sustancia, como se aplica a todo producto farmacéutico al tiempo de ser prescrito. La terapia hormonal se indica fundamentalmente para el manejo de los síntomas climatéricos, para el manejo de los síntomas urogenitales relacionados con la disminución de los estrógenos [192] y para la prevención de la osteoporosis y sus fracturas subsecuentes [150,196]. Para la terapia hormonal se amerita siempre un seguimiento, un manejo de los efectos secundarios y se sugiere una revaloración de la motivación de administración de forma anual [63].

La terapia hormonal se debe administrar en la menor dosis efectiva, por el menor tiempo necesario y siempre tomando en consideración los

hábitos, los antecedentes personales y familiares, así como los gustos o deseos de la mujer en lo relacionado a la vía de administración. Están publicado estudios recientes en los cuales se han administrado dosis cada vez más bajas de estrógenos, como el estudio HOPE [27,28,29,30,31,32], donde se han observado persistencia de los efectos benéficos sobre los síntomas climatéricos, sobre el aparato genitourinario y sobre la masa ósea, siendo de esperar una minimización de los efectos secundarios y una menor posibilidad de los riesgos relacionados con la administración.

Los estudios HERS [23], HERS-II [24,25] y las dos ramas del WHI [18,19], modificaron el papel que se le asignaba al estrógeno en la protección cardiovascular. Hoy día no se debe iniciar o continuar la administración de estrógenos para ofrecer protección cardiovascular primaria o secundaria. Se deben tener presente en la mujer la presencia de factores de riesgos para cuadros de tipo trombo embólico y otros fenómenos cardiovasculares al momento de estudiar la necesidad de prescripción. Tampoco se debe administrar el Estrógeno buscando mejoría o prevención de la demencia senil, y mucho menos buscando reestablecer todas las características biológicas propias de la etapa reproductiva. No existen estudios que avalen la indicación para obtener beneficios de tipo cosméticos en especial a nivel de la piel, pese al conocimiento de los cambios que genera la pérdida del estrógeno endógeno. La terapia hormonal no es una estrategia para prevenir el envejecimiento. Los estudios enunciados que involucraron la administración de estrógenos más progestinas, al igual que el “Million Women Study” [121] han señalado un incremento ligero en el riesgo de cáncer de seno, lo cual obliga a la mamografía previo inicio de la terapia hormonal y a la vigilancia respectiva. La presencia de progestina dentro de la terapia hormonal es únicamente para protección endometrial. La introducción de progestina plantea nuevos interrogantes y modifica el entorno en el cual se administra el estrógeno. En la práctica diaria, no está indicada la prescripción de la terapia sea de sólo estrógenos o combinada con progestina en mujeres con antecedentes personales de cáncer de seno.

Los institutos de Salud de los Estados Unidos (NIH) al anunciar la suspensión de la rama de sólo estrógenos del WHI presentaron la buena noticia para las mujeres, al observarse como un hallazgo significativo que la terapia hormonal con estrógenos equinos conjugados a 0.625 mgs/día por casi siete años en mujeres con edad promedio superior a los 60 años de edad no se incrementa el riesgo de cáncer de seno.

Ello ofrece un panorama diferente, generador de menos temores para las mujeres que teniendo histerectomía previa, la administración de estrógenos sea considerada con indicación para prevención o como tratamiento de la osteoporosis. La mamografía también debe continuarse considerado importante dentro del seguimiento, siendo un estudio obligatorio a realizar antes de la administración de la terapia hormonal de solo estrógenos.

Están en desarrollo y en aplicación nuevas progestinas, drospirenona y trimegestona, que hormonalmente son más puros o neutros y por lo tanto relacionados con menos probabilidad de efectos indeseables, lo cual incrementa el perfil de opciones terapéuticas para la mujer en climaterio. El conocido acetato de medroxiprogesterona, está ahora disponible dentro de la terapia hormonal combinada a 1.5 mgs/día, dosis más baja que la utilizada en el WHI. Están también disponibles, ofreciendo sus ventajas y desventajas, los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel. Aunque se señala la teoría del efecto de clase de las hormonas, también se señala que todas las hormonas no son iguales, siendo las potencias y los impactos metabólicos diferentes y se esperan y también se suele recomendar que los datos y los efectos obtenidos con la administración de progestinas o Estrógenos específicos, no deban ser extrapolados y aplicados a otras moléculas similares, haciéndose necesaria la realización de los ensayos clínicos respectivos. Igual apreciación se tiene para las diferentes rutas de administración. Más allá incluso, los resultados obtenidos a una edad específica del climaterio, no debiese aplicarse a otras edades. Al momento de considerarse las cifras, debiese también tenerse presente factores o influjos genéticos, nutricionales, ambientales y culturales. Para el presente puede sentenciarse que la terapia hormonal es segura para mujeres entre 50 y 59 años de edad, con menos de 18 años de postmenopausia, con síntomas vasomotores, con atrofia vaginal, que no fuman, que no son obesas, que no toman alcohol, que hacen ejercicios de forma rutinaria, que reciben una dieta saludable y muy posiblemente si toman estatinas.

Debemos evitar el facilismo de estar en favor o contra de la terapia hormonal, recurso al cual se ha recurrido ante la dificultad de interpretación de las investigaciones publicadas recientemente y sobre todo a la gran desinformación generada a todos los niveles. Se debe evitar la polarización emocional de la terapia hormonal, situación que se ha venido sucediendo a nivel mundial en los dos últimos años [21]. Estar a favor para administrarla obstinadamente a todas las mujeres en

climaterio termina medicalizando la menopausia, o estar en contra para negarla a las mujeres con cuadros severos de síntomas climatéricos, o retirarla de las opciones terapéuticas de las mujeres en riesgo de osteoporosis o fracturas, es desafortunado. Irse a los dos extremos de las posibilidades, deja sin opciones validas a la mujer en climaterio. Debemos mirar de forma holística el manejo de la menopausia. Siendo el punto central la mejoría de la calidad de vida.

El profesional de la salud, sea Médico general o Ginecólogo, en ejercicio de atención primaria en salud a la mujer en climaterio, debe tener el suficiente y amplio criterio médico para seleccionar e individualizar las mujeres que se van a beneficiar de la terapia hormonal, y reconocer e identificar a aquellas que estarán en riesgo de cáncer de seno, la utilicen o no. Deberá con herramientas diferentes a la terapia hormonal hacer prevención cardiovascular tanto primaria como secundaria [12]. Del análisis de los datos presentes en el Framingham Study [109] se estima que si toda la población tuviese un peso optimo, se produciría un 25% menos de enfermedad coronaria y un 35% menos de accidente cerebrovascular. La atención en salud a la mujer en climaterio debe ser fundamentalmente una acción preventiva. El profesional debe ser sensible a que muchas mujeres tienen la necesidad de anticoncepción durante la transición menopáusica, aunque exista una infertilidad relativa [37]. La presencia de una gestación indeseada en este grupo etáreo suele también generar condiciones de riesgo para la mujer. La palabra menopausia debiese llevar inscrito en su contexto, ser tiempo de medicina preventiva. El cansancio, la pérdida de la memoria y los trastornos del sueño, están entre los síntomas más frecuentes en las mujeres en transición menopáusica y en postmenopausia.

Aplicando correctamente la semiología y poniendo en práctica todas las destrezas clínicas necesarias para la elaboración de una correcta y completa historia clínica, puede el Médico General como el especialista en Ginecología, establecer con precisión cuales son entre una larga lista, los diferentes factores de riesgo presentes.

Debe recordarse que los factores de riesgo para cáncer de ovario son: la infertilidad de tipo ovulatorio, la estimulación de la ovulación con el recurso de las gonadotropinas hipofisiarias, la dieta rica en grasa y los antecedentes familiares de cáncer de ovario, los cuales pueden relacionarse con la presencia de factores hereditarios o mutaciones genéticas [22].

Son factores de riesgo para cáncer de endometrio: la obesidad, múltiparidad, menarquia temprana, menopausia tardía, infertilidad, trastornos menstruales asociados a ciclos anovulatorios, los tumores ováricos que secretan estrógenos, el uso de tamoxifeno, hipertensión arterial, dieta alta en grasas saturadas, raza blanca, diabetes mellitus, hiperplasia endometrial atípica y el síndrome de ovarios poliquístico.

Son factores de riesgo para osteoporosis: historia familiar positiva, historia de fracturas patológicas, raza blanca, estatura baja, el hecho de ser mujer, la postmenopausia, el bajo índice de masa corporal, el sedentarismo, la escoliosis, la osteopenia, la menopausia temprana, el habito de fumar, la cirrosis hepática, el uso moderado o severo de alcohol, la dieta vegetariana, la diabetes mellitus, el síndrome de mala absorción, la nuliparidad, el hipogonadismo, la intolerancia a la lactosa, la baja ingesta de calcio, el uso prolongado de esteroides y las ingesta elevada de proteínas y fosfatos. Es fundamental la prevención de la osteoporosis, al respecto los servicios de medicina preventiva de la Task Force de los Estados unidos [193] en su posición de estamento del 2002 señalan que la densidad mineral ósea para tamizaje de osteoporosis debe realizarse a todas las mujeres mayores de 65 años de edad, ya que a esa edad se puede eficientemente diagnosticar y tratar a mujeres asintomáticas con osteoporosis, disminuyéndose el riesgo de fracturas. Esta orientación está en congruencia con la recomendación de NAMS del 2002 [65], donde se señalan las únicas razones para realizar densitometría ósea en menores a esa edad son las siguientes: (A) Presencia de dos de las siguientes situaciones: fractura no traumática antes de la menopausia, historia familiar de fractura de cadera o columna y tercero peso inferior a los 60 kilos. (B) Mujeres con causa medica de perdida de la masa ósea.

A su vez son considerados factores de riesgo cardiovascular: La hipertensión arterial, el hábito de fumar, la obesidad, la inactividad física, La edad mayor a 50 años en varones y mayor a 55 años en mujeres, las alteraciones de los lípidos, la diabetes mellitus, la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, la microalbuminemia, la intolerancia a la glucosa, la hipertrofia ventricular izquierda, la angina de pecho, la revascularización coronaria, la apoplejía, la isquemia cerebral transitoria, la enfermedad renal crónica, la enfermedad arterial periférica y la retinopatía. Es importante combatir la epidemia de obesidad, siendo el ejercicio constante y vigoroso una importantísima herramienta [43]. Se ha llegado a sentenciar que la enfermedad cardiovascular en una enfermedad en gran medida ambiental,

agrupándose los condicionantes ya señalados en modificables, potencialmente modificables y siendo los no modificables: el sexo, la edad y los antecedentes genéticos. Debe evitarse el alcohol. Desde 1988 Reaven introdujo el concepto de síndrome metabólico, también conocido como síndrome X o dismetabólico, conjuntos de anormalidades que se convierten en un importante riesgo cardiovascular. Se define síndrome metabólico como la presencia de tres de las siguientes alteraciones: (1°) Triglicéridos por encima de 150 mg/dl. (2°) HDL-Colesterol inferior a 50 mg/dl. (3°) Obesidad abdominal establecida por una circunferencia de cintura mayor a 88 centímetros. (4°) Tensión arterial igual o superior a 130/85 mm/Hg. (5°) Glicemia en ayunas igual o superior a 110 mg/dl. Es importante señalar que la adecuada prevención del síndrome metabólico se inicia en la adolescencia y se continúa durante toda la vida adulta. La American Heart Association (AHA) en conjunto con 33 sociedades científicas mundiales, incluidas North American Menopause Society (NAMS) y American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) realizaron una reunión de consenso para establecer el estado del arte de las diferentes terapias para la prevención cardiovascular. Los conceptos y las recomendaciones fueron publicados en febrero del 2004 y deben ser del conocimiento de todos los profesionales que cuidan de la salud de la mujer en periodo de climaterio [38]. También en el 2004 se han publicado los resultados del INTERHEART Study [97] un estudio de caso-control, internacional, estandarizado, realizado en 262 centros de 52 países de todo el mundo para valorar la potencia de factores de riesgo que se asocian a infarto del miocardio. En mujeres el hábito presente de fumar OD: 2.86 (IC: 2.36 – 3.48), diabetes: OD: 4.26 (IC: 3.51 – 5.18), hipertensión arterial OD: 2.95 (IC: 2.57 – 3.39), obesidad abdominal OD: 2.26 (IC: 1.90 – 2.68), todos muestran ser factores de riesgo estadísticamente significativos. Son protectores el consumo de frutas y vegetales OD: 0.58 (IC: 0.48 – 0.71) y el ejercicio OD: 0.48 (IC: 0.39 – 0.59), cifras que demuestran el valor preventivo de dichas intervenciones. En la consulta médica de todas las mujeres en menopausia se debiese aplicar periódicamente el Framingham Point Score [38,109], una escala sencilla y práctica que permite establecer el riesgo cardiovascular. En la Tabla N° 33 se presenta la diseñada para mujeres. Existe una similar para varones [39].

Deben tenerse presente los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de seno como: menarquia temprana, primer embarazo después de los 30 años de edad, historia familiar de cáncer de seno,

sedentarismo, índice de masa corporal sobre 30 kg/m², menopausia tardía, factores genéticos relacionados e hiperestrogenismo endógeno.

Son factores de riesgo para enfermedad de Alzheimer el Incremento de la edad, antecedente de familiares con Alzheimer, mutación de genes específicos en cromosomas 1,14,21, presencia de E4- Alelo Apolipoproteína E, antecedentes familiares con trisomía 21, género femenino, historia de episodios de depresión, antecedente de traumas craneoencefálicos, enfermedad del tiroides, bajo nivel educativo o falta de ejercicio mental, exposición a solventes y aluminio, deficiencia de estrógenos o estados hipoestrógenicos, presencia de radicales libres, presencia de oleadas de calor por tiempo prolongado, isquemia cerebral y enfermedad tromboembólica venosa.

Dentro del acto médico, en la relación médico-paciente, se debe puntualizar toda esa información y mirarla en la perspectiva adecuada. Ello es el tan señalado y muchas veces no comprendido punto de partida de la individualización, concepto que se hizo universal desde la publicación del WHI. La toma en consideración de todos esos puntos, más sus antecedentes médicos, nos llevan a una categorización que ha sido propuesta por Morris Notelovitz:

1. Mujeres sanas sin factores de riesgo.
2. Mujeres sanas con factores de riesgo.
3. Mujeres sanas con enfermedades latentes.
4. Mujeres con enfermedad sintomática.

La NAMS en sus recomendaciones de octubre del 2004 [4] señala que antes de la administración de terapia estrogénica o terapia hormonal debe hacerse una valoración completa de la salud, realizada a través de la aplicación global de la historia clínica, un adecuado examen clínico y la realización de la mamografía; otros exámenes específicos como la densitometría ósea, deben ser puntualmente individualizados. Las evaluaciones anuales del uso de la terapia hormonal, permiten observar si la mujer ha cambiado dentro de la categorización, si continua con motivación para utilizar estrógenos o estrógenos más progestina, si debe cambiarse la ruta de administración y si la dosis que se administra debe ajustarse ya sea incrementándola o disminuyéndola, dejamos sentado entonces que la terapia hormonal es flexible.

La terapia hormonal proporciona alivio importante de los síntomas relacionados con la menopausia, por lo tanto es fundamental que continúen las investigaciones [150]. Se amerita la realización de ensayos clínicos donde se comparen diferentes regímenes, dosis y compuestos tanto estrógenos como progestinas, precisándose en detalle los efectos en mujeres que están en edad de transición menopáusica. La NAMS en su pronunciamiento de octubre del 2004 [4] señala que es necesario investigar el perfil de beneficios y riesgos que ofrece la terapia hormonal combinada continua frente a la terapia hormonal combinada secuencial. Definir los efectos de la terapia hormonal sobre diferentes trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la esquizofrenia, enfermedad de parkinson, apnea del sueño, sobre la prevención y progresión de alteraciones oftalmológicas como las cataratas y la degeneración macular. Es fundamental establecer el papel de las diferentes progestinas en cáncer de seno y en el riesgo cardiovascular. Todavía es controvertido añadir andrógenos a la terapia hormonal, buscando estimular la libido y realizar prevención en la pérdida ósea, accionar limitado debido a varios efectos secundarios como la caída del cabello, el hirsutismo y el acné.

Es importante señalar que la menopausia quirúrgica suele ser muy traumática y conlleva un abrupto cese de la función ovárica, con una notoria e inmediata aparición de los síntomas vasomotores. Este grupo de mujeres suele ameritar más frecuentemente terapia hormonal y sobretodo a dosis estándares, ya que la administración de dosis bajas estrogénicas no evitan eficientemente las manifestaciones [14].

La menopausia es tiempo de incentivar a la mujer para seguir viviendo, es tiempo de mujer, para que siga viviendo con calidad de vida. La palabra menopausia debiese llevar inscrito en su contexto, ser tiempo de medicina preventiva. La mujer y también los varones deben obtener información científica relacionada con la menopausia. Las mujeres que tienen el conocimiento pueden discutir y tomar una mejor decisión. Es obligación de los profesionales de la salud, enseñarles a sus pacientes a ser deliberantes, a entender todo lo relacionado con las hormonas. Entre mayor sea el conocimiento de la mujer, mayor y mejor será la capacidad de la toma de decisión sobre el uso de la terapia hormonal. Esa enseñanza debe realizarse con términos simples y serenos. "The Women's Health Lifestyle Project" ha señalado claramente que el aumento de la circunferencia abdominal, la ganancia de peso, el incremento de los lípidos y el colesterol, así como la presencia de

otros marcadores de riesgo cardiovascular, pueden llegar a prevenirse realizando actividades educativas e informativas a las mujeres en edad de menopausia y en período de climaterio. Es fundamental y debe establecerse una adecuada relación médico – paciente, lo cual permite estructurar un tratamiento adecuado, llenar las necesidades individuales de la mujer y mejorar la adherencia al tratamiento.

EPILOGO

Las cifras escrituradas en tablas

*“A todos, a vosotros
los silenciosos seres de la noche
que tomaron mi mano en las tinieblas”*

Pablo Neruda



Las cifras obtenidas en las investigaciones científicas en general, y en particular con la terapia hormonal, deben ser correctamente observadas y colocadas en la dimensión apropiada. A partir de ellas se elaboran las conclusiones globales que terminan inmersas dentro de los protocolos y guías de manejo clínico.

Profundos conceptos propuestos dentro de nuevos saberes específicos como la epidemiología clínica y la bioestadística, han llevado a un nuevo posicionamiento de las cifras. Hoy los clínicos deben desarrollar y poner en práctica habilidades para moverse entre ellas y poderlas utilizar como herramientas válidas al momento de la intervención en las pacientes. Al utilizarlas, se debe colocar a nuestra paciente en la perspectiva adecuada, o sea precisar que tanto se parece ella a la población donde se realizaron los estudios. Se hace menester acercarse a las cifras que conforman las características demográficas de dicha población. Aspectos nutricionales, genéticos, raciales, hábitos y estilos de vida, culturales, etéreos, antecedentes patológicos familiares como personales y la presencia de enfermedades activas, son factores muy importantes que inducen diferencias y que se hace necesario dimensionar. Por tanto la lectura de las investigaciones nos obliga a detenernos en las cifras que conforman dichas características demográficas.

El advenimiento y la masificación de la medicina basada en pruebas, así como el delineamiento de las normas para la realización de los ensayos clínicos, a la sazón el nuevo estándar de oro de la investigación

científica, han generado nuevas formulas para presentar esas cifras. Debe tenerse presente que dichos valores numéricos pueden ser analizados desde diferentes puntos, desde lo absoluto o desde lo relativo. Por consiguiente es fundamental:

(1°) Precisar las características de las poblaciones en las cuales se realizaron los estudios experimentales, observacionales y los ensayos clínicos de relevancia que están causando impacto conceptual y generando conductas terapéuticas.

(2°) Definir que tanto la población estudiada se parece a la mujer en climaterio que solicita atención en salud, para poder estimar si los hallazgos, resultados, conclusiones y apreciaciones de los investigadores se pueden extrapolar y aplicar a sus necesidades sanitarias.

(3°) Observar los resultados obtenidos y la metodología adelantada, para tratar de enmarcarlos en los niveles de evidencia establecidos dentro de la medicina basada en pruebas, que son los que establecen el poder y el peso de la investigación.

(4°) Puntualizar el resultado numérico, definir si la cifra obtenida posee la significancia estadística suficiente para que se traduzca en un valor clínico que sea aplicable. Cuando el resultado obtenido no tiene un valor estadístico significativo, no existe importancia clínica.

Por consiguiente a partir de la medicina basada en las pruebas, se pueden elaborar guías y recomendaciones clínicas, con los datos correctamente colocados se puede mirar de forma holística la atención en salud de las mujeres en período de climaterio. La Tabla No. 13 presenta conceptos que son importantes para la práctica diaria.

Las siguientes tablas son un aporte para facilitar el ejercicio clínico del manejo de las cifras. Son una invitación a detenerse en ellas, a familiarizarse con los riesgos relativos para poder distinguirlos de los riesgos absolutos y a reflexionar sobre el impacto real que una condición saludable o patológica, una prueba diagnóstica o una acción terapéutica puede causar en la salud de la mujer en edad de menopausia o en período de climaterio. Es importante también la evidencia basada en la medicina, así como la medicina basada en la inteligencia.

TABLA N° 1		
Etapas vitales en la mujer		
ETAPAS VITALES		EDADES
NEONATAL	Recién Nacido	1 - 30 Días
INFANCIA	Lactancia Temprana	30 Días - 1 Año
	Lactancia Tardía	1 - 2 Años
	Preescolar	2 - 5 Años
	Escolar	5 - 9 Años
ADOLESCENCIA	Adolescencia Temprana (Menarquia)	9 - 14 Años
	Adolescencia Tardía	15 - 19 Años
ADULTEZ	Vida Reproductiva	20 - 45 Años
CLIMATERIO	Premenopausia	45 - 47 años
	Transición Menopáusica Menopausia Perimenopausia	48- 55 Años
	Postmenopausia temprana	55- 60 Años
	Postmenopausia tardía	60- 65 Años
ADULTEZ MAYOR	Senectud	65 Años y más

TABLA N° 2		
Población colombiana		
INDICADOR		CIFRAS
Totalidad de Habitantes (2003)		44'583.575
Habitantes Mayores de 50 años (2003)		6'465.281
Mujeres Mayores 50 de años (2003)		3'465.281
Mujeres con Osteoporosis (2003)		450.486 – 623.750
Mortalidad por Infarto Cardíaco (1999)	45-65 Años	74 x 100.000
	65 Años y Más	752 x 100.000
Mortalidad por Accidente Cerebro-vascular (1999)	45-65 Años	62 x 100.000
	65 Años y Más	524 x 100.000
Mortalidad por cáncer de seno (1999)		7.8 x 100.000

Tomado de Gómez G, Onatra W, Sánchez F. Climaterio y Menopausia. 2004 (39)

TABLA N° 3

Efectos de la Terapia Hormonal

Riesgo de fracturas por osteoporosis posmenopáusicas

ESTUDIO	REGION	RESULTADOS
WHI Estrógeno Más Progestina N= 16608 X=63.2 SD= 7.1	Cadera	Disminución significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.66 (IC: 0.45 - 0.98) 34% de disminución del riesgo Riesgo Absoluto 0.10% casos. 0.15% controles 10 frente 15 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 5 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
	Vértebra	Disminución significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.66 (IC: 0.44 - 0.98) 34% de disminución del riesgo Riesgo Absoluto: 0.09% casos. 0.15% controles 9 frente 15 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 6 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
	Total	Disminución significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.76 (IC: 0.69 - 0.85) 24% de disminución del riesgo Riesgo Absoluto: 1.47% casos. 1.91% controles 147 frente 191 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 44 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
HERS Estrógeno Más Progestina N=2763 X=67 SD=7	Cadera	Aumento no significativo del riesgo Riesgo Relativo: 1.16 (IC: 0.55 - 2.44) 16% de aumento del riesgo Riesgo Absoluto 1.47% casos. 1.91% controles 27 frente 23 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 4 eventos más por cada 10.000 mujeres/año
	Vértebra	Disminución no significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.74 (IC: 0.37 - 1.48) 13% de disminución del riesgo Riesgo Absoluto: 0.31% casos. 0.35% controles 25 frente 34 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 9 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
	Total	Disminución no significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.96 (IC: 0.76 - 1.20) 4% de aumento del riesgo Riesgo Absoluto: 2.61% casos. 2.81% controles 267 frente 280 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 13 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año

WHI (18). HERS (23)

TABLA N° 4

Efectos de la Terapia Hormonal

Riesgo de fracturas por osteoporosis posmenopáusicas

ESTUDIO	REGION	RESULTADOS
WHI Sólo Estrógenos N= 10739 X=63.2 SD= 7.3	Cadera	Disminución significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.61 (IC: 0.41 – 0.91) 30% de disminución del riesgo Riesgo Absoluto 0.11% casos. 0.17% controles 11 frente 17 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 6 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
	Vértebra	Disminución significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.62 (IC: 0.42 – 0.93) 30% de disminución del riesgo Riesgo Absoluto: 0.11% casos. 0.17% controles 11 frente 17 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 6 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
	Total	Disminución significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.70 (IC: 0.63 – 0.79) 30% de disminución del riesgo 139 frente 195 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 56 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
HERS-II Estrógeno Más Progestina N=2321 X=67 SD=7	Cadera	Aumento significativo del riesgo Riesgo Relativo: 2.11 (IC: 1.06 – 4.19) 87 frente 23 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 46 eventos más por cada 10.000 mujeres/año
	Vértebra	Aumento no significativo del riesgo Riesgo Relativo: 1.10 (IC: 0.49 – 2.50) 40 frente 37 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 3 eventos menos por cada 10.000 mujeres/año
	Total	Aumento no significativa del riesgo Riesgo Relativo: 1.22 (IC: 0.89 – 1.65) 357 frente 294 eventos anuales por 10.000 mujeres/año 63 eventos más por cada 10.000 mujeres/año

WHI (19). HERS-II (25)

TABLA N° 5

Riesgo relativo de incidencia de fracturas en usuarias actuales y nunca usuarias de diferentes tipos de terapia hormonal
Resultados del estudio del millón de mujeres

Terapia	Duración Años	Usuarías actual Casos/población	RR (IC)
Estrógenos solos	6.8	513/19189	0.65 (0.58 - 0.71)
Estrógenos equinos	7.5	219/8460	0.62 (0.54 - 0.71)
Menor de 0.625	7.4	158/6025	0.62 (0.53 - 0.73)
Mayor de 0.625	7.9	61/2412	0.61 (0.47 - 0.78)
Todo Estradiol	6.0	244/8706	0.68 (0.59 - 0.77)
Menor 1 mg/día oral	5.9	23/1037	0.55 (0.36 - 0.81)
Mayor 1 mg/día oral	6.4	16/844	0.47 (0.29 - 0.77)
Menor 50 ug transdérmica	5.8	151/4921	0.74 (0.62 - 0.87)
Mayor 50 ug transdérmica	6.7	36/1072	0.83 (0.60 - 1.15)
Vía oral	7.3	290/11546	0.60 (0.53 - 0.68)
Vía transdérmica	6.0	197/6360	0.75 (0.65 - 0.86)
Todos estrógenos/Progestina	5.4	539/22472	0.58 (0.53 - 0.64)
Esquema secuencial	5.9	364/15192	0.58 (0.52 - 0.65)
Esquema continuo	4.4	149/6411	0.56 (0.48 - 0.67)
Vía Vaginal	1.0	6/221	0.62 (0.28 - 1.39)
Todos uso terapia hormonal	5.9	1179/46122	0.62 (0.58 - 0.66)

Banks E. Et al. (71)

TABLA N° 6

Efectos del uso actual y nunca uso de la terapia hormonal en el riesgo de fractura, estratificado por características personales.
Resultados del estudio del millón de mujeres

Características	Duración años	Casos en Usuarías/ Nunca usuarias	RR(IC)
Menor 60 años	5.5	874/1543	0.63 (0.58 – 0.69)
Igual o más 60 años	7.0	305/1467	0.59 (0.52 – 0.67)
Menopausia menor 50 años	6.4	611/1437	0.61 (0.55 – 0.67)
Menopausia mayor 50 años	4.7	421/1496	0.61 (0.54 – 0.68)
Tiempo entre menopausia e inicio de terapia hormonal			
Menor de 5 años	6.5	807/3010	0.62 (0.57 – 0.67)
Igual o mayor a 5 años	3.8	154/3010	0.73 (0.62 – 0.86)
Fumadoras actuales	6.1	179/399	0.67 (0.56 – 0.80)
No fumadoras actuales	5.9	949/2443	0.61 (0.56 – 0.66)
Consumo de Alcohol	5.9	1000/2423	0.60 (0.56 – 0.65)
No consumo de Alcohol	6.3	179/587	0.68 (0.57 – 0.80)
IMC menor de 25	5.9	567/1315	0.60 (0.54 – 0.66)
IMC igual/mayor de 25	6.0	564/1532	0.64 (0.58 – 0.71)
Actividad Física			
Menor una vez semanal	5.9	636/1688	0.61 (0.56 – 0.67)
Mas una vez semanal	5.9	516/1230	0.62 (0.56 – 0.69)
Sin hijos	5.8	134/373	0.65 (0.53 – 0.79)
Con hijos	6.0	1040/2629	0.61 (0.57 – 0.66)
Uso de Anticonceptivos oral			
Alguna vez	5.8	693/1311	0.59 (0.54 – 0.65)
Nunca	6.1	479/1674	0.66 (0.59 – 0.73)

Banks E. Et al. (71)

TABLA N° 7			
Riesgo relativo de la incidencia de fractura, según sitio de fractura, entre usuarias actuales y nunca usuarias de terapia hormonal.			
Resultados del estudio del millón de mujeres			
Sitio de fractura	Duración/ años	Casos en Usuarias/ Nunca usuarias	RR (IC)
Muñeca	5.8	429/1473	0.45 (0.40 – 0.50)
Tobillo	6.2	253/579	0.70 (0.60 – 0.81)
Pie	5.6	184/311	0.89 (0.74 – 1.08)
Muslo	5.8	87/204	0.71 (0.55 – 0.92)
Hombro	5.4	56/127	0.71 (0.51 – 0.98)
Columna	5.3	50/64	1.20 (0.82 – 1.76)
Cadera	7.3	30/91	0.63 (0.40 – 0.94)

Banks E. Et al. (71)

TABLA N° 8	
Efectos de la Terapia Hormonal	
Efectos sobre cáncer colorectal.	
Estudio	Resultado
WHI Estrógenos Más Progestina	Disminución significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.63 (IC: 0.43 - 0.92) 37 % de disminución del riesgo Riesgo Absoluto 0.10% casos. 0.16% controles 10 frente 16 eventos anuales por 10.000 mujeres 6 mujeres menos pueden desarrollar cáncer
WHI Rama de Solo Estrógenos	Efecto neutro Riesgo Relativo: 1.08 (IC: 0.75 - 1.55) 8% de incremento de riesgo. Riesgo absoluto 0.17% casos. 0.16% controles 17 frente a 16 eventos anuales por 10.000 mujeres 1 mujer más puede desarrollar cáncer
HERS	Disminución no significativa del riesgo Riesgo Relativo: 0.81 (IC: 0.46 – 1.45) 19% de disminución del riesgo Riesgo Absoluto: 0.25% casos. 0.31% controles 25 frente 31 eventos anuales por 10.000 mujeres 6 mujeres menos pueden desarrollar fractura

HERS II (24). WHI (18). WHI (19)

TABLA N° 9

Características demográficas
The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)
Rama estrógeno/progestina y Rama sólo estrógeno.
Ensayo Clínico. Nivel de Evidencia I

Características	Estrógeno/ progestina	Solo estrógeno
Total Población	4532	2808
Rangos Etáreos		
65-69	2121 (46.7%)	1257 (44.7%)
70-74	1608 (35.5%)	1013 (37.6%)
Igual o mayor de 75	803 (17.8%)	538 (17.7%)
Raza/Etnias		
Indo americana- Alaska	=	16 (0.7%)
Asia y pacifica	=	33 (1.5%)
Negra	=	299 (10.8%)
Hispanica	=	75 (2.5%)
Blanca no hispanica	=	2337 (83.5%)
Otras	=	41 (1.3%)
Índice de Masa Corporal		
Menor de 25	=	676 (24.4%)
25 a 29	=	1036 (36.5%)
30 a 34	=	661 (23.5%)
Igual o mayor a 35	=	418 (16.5%)
Habito de Fumar		
Nunca	2348 (52.8%)	1503 (54.4%)
Pasado	1806 (39.8%)	1069 (38.8%)
Actual	378 (7.4%)	236 (6.8%)
Enfermedad cardiovascular		
Ausente	=	2435 (86.8%)
Presente	=	371 (13.2%)
Hipertensión arterial		
Ausente	=	1299 (44.7%)
Presente	=	1509 (55.3%)
Diabetes Mellitus		
Ausente	4227 (93.0%)	2501 (89.2%)
Presente	305 (7.0%)	307 (10.8%)
Síntomas Vasomotores		
Ausente	=	2504 (90.1%)
Presente	=	304 (9.9%)
Previo uso terapia hormonal		
Nunca	1001 (21.8%)	1540 (54.8%)
Duración menor 10 años	=	845 (30.4%)
Duración mayor 10 años	=	423 (14.8%)

Espeland M. et al (88), Shumaker S. et al (85).

Tabla N° 10	
Características demográficas	
Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)	
Estudio HERS: Estrógeno más Progestina	
n = 2763	
Características	Cifras
Total Población	2763
Edad Promedio	67+/-7
Raza Blanca	89%
Raza negra	8%
Fumadoras Actuales	13%
Tratamiento Diabetes	19%
Tensión arterial Sistólica	135 +/-19
Tensión arterial Diastólica	73+/-10
Promedio de LDL-Colesterol	145+/-37
Promedio de HDL-Colesterol	50+/-13
Promedio de Triglicéridos	167+/-64
Años desde la ultima Regla	18+/-8
Índice de Masa Corporal mayor 27	56%
Ejercicios tres veces/semana	39%
Hipertensión arterial	68%
Signos de Falla Cardíaca congestiva	10%
Revascularización coronaria Percutánea	45%
Infarto del Miocardio	50%
Bypass arteria coronaria	42%
Tratamiento con Aspirina	78%
Tratamiento con beta bloqueadores	33%
Medicación con Estatinas	35%
Medicación con bloqueadores calcio	55%
Medicación con inhibidores ECA	17%
Mediación con Diuréticos	28%
Medicación con diversos vitamínicos	29%

Simon J. (108). HERS (23)

Tabla N° 11

Características demográficas
Mental - Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)
Valoración de la función cognitiva
Estrógeno más Progestina
n = 1063
Ensayo Clínico. Nivel de Evidencia I

Características	Cifras
Edad	66.8 +/- 6.2
Raza blanca	90%
Años de educación	12.7 +/- 2.7
Fumadoras actuales	12%
Bebedoras semanales	3%
Índice de masa corporal	28.3 +/- 5.2
Ejercicios más tres veces/semana	41%
Oleadas de calor	15%
Trastornos del sueño	46%
LDL- colesterol	142.1 +/- 36.6
HDL - colesterol	50.3 +/- 13.4
Años desde la menopausia	17.9 +/- 7.7
Diabetes	19%
Uso previo de Terapia estrogénica	24.2%
Medicación con estatínas	38%
Medicación con aspirina	81%
Medicación con AINES	20%
Medicación con vitaminas	28%
Medicación con benzodiazepinas	5%

Grady D (89)

Tabla N° 12			
Resultados			
Mental - Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)			
Valoración de la función cognitiva			
Estrógeno más Progestina			
n = 1063			
Ensayo Clínico. Nivel de Evidencia I			
Test de evaluación	Terapia Hormonal	PLACEBO	Diferencia
Modified mini-mental Status	93.1	93.4	-0.4
Verbal fluency	15.9	16.6	-0.7
Boston naming	14.0	14.1	-0.1
Word list memory	19.7	20.1	-0.5
Word list recall	6.4	6.6	-0.1
Trails B	156.2	151.5	4.6
Geriatric Depression Scale	2.0	2.0	0.001

Grady D (89)

Tabla N° 13

Recomendaciones para mujeres en perimenopausia y postmenopausia
Estrategias para conservar la Salud
Acudir por lo menos una vez al año a consulta con su Médico, quien determinará la presencia de riesgos para enfermedad cardiovascular, para cáncer de seno, endometrio y cuello uterino, así como el riesgo para osteoporosis y para enfermedad de Alzheimer.
Finalizar el hábito de fumar.
Utilizar una alimentación sana, balanceada, baja en grasas saturadas, sal y carbohidratos, rica en frutas y vegetales.
Incluir grasas insaturadas, sobre todo del tipo omega 3, y la toma de una abundante cantidad de agua.
Controlar periódicamente y mantener el peso adecuado.
Tener en cuenta y preguntar si debe tomar suplementos de calcio y de vitamina D.
Hacer de forma rutinaria ejercicios, es importante una caminata de 40 minutos al menos cuatro veces por semana.
Tomar una citología Cervico vaginal cada seis meses.
Aprender y realizar mensualmente el auto examen de la mama, aunque ello debió aprenderse y realizarse desde la edad reproductiva.
El cáncer de mama se encuentra en notorio incremento, se use o no la Terapia Hormonal.
Solicitar y realizar una mamografía anual, la cual debe ser comparativa con los estudios previos. A veces se necesitará una ecografía mamaria
Controlar los niveles de colesterol, triglicéridos y glicemia, de forma anual. La periodicidad cambiará según los riesgos y resultados previos.
Evitar el consumo de alcohol, siendo permitido y saludable
Una copa diaria de vino tinto
Conservar o intensificar el hábito diario a la lectura
Seguir siendo activa, participativa y productiva para su núcleo familiar, laboral y social
Seguir ejerciendo su sexualidad, seguir siendo pareja y esforzarse por conservar su feminidad.
Comprender todos los cambios relacionados con la menopausia.
Compartir opiniones con su compañero, quien debe estar comprometido y ser oportuno estimulador y facilitador de los cuidados de la salud que debe ejercer la mujer.

Tabla N° 14

Características demográficas
The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial
Estudio WHI: Rama estrógeno más progestina [I8]
n = 16608
Ensayo Clínico. Nivel de Evidencia I

Características	Cifras
Total Población	16608
Edad Promedio	63.2 +/- 7.1
Rangos Etéreos	
50-59	5522 (33.4%)
60-69	7510 (45.3%)
70-79	3576 (21.3%)
Raza/Etnias	
Blanca	13945 (83.9%)
Negra	1124 (6.7%)
Hispanica	888 (5.3%)
Indo americana	56 (0.3%)
Asiática y Pacífica	363 (2.3%)
Desconocida	232 (1.5%)
Uso previo Hormonal	
Nunca	12304 (73.9%)
Pasado	3262 (19.7%)
Actual (lavado tres meses)	1034 (6.4%)
Índice de Masa Corporal	28.5 +/- 5.8
Menor de 25	5058 (30.4%)
25-29	5826 (35.5%)
Igual o mayor a 30	5636 (34.2%)
Tensión arterial sistólica	127.6 +/- 17.6
Tensión arterial Diastólica	75.6 +/- 9.1
Habito de Fumar	
Nunca	8177 (49.6%)
Pasado	6519 (39.9%)
Actual	1718 (10.5%)
Tratamiento Diabetes	724 (4.4%)
Tratamiento Hipertensión	5988 (35.7%)
Tratamiento Hipercolesterolemia	1960 (12.5%)
Tratamiento con Estatinas	1138 (6.9%)
Uso de Aspirina (+80 Mgs/día)	3254 (19.1%)
Historia de Infarto Miocardio	296 (1.6%)
Historia accidente vascular cerebral	138 (0.7%)
Historia de Angina	470 (2.8%)
Historia Tromboembolismo Venoso	141 (0.9%)
Antecedente Familiar Cáncer Seno	2441 (14.6%)

Tabla N° 15

Características demográficas
The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial [19]
Estudio WHI, Rama de sólo estrógeno. n = 10739
Ensayo Clínico. Nivel de Evidencia I.

Características	Cifras
Total Población	10739
Edad Promedio	63.6 +/- 7.3
Rangos Etéreos	
50-59	3310 (30.8%)
60-69	4852 (45.0%)
70-79	2577 (24.23%)
Raza/Etnias	
Blanca	8082 (75.5%)
Negra	1617 (14.7%)
Hispanica	655 (6.1%)
Indo americana	75 (0.8%)
Asiática y Pacífica	164 (1.6%)
Desconocida	146 (1.4%)
Uso previo Hormonal	
Nunca	5539(52.2%)
Pasado	3819(18.5%)
Actual (Lavado de tres meses)	1377 (12.6%)
Índice de Masa Corporal	30.1 +/- 6.1
Menor de 25	2206 (21.0%)
25-29	3707 (34.0%)
Igual o mayor a 30	4759 (45.0%)
Tensión arterial sistólica	130.4+/- 17.5
Tensión arterial Diastólica	76.5 +/- 9.1
Habito de Fumar	
Nunca	5428 (51.9%)
Pasado	4075 (37.8%)
Actual	1113 (10.3%)
Tratamiento Diabetes	821 (7.7%)
Tratamiento Hipertensión	4773 (48.0%)
Tratamiento Hipercolesterolemia	1460 (14.5%)
Tratamiento de Estadinas	821 (7.4%)
Uso de Aspirina (+80 Mgs/día)	2099 (19.4%)
Historia de Infarto miocardio	337 (3.1%)
Historia accidente vascular cerebral	168 (1.4%)
Historia de Angina	614 (5.8%)
Historia Tromboembolismo venoso	171 (1.6%)
Antecedente Familiar Cáncer seno	1763 (18.0%)
Histerectomía antes 40 años	4249 (39.8%)
Histerectomía 40-54 años	5623 (52.7%)
Histerectomía después 55 años	805 (7.5%)
Ooforectomia Bilateral	4049 (39.5%)

Tabla N° 16 Características demográficas Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS-II) Estudio HERS- II: Estrógeno más Progestina. n = 2321 Ensayo Clínico. Nivel de Evidencia	
Características	Cifras
Total Población	2321
Edad Promedio	67+/-7
Raza Blanca	90%
Fumadoras Actuales	12%
Tratamiento Diabetes	17%
Tensión arterial Sistólica	135 +/-18
Tensión arterial Diastólica	73+/-10
Promedio de LDL-Colesterol	144+/-38
Promedio de HDL-Colesterol	50+/-13
Promedio de lipoproteína (a)	33+/-31
Años desde la última Regla	18+/-8
Índice de Masa Corporal	29+/-5
Ejercicios tres veces/semana	40%
Signos de Falla Cardíaca congestiva	11%
Revascularización coronaria percutánea	45%
Infarto de Miocardio	50%
Bypass arteria coronaria	41%
Tratamiento con Aspirina	80%
Tratamiento con beta bloqueadores	33%
Medicación con Estatinas	36%
Medicación con inhibidores ECA	16%

[24,25]

Tabla N° 17

Hormonal Replacement Therapy Alter Breast Cáncer (HABITS)
Características de las mujeres en seguimiento.
Estudio HABITS. Estrógenos. Estrógenos más Progestinas
n = 345

	TERAPIA HORMONAL	SIN TERAPIA HORMONAL
Aleatorizadas	219	215
Seguimiento completo	174	171
Promedio de evaluaciones	3(1-15)	3(1-12)
Promedio años de seguimiento	2.1(0.1-5.3)	2.7(0.2-2.5)
Tiempo Cáncer y aleatorización	2.6(0.1-23.3)	2.7(0.2-26.5)
Promedio de edad	55.5(42-74)	55.0(40-74)
Nódulos positivos	38 de 147 (26%)	31 de 145 (21%)
Receptores Hormonales (+)	86 de 154 (56%)	73 de 151 (48%)
Receptores desconocidos	41 de 154 (27%)	33 de 151 (22%)
Mama conservada	100 de 162 (62%)	96 de 163 (56%)
T. Hormonal antes diagnóstico	86 de 165 (52%)	91 de 163 (56%)
Uso Tamoxifeno	36 de 174 (21%)	36 de 171 (21%)

Tomado de Moreno B. Comentario al HABITS.

Revista Colombiana de Menopausia. 2004;10(1):47-50

Tabla N° 18

Características demográficas
Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen Study
Estudio HOPE: Estrógeno. Estrógeno más Progestina
n = 2673

Ensayo Clínico Nivel de Evidencia I

Características	Cifras
Total Población	2673
Edad	53.3+/-4.9
Talla (CMS)	163.4+/-6.2
Peso (Kg.)	65.5+/-8.9
Índice de masa Corporal (Kg/Mt2)	24.4+/-2.8
Edad de Menopausia	48.5+/-4.3
Años desde la Menopausia	4.7+/-4.2
Paridad	2.8+/-1.8

[27,28,29,30,31,32]

Tabla N° 19

Características demográficas
Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
Estudio MORE: Raloxifeno
n = 7705

Ensayo Clínico Nivel de Evidencia I

Características	Cifras
Total Población	7705
Edad promedio	66.5
Edad mayor a 60 años	82.1%
Peso (Kg.)	63.7
Raza Blanca	95.7%
Índice de Masa corporal (Kg./Mt2)	25.2
Fumadoras	16.7%
Más 4 copas licor, por semana	17.4%
Tiempo promedio desde menopausia	18.7%
Antecedente familiar de cáncer seno	12.2%

[184,185]

Tabla N° 20

Características demográficas
Women's Estrogen-Progestin Lipid Lowering Hormone
Atherosclerosis Regression Trial
Estudio WELL-HART: Estrógeno. Estrógeno + progestina
n = 226

Ensayo Clínico Nivel de Evidencia I

Características	Cifras
Total Población	226
Edad Promedio	63.2 +/- 6.3
Raza Blanca no Hispánica	69 (30.5%)
Raza Negra no Hispánica	38 (16.8%)
Raza Hispánica	100 (44.2%)
Raza Asiática	19 (8.4%)
Nunca Casadas	15 (6.6%)
Casadas	103 (45.5%)
Separadas, Divorciadas	108 (47.7%)
Actualmente Fumadoras	26 (11.5%)
Anteriormente Fumadoras	89 (39.3%)
Nunca Fumadoras	111 (29.1%)
Diabéticas	115 (50.8%)
Histerectomizadas	100 (44.2%)
Tiempo desde Menopausia	18.2 años +/- 9.8
Tensión Arterial Sistólica	140.6 +/- 21.2
Tensión Arterial Diastólica	76.1 +/- 10.1
Peso en Libras	163.7 +/- 33.5
Índice de Masa Corporal	30.4 +/- 5.4

[102]

Tabla N° 21

**Características demográficas
Million Women Study
Estrógeno. Estrógeno más progestina. Tibolona
n = 1.084.110
Observacional. Cohorte**

	Cohorte	Nunca uso de Terapia hormonal	Cáncer de Seno	Muerte Cáncer de Seno
Premenopausia	63153	6023 (10%)	645	26
Perimenopáusia	77833	11356 (15%)	597	38
Postmenopausia	828923	436166 (53%)	7140	517
Menos de 5 Años	237639	127022 (53%)	1953	141
5 – 9 Años	295168	175700 (60%)	2724	185
10 o más Años	296116	133444 (45%)	2463	191
Desconocido	114201	96627 (85%)	982	56
Total	1084110	550172 (50%)	9364	637

Million Women Study Collaborators (121)

Tabla N° 22

Características demográficas
The Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE).
Estrógeno. Estrógenos más progestina. Vitaminas.
n = 423
Ensayo Clínico Nivel de Evidencia I

Característica	Cifra
Edad en años	65 +/- 9
Raza blanca	65%
Raza negra	29%
Otras razas	6%
Historia de infarto miocardio	43%
Historia de diabetes	37%
Historia de hipertensión arterial	76%
Fumadora actual	19%
Histerectomía previa	59%
Ooforectomía previa	37%
Historia de uso de terapia hormonal	37%
Medicación con aspirina	85%
Medicación con beta bloqueadores	63%
Medicación con bloqueadores calcio	43%
Medicación con hipolipemiantes orales	58%
Medicación con inhibidores ECA	40%
Medicación con nitratos	36%
Medicación con Diuréticos	38%
Cifras de tensión arterial sistólica	139 +/- 21
Cifras de tensión arterial diastólica	75 +/- 11
Índice de Masa corporal	30.7 +/- 6.1
Relación cintura/cadera	0.86 +/- 0.07
Colesterol total	200 +/- 43
LDL- Colesterol	119 +/- 38
HDL- Colesterol	51 +/- 13
Triglicéridos	162 +/- 99
Glucosa	126 +/- 63
Insulina	24 +/- 26
Hemoglobina A Glicosilada	6.6 +/- 1.8

Waters D- [101]

Tabla N° 23

Características demográficas
The EStrogen in the PRevention of ReInfarction Trial (ESPRIT)
Estrógenos (valerato de estradiol)
n = 1017
Ensayo Clínico Nivel de Evidencia I

Característica	Cifra
Edad de admisión con evento	62.5 +/- 5.1
Edad de ultima menstruación	46.3 +/- 5.2
Índice de Masa corporal	26.7 +/- 5.1
Fumadoras al ingreso	53%
Más una unidad alcohol/semana	38%
Raza Blanca	97%
Historia de angina	27%
Historia de hipertensión arterial	44%
Historia Accidente vascular cerebral	8%
Historia de diabetes	15%
Historia de fractura previa	16%
Histerectomizadas	23%
Uso de Anticonceptivos orales	37%
Uso de Terapia Hormonal más 1 año	11%

The ESPRIT Team [100]

Tabla N° 24

Resultados
The EStrogen in the PRevention of ReInfarction Trial (ESPRIT)
Estrógenos (valerato de estradiol)
n = 1017
Ensayo Clínico Nivel de Evidencia I

Evento	RR (IC)
Reinfarto y muerte cardiovascular	0.99 (0.70 – 1.41)
Muerte cardiovascular	0.68 (0.39 – 1.19)
Muerte por otras causas	0.79 (0.50 – 1.27)
Accidente vascular cerebral	1.64 (0.60 – 4.47)
Ataque isquémico transitorio	1.13 (0.54 – 2.36)
Trombosis de venas profundas	1.96 (0.18 – 21.6)
Embolismo pulmonar	0.98 (0.20 – 4.84)
Cáncer de seno	0.98 (0.25 – 3.91)
Fracturas óseas	0.60 (0.29 – 1.26)

The ESPRIT Team [100]

Tabla N° 25

Características demográficas
The Estrogen Replacement And Atherosclerosis (ERA).
Estrógeno. Estrógeno más progestina.
n= 309

Ensayo clínico. Nivel de evidencia

Características	Cifras
Edad	66 +/- 7.1
Raza blanca	84%
Raza Negra	12%
Otras razas o etnias	4%
Numero de arterias coronarias con estenosis superior al 50%	
0	31%
1	31%
2	26%
3	12%
Historia de infarto miocárdico	48%
Historia de angioplastia	47%
Diabetes	28%
Hipertensión arterial	67%
Tensión arterial sistólica	133.8 +/- 17
Tensión arterial diastólica	73.9 +/- 9
Fumadoras actuales	18%
Índice de masa corporal mayor 27.5	57%
Actividad física	55%
Años desde la menopausia	23.1 +/- 9
Histerectomizadas	62%
Ooforectomía previa	30%
Colesterol total	219 +/- 44
HDL- colesterol	44 +/- 12
LDL- colesterol	136 +/- 38
Triglicéridos	193 +/- 100
Fibrinógeno	373 +/- 74
Medicación con aspirina	71%
Medicación con bloqueadores calcio	59%
Medicación con beta bloqueadores	44%
Medicación con nitratos	39%
Medicación con hipolipemiantes	36%
Medicación con diuréticos	31%
Medicación con inhibidores ECA	22%

Herrington D.[91]

Tabla N° 26

Características demográficas
The Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT).
Estrógeno solo (Estradiol micronizado)
N = 199
Ensayo clínico. Nivel de evidencia I.

Características	Cifras
Edad	61.5 +/- 6.9
Raza blanca	59%
Raza negra	11%
Hispanica	21%
Asiática	9%
Estado civil soltera	7%
Estado civil casada	46%
Estado social divorciada o viuda	46%
Fumadoras antiguas	52%
No fumadoras	48%
Pulso, latidos por minuto	64.9%
Tensión arterial sistólica	128 +/- 14.1
Tensión arterial diastólica	77 +/- 7.8
Peso corporal en kilogramos	74.8 +/- 15.7
Relación cintura/ cadera	0.8 +/- 0.06
Índice de masa corporal	29.1 +/- 5.4
Diabetes	3%
Histerectomizadas	38%
Ooforectomía previa	25%
Colesterol total	249 +/- 32
HDL- colesterol	53.7 +/- 24
LDL- colesterol	164.3 +/- 27
Glicemia en ayunas	88.9 +/- 6
Hemoglobina A Glicosilada	5.1 +/- 0.5

Hodis H [103]

Tabla N° 27 Características demográficas Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). Estrógeno solo. N = 664 Ensayo clínico. Nivel de evidencia I.	
Características	Cifras
Edad promedio	72 +/- 1.0
Raza	
Blanca	84%
Negra	13%
Otra	3%
Infarto de miocardio	25%
Falla cardíaca congestiva	14%
Hipertensión arterial	74%
Diabetes	29%
Fumadoras Actuales	13%
Índice de masa corporal	28 +/- 7
Terapia Hormonal previa	29%
Histerectomía	44%
Historia de ACV previo	19%

Viscoli C et al [110]

Tabla N° 28

Riesgos relativos para Cáncer de seno invasivo.
Millón Women Study
Estrógenos. Estrógenos más progestinas
n= 1.084 119

	Eventos/Población	ERR (IC)
Nunca usuarias	2.894/392.757	1.00 (0.96 – 1.04)
Usuarías pasadas	1.044/150.179	1.01 (0.95 – 1.08)
Uso inferior un año	311/47.606	0.94 (0.84 – 1.05)
Uso entre 1 y 4 años	384/55.823	1.01 (0.92 – 1.12)
Uso entre 5 y 9 años	230/29.614	1.14 (1.00 – 1.30)
Uso superior a 10 años	80/11.654	1.05 (0.84 – 1.30)
Usuarías Actuales		
Sólo estrógenos	991/115.383	1.30 (1.22 – 1.38)
Estrógenos equinos: 0.625	288/33.039	1.25 (1.11 – 1.41)
Estradiol menos 1 mgs/día	367/44.898	1.25 (1.12 – 1.40)
Estradiol más 1 mgs/día	47/6.455	1.19 (0.89 – 1.58)
Estrógenos/Progestinas	1934/142.870	2.00 (1.91 – 2.09)
Con Medroxiprogesterona	117/11.280	1.60 (1.33 – 1.93)
Con Noretisterona	253/24.667	1.53 (1.35 – 1.75)
Secuencial (cíclico)	403/33.124	1.77 (1.59 – 1.97)
Continuo	243/23.708	1.57 (1.37 – 1.79)
Tibolona	184/18.186	1.44 (1.17 – 1.76)
Uso Actual solo Estrógenos		
Uso inferior un año	25/4.452	0.81 (0.55 – 1.20)
Uso entre 1 y 4 años	251/29.582	1.25 (1.10 – 1.41)
Uso entre 5 y 9 años	416/47.310	1.32 (1.20 – 1.48)
Uso superior a 10 años	277/31.862	1.37 (1.22 – 1.54)
Uso actual Estróg/Progestina		
Uso inferior un año	97/9.771	1.45 (1.19 – 1.78)
Uso entre 1 y 4 años	582/49.240	1.74 (1.60 – 1.89)
Uso entre 5 y 9 años	850/56.912	2.17 (2.03 – 2.33)
Uso superior a 10 años	362/23.673	2.31 (2.08 – 2.56)
Administración oral	606/68.351	1.32 (1.21 – 1.45)
Administración Transdérmica	324/40.015	1.24 (1.11 – 1.39)

Million Women Study Collaborators [121]

Tabla N° 29

Hormonal Replacement Therapy Alter Breast Cáncer (Estudio HABITS)
Riesgos relativos de un nuevo cáncer de seno
Estudio HABITS: Estrógenos. Estrógenos más Progestina
n = 345

	Eventos	RR (IC)
Todas las mujeres	33(345)	3.5 (IC:1.5-8.1)
Receptor Hormonal positivo	14(159)	4.8 (IC:1.1-21.4)
Receptor Hormonal Negativo	6(72)	1.9 (IC:0.4-9.6)
Uso de Tamoxifeno	4(72)	2.8(IC:0.3-27.4)
No uso de Tamoxifeno	29(273)	3.7(IC:1.5-9.0)
Terapia Hormonal antes diagnóstico	14(177)	6.9(1.6-31.1)
Sin T. Hormonal antes diagnóstico	2.1(168)	2.1(0.8-5.9)

Tomado de Moreno B. Comentario al HABITS.

Revista Colombiana de Menopausia. 2004;10(1):47-50

TABLA N° 30

Clasificación de los estrógenos según dosis aportada y
Equivalencias según la vía de administración.

	Estrógenos Equinos Conjugados	Estradiol Vía Oral
ALTA DOSIS	1.25 Mgs-día	2.0 Mgs/día
DOSIS ESTANDAR	0.625 Mgs-día	1.0 Mgs/día
BAJAS DOSIS	0.45-0.3 Mgs-día	0.5-0.25 Mgs/día

Ettinger B. et al [142], Speroff L. [143], Ettinger B. [144], NAMS-2004 [4]

TABLA N° 31

Riesgo relativo de cancer de endometrio
con la administracion
De Estrógenos sin oposicion.

Característica	Estrogenos Equinos Conjugados.		
	0.3 Mgs/día	0.625 Mgs/día	1.25 Mgs/día
Duracion uso:			
6 meses a 8 años	2.1(IC:0.5-8.4)	1.9(IC:1.1-3.4)	1.8(IC:1.0-3.1)
Más de 8 años	2.9(IC:2.9-29.0)	9.2(IC:4.8-17.5)	8.4(IC:4.0-17.7)
Tiempo desde uso:			
Menor o igual 2 años	6.8(IC:2.6-18.1)	6.0(IC:3.6-10.0)	12.6(IC:5.4-29.2)
Mayor de 2 años	1.9(IC:0.3-12.6)	1.6(IC:0.8-3.3)	1.5(IC:0.8-2.6)

TABLA N° 32

**Acción de la progesterona y las progestinas
en diferentes receptores. [160]**

Grupo	Molécula	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*
Grupo de Progesterona Natural	Progesterona	+	+	+	-	-	+-	+	+
	Didrogestrona	+	-	+	-	-	+-	-	+-
	Medrogestrona	+	+	+	-	+	+-	-	-
Derivados de progesterona Pregnanos	Clormadinona	+	+	+	-	-	+	+	-
	Ciproterona	+	+	+	-	-	++	+	-
	Megestrol	+	+	+	-	+-	+	+	-
	Medroxiprogesterona	+	+	+	-	+-	-	+	-
Derivados de Progesterona Nor-pregnanos	Nomegestrol	+	+	+	-	-	+-	-	-
	Promegestona	+	+	+	-	-	-	-	-
	Trimegestona	+	+	+	-	-	+	-	+-
Derivados de Testosterona Estranos	Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
	Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
	Noretindronel	+-	+	+-	+	+-	-	-	-
	Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Derivados de Testosterona Gonanos	Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-	-
	Desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
	Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+	+
Grupo Híbrido	Drospironona	+	+	+	-	-	+	-	+
	Dienogest	+	+	+-	+-	-	+	-	-

1* Efecto progestagénico.

3* Efecto antiestrogénico.

5* Efecto androgénico.

7* Efecto glucocorticoide.

2* Efecto antigonadotropo.

4* Efecto estrogénico.

6* Efecto antiandrogénico.

8* Efecto antimineralocorticoide

Tabla N° 33

Framingham Point score. Tabla para Mujeres [38]**Primer parámetro: Edad**

Edad	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Puntos	-7	-3	0	3	6	8	10	12	14	16

Segundo parámetro: Fumar

Edad/ Habit	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
	PUNTOS				
Si Fuman	9	7	4	2	1
No Fuman	0	0	0	0	0

Tercer parámetro: Colesterol total

Edad/ Niveles	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
	PUNTOS				
< 160	0	0	0	0	0
160 – 199	4	3	2	1	1
200 – 239	8	6	4	2	1
240 – 279	11	8	5	3	2
> 280	13	10	7	4	2

Cuarto parámetro: HDL- colesterol

Niveles	>60	50-59	40-49	<40
Puntos	-1	0	1	2

Quinto parámetro: tensión arterial sistólica

Niveles	< 120	120-129	130-139	140-159	> 160
En tratamiento	0	3	4	5	6
Sin tratamiento	0	1	2	3	4

Conclusión: Porcentaje de riesgo cardiovascular a diez años y categorización

Categoría Riesgo	Bajo	LATENTE										
Puntaje total	<9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
% Riesgo a diez años	<1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8

Categoría Riesgo	INTERMEDIO					ALTO	
Puntaje total	20	21	22	23	24	>25	
% Riesgo a diez años	11	14	17	22	27	>30	

BIBLIOGRAFIA

1. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and Progestogen therapy in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2004; 82(1):S70-S80.
2. Shoham Z, Kopernik G. Tools for making correct decision regarding hormone therapy. Part I. Background and drugs. *Fertil Steril.* 2004; 81(6):1447-1457.
3. Monterrosa A. ¿La Terapia hormonal, sigue siendo valida? Controversias en Ginecología y Obstetricia. 2004; 12(67):1571-1575.
4. North American Menopause Society. Position Statement. Estrogen and Progestogen use in peri and postmenopausal women: October 2004; en prensa.
5. Fremont-Smith M, Eids JV, Graham RM, et al. cancer of endometrium and prolonged estrogen therapy. *JAMA.* 1946; 31:805-808.
6. Barrett-Connor E, Solne S, Greendale G, et al. The postmenopausal estrogen / progestin interventions study; primary outcomes in adherent women. *Maturitas.* 1997; 27: 261-274.
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen /progestin regimens on heart disease risk factor in postmenopausal women. The Postmenopausal estrogen / progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995; 273: 199-208.
8. Greendale GA, Wells Bradley, Marcus R, et al. How Many women loss bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Result from the Postmenopausal estrogen / progestin Intervention (PEPI) Trial. *Arch Intern Med.* 2000; 160:3065-3071.
9. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial Histology in postmenopausal Women. The Postmenopausal estrogen / progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA.* 1996; 275(5):370-375.
10. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density. Result from the Postmenopausal estrogen / progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA* 1996. 1996; 276:1389-1396
11. Greendale G, Espeland M, Slone S, et al. Bone Mass Response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy. Results from the postmenopausal estrogen / progestin interventions (PEPI) safety follow-up study. *Arch. Intern Med.* 2002; 162:665-672.
12. Skouby SO. Climacteric medicine. European Menopause and Andropause society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas.* 2004; 48: 19-25.
13. Bakken K, Alsaker E, Eggen A, et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone – dependent cancer in the Norwegian women and cancer study. *Int J. cancer.* 2004; 112:130-134.
14. Federación Latinoamericana de Sociedades de climaterio y menopausia. (FLASCYM). Consenso Latino Americano sobre terapia hormonal de reemplazo en postmenopausia. Salta. Argentina. 2004; In prensa.
15. Position Statement en reunión de consenso. Posición Latinoamericana sobre el estado actual de la terapia hormonal. Bahía. Brazil. 2004. In-prensa.
16. Naftolin F, Schneider HPG, Sturdee DW. The writing Group of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position statement by the executive committee of the International Menopause Society. Revised October 2004. *Climacteric;* 2004; 7:333-337.

17. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of estrogen and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1995; 332:1589-1593.
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-333.
19. 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(14):1701-1712.
20. Bundred NJ. Breast cancer and HRT use. *Maturitas.* 2004; 49:S3-S4.
21. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. A clinician's view. *Maturitas.* 2004; 49:51-57.
22. Martínez G. Terapia hormonal de reemplazo y cáncer. *Rev. Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2004; 55(1): 40-59.
23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized Trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998; 280:605-613.
24. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen / progestin replacement study. Follow-up. (HERS II). *JAMA.* 2002; 288:58-66.
25. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. 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.
26. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002; 288:872-881.
27. Uthian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001; 75:1065-1079.
28. Archer DF, Dorin M, Lewis V, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75:1080-1087.
29. Pickar JH, Tien Yeh I, Wheeler JE, et al. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76: 25-31
30. Pickar JH, Tien Yeh I, Wheeler JE, et al. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Two-year sub study results. *Fertil Steril* 2003; 80(5):1234-1240.
31. Lobo RA, Bush T, Carr BR, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril.* 2001; 76:13-24.
32. Lindsay R, Gallagher JC, Leerekoper M, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA.* 2002;287:2668-2676.
33. Philibert D, Bouchoux F, Degryse M, et al. The pharmacological profile of a novel norpregnane progestin. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13:316-326.
34. Rubing A. Drospirenona: A new cardiovascular active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric.* 2003;6(suppl3):49-54.
35. Byrjalsen I, Bjarnason N, Christiansen C. Progestational effects of combinations of gestodene on the postmenopausal endometrium during hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:539-549.

36. Suvanto-Lukkonen E, Sundstrom H, Penttinen J, et al. Percutaneous estradiol gel with an intrauterine releasing device or natural progesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997; 26:211-217
37. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The menopausal transition. *Fertil Steril*. 2004; 82(Suppl-1):S107-S110.
38. Mosca, Appel L, Benjamin E, et al. Evidence-Based Guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-693
39. Gómez G, Onatra W, Sánchez F. *Climaterio y Menopausia*. 2004. Cali.
40. Monterrosa A. 1500 recomendaciones y aseveraciones nutricionales para las mujeres en Menopausia. 2004; In prensa.
41. Monterrosa A, Peñaloza P, Arteaga ME. Cuantificación del calcio presente en la dieta que consumen Mujeres entre 45 y 55 años de edad, residentes en Cartagena, Colombia. *Rev. Colombiana de Menopausia*. 2003; 9(3):213-223.
42. MC tiernan A, Kooperberg C, White E, et al. Recreational Physical Activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Cohort Studt. *JAMA*. 2003; 290:1331-1336.
43. Manson JE, Greenland P, La Croix AZ. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002; 347 (10):716-724.
44. Kopernik G, Shoham Z. Tools for making correct decisions regarding hormone therapy. Part II. Organ response and clinical applications. *Fertil Steril*. 2004; 81(6): 1458-1477.
45. North American Menopause Society. NAMS. Position Statement. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2004; 11(1):11-33.
46. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Psychosocial, behavioral and health factor related to menopause symptomatology. *Women's Health*. 1997; 3:103-120.
47. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL. Et al. Relation of demographic and lifestyle factor to symptoms in a multi racial ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463-473.
48. Randolph JF, Sowers M, Gold EB, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition relationship to ethnicity, body size and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:1516 – 1522.
49. Taffe J, Garamszegi C, Dudley E, et al. Determinants of self rated menopause status: *Maturitas* 1997; 27:223-229.
50. Dudley EC, Hopper JL, Taffe J, et al. Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle. Characteristics. *Climacteric* 1998; 1:18-25.
51. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, et al. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996; 88:437-442.
52. Dennerstein L, Dudley E, Burger H, et al. Well-being and the menopausal transition. *J.Psychosom Obstet Gynecol* 1997; 8:95-101.
53. Guthrie JR, Ebeling PR, Hoper JL, et al A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women. *Osteoporosis Int*. 1998; 8:282-290.
54. Shulman Lee, Harari D. Low dose transdermal estradiol for symptomatic perimenopause. *Maturitas*. 2204; 11(1):34-39.
55. Stearns V, Ullmer L, Lopez J, et al. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360:1851-1861.
56. Anderson G, Judd W, Kauntz A. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's health initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290:1739-1748

57. Molnar GW, Body temperatures during menopausal hot flashes. *J Appl Physiol.* 1975; 38: 499-503.
58. Kromberg F, Barnard RM. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature. *J Therm Biol.* 1992; 17:43-49.
59. North American Menopause Society. Position Statement. Estrogen and Progestogen use in peri and postmenopausal women: September 20003. *Menopause.* 2003; 10(6):497-506.
60. Mac Lennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review. *Cochrane database Syst Rev.* 2001; 1. CD002978.
61. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000; 356: 2059 – 2063.
62. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 1998; 16:495-500.
63. Conclusions of the 2nd European consensus meeting on menopause. 2003. Athens, Greece. *Menopause Review* 2003; 8(2):1-7.
64. www.escalacervantes.com
65. North American Menopause Society. Position Statement. Estrogen and Progestogen use in peri and postmenopausal women: October 20002. *Menopause.* 2003; 10(6): 6-12.
66. Schneider HPG, Pines A, O'neil S, et al. International Menopause Society. Guidelines for 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.
67. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Issues state of the art guide to hormone therapy. *Obstet Gynecology.* 20004. In prensa.
68. Lobo R. Views on recent trials and the future of hormonal therapy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 47(2):424-427.
69. Cauley JA, Robbins J, chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's health initiative randomized trial. *JAMA.* 2003; 209:1729-1738.
70. Siris E, Miller P, Barret-Connor E, et al. Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Results From the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) *JAMA.* 2001; 286: 2815-2822.
71. Banks E, Beral V, Reeves G. Fracture incidence in relation to the pattern of use hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA.* 2004; 291:2212-2220
72. La terapia hormonal sustitutiva es beneficiosa en mujeres postmenopausicas con artritis reumatoide. *J Rheumatology* 2003; 7:1456-1463.
73. Greenspan SI, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronato for prevention of bone loss in elderly women. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289:2552-2533.
74. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, RitenBaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N. Engl J Med.* 2004; 350:991-1004.
75. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA.* 2002; 288:334-341.
76. Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, et al. Estrogens: trophics and protective factors in the adult brain. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22:33-66.

77. Diaz Brinton R, Chen S, Montoya A, et al. The Women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol Aging* 2000; 21:475-496.
78. Skoog I, Gustafson D. HRT and dementia. *J. Epidemiol Biostat.* 1999; 4:227-251.
79. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley Ec, et al. Estrogen exposures and memory at midlife. A population based study of women. *Neurology.* 2003; 60:1369-1371.
80. Grodstein F, Stampfer M, Manson J, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 1996; 335: 453-461.
81. Miech RA, Breitner JC, Zandi PP, et al. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women. The Cache County Study. *Neurology* 2002; 58:209-218.
82. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County Study. *JAMA.* 2002; 288:2123-2129.
83. Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, et al. APOE-4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology* 1999; 53:321-331.
84. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. Un estudio prospectivo de terapia de reemplazo hormonal y riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. El estudio Longitudinal de envejecimiento de Baltimore. (Versión en español). *Neurology* 1997; 48:1517-1521.
85. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and lid cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's health initiative Memory Study. A randomized controlled Trial. *JAMA.* 2003; 289: 2651-2662.
86. Maskchak CA, Lobo RA, Dozono-takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogens formulations. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 144:511-518.
87. Shumaker S, Legault C, Kuller L. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory study. *JAMA.* 2004; 291(24):2947-2958.
88. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004; 291:2959-2968.
89. Grady D, Yaffe K, Kristof M, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: The Heart and estrogen / progestin replacement study. *Am J. Med.* 2002; 113:543-548.
90. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee De, et al. Cardiovascular disease and distribution cognitive function in elderly people: The Rotterdam Study. *BMJ.* 1994; 308:1604 – 1608.
91. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343:522-529.
92. Naftolin F, Taylor H, Karas R, et al. The women's health initiative could not have detected cardio protective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril.* 2004; 81(6):1498-1501.
93. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2004; 168:482-484.
94. Lethaby AE, Coocke I, Ross M. Progesterone / Progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Library* 2002. Issue 2.

95. Jensen J. Noncontraceptives applications of the levonorgestrel intrauterine systems. *Current Women Health Report*. 2002; 2:417-422
96. Wathen CN, Feig DS, Feightner JW, et al. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task force on Prevention Health. *Care Can. Med. Assoc. J*. 2004; 170(10): 1535-1537.
97. Yusuf Y, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factor associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004; 354:937-952.
98. Grodstein F, Stampfer M. the epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in post menopausal women. *Prog cardiovascular dis*. 1995;38:199-210.
99. Barret-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy , heart disease and other consideration. *Am Rev. Public Health*. 1998; 9:55-72.
100. The ESPRIT Group. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 2001-2008.
101. Waters D, Alderman E, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women *JAMA*. 2002; 288(19):2432-2440.
102. Hodis W, Mack W, Azen S, et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003; 349:535-545.
103. Hodis H, Mack W, Lobo R, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, doble bind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; 135:939-953.
104. Espeland MA, Applegate WB, Furberg Cd, et al. Estrogen replacement therapy and progression of intima-media thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1011-1019.
105. Mack WJ, Slater CS, Xian M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril*. 2004; 82(2):391-397.
106. Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the heart and estrogen/progestin replacement study. *Circulation*. 2002; 105: 2962-2967.
107. Manson JE, Hsia J, Jhonson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349:523-534.
108. Simon JA, HSIA J, Cauley J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The heart and estrogen – progestin replacement study (HERS) *Circulation*. 2001; 103:638-642.
109. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular, morbidity in women over 50: The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1985; 313:1038-1043.
110. Viscoli C, Brass L, Kernan W, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl J Med*. 2001; 345(17):1243-1249.
111. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudicating, heart disease risk factors, and mortality. *The Whitehall Study*. *Circulation*. 1990; 82:1925-1931.
112. Hsia J, Simon J, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 102:2228-2232.

113. Karas R. Current Controversies regarding the cardiovascular effects of hormone therapy. *Clinical Obstetrics and gynecology*. 2004; 47 (2):489-499.
114. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004; 292:1573-1580.
115. Scarabin P, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-432.
116. Rosensen RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular events reduction. *JAMA*. 1998; 279:1643-1650.
117. Speroff J. *Clinical gynecology endocrinology and infertility*. 6° ed. Lippincott. Williams & Wilkins. 1999.
118. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
119. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA*. 1999; 281:2091-2097.
120. Magnusson C, Baron JA, Correia N, et al. Breast cancer risk following long term estrogen and estrogen progestin replacement therapy. *Int J. Cancer*. 1999; 81:339-344.
121. million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet*. 2003; 362:419-427.
122. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on the long term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*. 2002; 360:942-944.
123. Bundred N, Turner L. Postmenopausal hormone therapy before and after breast cancer: clinical experiences. *Maturitas*. 2004; 49:S22-S31.
124. Scharier C, Lubin J, Trois R, et al. Menopausal estrogen and estrogen – progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000; 283:485-491.
125. Colditz G, Rosner B. Nurses Health Study Research Group. Use of estrogens plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *Am J Epidemiol* 1998; 147(suppl):64S-72S.
126. Ross RK, Paganini Hill A, Wan PC. Effects of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 328-332.
127. Magnusson C, Person I, Adami HO. More about: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J. Natl Cancer Inst*. 2000; 92:1183-1184.
128. Newcomb P, Titus-Ernstoff L, Egan KM, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk: *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*. 2002; 11:593- 600.
129. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women *J. Natl Cancer Inst* 2003; 95:1218-1226.
130. Chlebowski RT, Hendris SL, Langer RS, 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; 289:3243-3253.
131. Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, et al. Effects of Tibolone and continuous combined hormone therapy on mammography breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2004; 81(3):617-623.

132. De Lignieres B, Vathaire D, Fournier S, et al. Terapia combinada de reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama en un estudio de grupo francés de 3175 mujeres. (versión en español). *Climacteric*. 2002; 5:332-340.
133. Meurer LN, Lena S. Cancer recurrence and mortality in women using hormone replacement therapy. *J Fam Practice* 2002; 51:1056-1062.
134. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?) a randomized comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004; 363:453-455.
135. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with Tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women. *Lancet* 1998; 352:93-97.
136. Geist SHSF. The therapeutic use of amniotin in the menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 1932; 23:697 – 707.
137. Albright F. Studies on ovarian dysfunction. III. Menopause. *Endocrinology*. 1936; 20: 24-29.
138. Anderson AB, Sklovsky E, Sayers L, et al. comparison of serum estrogen concentrations in post-menopausal women taking estrogen sulphate and estradiol. *BMJ*. 1978; 1:140-142.
139. Ramachandran C, Fleisher D. Transdermal delivery of drugs for the treatment of bone disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000; 42:197-223.
140. Jensen J, Christiansen C. effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J. Obstet Gynecol*. 1988; 159:820-825.
141. Dören M, Schenider HP. Estrogen Progestogen replacement therapy in postmenopausal women is 1 mg estradiolvalerate sufficient to maintain axial trabecular bone density?. *Int J Clinical Pharmacology therapy*. 1994; 32(5):254-258.
142. Ettinger E, Genant H, Steiger P, et al. Low-dose micronized 17 beta estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:479-488.
143. Menopausal management: The impact of low dose HRT. A supplement to Contemporary OB/GYN. Julio 2001. www.contemporaryobgyn.net
144. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause*. 1999; 6(3):273-276.
145. Mattsson L, Sporrang T. Low dose hormone replacement therapy: clinical efficacy. *Minerva Ginecol*. 2003; 55(3):201-207.
146. Crandal C. Low dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. *J Women's Health* 2003; 12(8):723-747.
147. Notelovitz M, Lenihan JP, Mcdermott M, et al. Initial 17b-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95:726-731.
148. Castelo-Branco C, Colodrón M. Terapia hormonal substitutiva a bajas dosis. *Clin Invest Gin Obstet* 2004; 31(5):161-168.
149. Nilsson KE, Heimer GM. Ultra-low-dose transdermal estrogen therapy in postmenopausal urogenital estrogen deficiency-a-placebo controlled study. *Menopause*. 1994; 1:191-197.
150. Grady D. Postmenopausal Hormones therapy for Symptoms only. *N Engl J Med*. 2003; 348: 19-21.
151. Cushing K, Weiss N, Voigt L, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogen. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1):35-39.
152. Duursma S, Raadt M, Raymakers J, et al. Is 1 mg of estradiol valerate or 0.625 mg of conjugated estrogens sufficient for all women to prevent menopausal bone loss? *Gynecol Endocrinol* 1992; 6:205-209.

153. Consensus Development conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991; 90:107-110.
154. Melton LJ, Atkinson EJ, O'fallon WM, et al Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993; 8:1227-1273.
155. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med.* 1987; 106:40-45.
156. Recker R, Davies M, Dowd R, et al. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 130:897-904.
157. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, et al. Effects of low dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1180-1185.
158. Prestwood K, Kenny AM, Kleppinger A, et al. Ultra-low dose micronized 17 estradiol and bone density and bone metabolism in older women a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290:1042-1048.
159. Goeretzshner G. The role of progestagens in hormone replacement. *Drug of today.* 2001; 37(suppl):1-8.
160. Schindler A, Campagnoli c, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestin's. *Maturitas.* 2003; 46(suppl-1):S7-S-16.
161. Skouby S. The rationale for a wider range of Progestogens. *Climacteric.* 2000; 3(2suppl): 14-20.
162. Stanczyk F. Pharmacokinetics and potency of progestin used for hormone replacement therapy and contraception. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2002; 3:211-224.
163. Schneider HP. The role of antiandrogens in hormone replacement therapy. *Climacteric* 2000; 3(suppl2):21-27.
164. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules risk and benefits. *Menopause.* 2002; 9(1):6-15.
165. Sitruk-Ware R. Progestin's in hormonal replacement therapy and prevention of endometrial disease. IN: Sitruk-Ware R, Mishel Dr. Progestin's and antiprogesterins in clinical practice. New York. 2000; 269-287.
166. Monterrosa A. Anticoncepción hormonal endouterina EN: Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Ed.) Texto de Obstetricia y Ginecología. 2004. Bogotá.
167. Suvanto-Lukkonen E, Malinen H, Sundstrom H, et al. Endometrial morphology during hormonal replacement therapy with estradiol gel combined to levonorgestrel releasing intrauterine device or natural progesterone. *Act Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77:758-763
168. Al-Azzawi F, Wahab M, Thompson J, et al. Acceptability and patterns of uterine bleeding in sequential trimegestona-based hormone replacement therapy: a dose-ranging study. *Hum Reprod.* 1999; 14(3):636-641.
169. Grubb G, Spielmann D, Pickar J, et al. Clinical experience with trimegestona as a new progestin in HRT. *Steroid.* 2003; 68:921-926.
170. Mewissen J, Beijers-De bie L, Vihtamaki T, et al. A 1 year comparison of the efficacy and clinical tolerance in postmenopausal women of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestona. *Gynecol endocrinol* 2001; 15:349-358.
171. Meuwissen J, Beijers-De Bie L, Vihtamaki T, et al. Assessment of the metabolic tolerance in postmenopausal women over a 1-year period of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestona. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16:155-162.

172. Al-Azawi F, Wahab M, Thonson J, et al. Acceptability and patterns of endometrial bleeding in estradiol- based HRT regimens: a comparative study of cyclical sequential combinations of trimegestone or norethisterone acetate. *Climacteric*. 2001; 4:343-354.
173. Warming L, Ravn P, Spielman D, et al. Trimegestone in a low-dose, continuous – combined hormone therapy regimen prevents bone loss in osteopenic postmenopausal women. *Menopause*. 2004; 11(3): 337- 342.
174. Okon M, Lee S, Laird S et al. a prospective randomized controlled study comparing two doses of gestodene in cyclic combined HRT preparations on endometrial physiology. *Hum Reprod*. 2001; 16(6):1244-1250.
175. Bjarnason N, Byrjalsen I, Hassager C, et al. Low dose of estradiol in combination with gestodene to prevent early postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:550-560.
176. Rueda C, Palacio S. Fitoéstrógenos: estado actual. *Rev Col Menopausia*. 2003; 9(1): 23-30.
177. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genesis and hormone replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double blind placebo controlled study. *J Bone Miner Res*. 2002; 17:1904-1912.
178. Vincet A, Fitzpatrick LA. Soy Isoflavonas: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1174-1184.
179. Germain A, Peterson C, Robinson J, et al. Isoflavone rich or isoflavone poor protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause*. 2001; 8: 17-26.
180. Smith CL, O'malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocrine reviews*. 2004; 25(1):45-71.
181. Fisher B, Costantino JP; Wickerham L, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer report of the National surgical Adjuvant breast and bowel project Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:1371-1388. .
182. Cummings SR, Eckert S, Kruger KA, et al. The effects of raloxifeno on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE Randomized Trial. *JAMA*. 1999; 281:2189-2197
183. Neven P, Lunden T, Benedetti-Paccini P, et al. a multicentre randomized trial to compare the uterine effects of raloxifeno, with a continuous combined hormone replacement therapy: result from Eurolox. *Gynecological Endocrinology*. 2000; 14(suppl2): 76-78.
184. Caudley JA, Norton I, Lippman M, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifeno. Four year results from the MORE trial. *Breast cancer Research and treatment*. 2001; 65:125-134.
185. Barret-Connor G, Grady D, Sashegyl A. et al. Raloxifeno and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four year results from the MORE randomized trial. *JAMA*. 2002; 287:847-857.
186. Ettinger B, Black DM, Mitlak BC, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal: Women with osteoporosis treated with Raloxifeno. Results from a 3 year-randomizados Clinical Trial. *JAMA*, 1999; 282:637-645.
187. Delmas PD, Bjarnson MH, et al. Effects of Raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997; 337:1641-1647.
188. Mosca L, Barret-Connor E, Wenger N, et al. Design and Methods of the Raloxifeno Use for the Heart (RUTH) Study. *Am J Cardiol*. 2001; 88:392-395.

189. Speroff L, Clarkson TB. Is Tibolone a viable alternative to HT? *Con OB/GYN*. 2003;48(8):54-68.
190. Berendsen H. Hypothesis: the role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* 2000; 36: 155-164.
191. Vitale C, Fini M, Leonardo F, et al. Effects of estradiol valerate alone or in association with cyproterone acetate upon vascular function of postmenopausal women at increased risk for cardiovascular disease. *Maturitas* 2001; 40:239-245.
192. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, et al. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas*; 2004;49:292-303
193. US Preventive Service TASK force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. *Ann. Intern Med* 2002; 137:526-528.
194. Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy – something to smile about. *Compend Contin Educ Dent. Suppl* 1998: S4-S8.
195. Angerer P, Stork S, Kothny W, et al. Effects of oral postmenopausal hormone replacement on progestin of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:262-268.
196. Rymer J, Wilson R, Ballard K. Making decision about hormone replacement therapy. *BMJ*. 2003; 326:322-326.
197. Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer. *Lancet*. 2004; published on line February 3, <http://imagen.thelancet.com/extras/04cmt17web.pdf>.
198. López- Jaramillo P, Díaz LA, Pardo A, et al. Estrogen Therapy increases plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postmenopausal women but increases flow mediated vasodilation only in younger women. *Fertil Steril* 2004; 82(6):1550-1555.
199. Salpeter S, Wañsh J, Greyber E. et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804.



10 Reflexiones sobre Menopausia, Climaterio y Terapia Hormonal

Se debe evitar el facilismo de estar en favor o contra de la terapia hormonal, recurso que se ha utilizado ante la dificultad de interpretación de las investigaciones publicadas recientemente y sobre todo a la gran desinformación generada a todos los niveles. Se debe evitar la polarización emocional de la terapia hormonal, situación que se ha venido sucediendo a nivel mundial en los últimos años. Estar a favor para administrarla obstinadamente a todas las mujeres en climaterio termina medicalizando la menopausia, o estar en contra para negarla a las mujeres con cuadros severos de síntomas climatéricos, o retirarla de las opciones terapéuticas de las mujeres en riesgo de osteoporosis o fracturas, es desafortunado. Se debe mirar de forma holística el manejo de la menopausia. Siendo el punto central la mejoría de la calidad de vida.

Alvaro Monterrosa Castro.

fertilizar@enred.com
<http://www.fertilizar.8m.com>

ISBN 958-33-6796-6



9 789583 367960