

Un Análisis Crítico de la Terapia de Reemplazo Hormonal

Dr. Juan E. Blümel M.

I N T R O D U C C I O N

El porcentaje de mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal (TRH) en el climaterio es cada día mayor. En 1994, estos porcentajes en Europa iban entre 5% en Inglaterra a 25% en Alemania; para el mismo año en Chile era 7.1 %. Estas cifras han aumentado como lo muestra el número de unidades de hormonas para el climaterio vendidas por año, que desde esa fecha hasta fines de 1998 ha crecido en un 62%. Este aumento sostenido revela una mayor aceptación de la terapia, tanto por los médicos como por las pacientes.

O B J E T I V O

De la medicina basada en la evidencia surge la necesidad de reevaluar si nuestras conductas tienen base científica suficiente o sólo estamos sucumbiendo a modas impulsadas por el mercado. Con este objeto; haremos un análisis crítico de las ventajas y desventajas de la terapia, analizaremos la información que da base a la prescripción racional de las diferentes terapias para el climaterio y plantearemos las conductas clínicas que hoy parecen las más adecuadas.

C O M E N T A R I O

La TRH es una terapia que debe ser indicada a toda mujer climatérica después de un análisis de los beneficios y riesgos específicos para aquella. Cuando se indica se debe evaluar la respuesta clínica y modificar los fármacos si ésta no es satisfactoria, con el objeto de optimizar los beneficios. Cuando no indicamos tratamiento, debemos controlar anualmente que el climaterio no provoque pérdida de calidad de vida, ni mayor riesgo de las enfermedades propias de la vejez.



Médico Endocrinólogo.

Presidente de PROSAM

Profesor Adjunto de Medicina, Universidad de Chile.

Síntomas climatéricos y calidad de vida

Hay suficientes evidencias que asocian el climaterio con la aparición de síntomas vasomotores, trastornos del ánimo y pérdida de calidad de vida^{1,3}. Diferentes autores han mostrado en estudios controlados y doble ciego que la terapia hormonal mejora la sintomatología asociada al climaterio. Los estudios de Wiklund⁴ y Hilditch⁵ demuestran que la calidad de vida también mejora con la TRH.

Osteoporosis y fracturas

Igualmente hay suficientes estudios que muestran que la terapia de reemplazo hormonal tiene efectos positivos sobre la masa ósea^{6,7} y que disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como femorales^{8,9}.

Enfermedades Cardiovasculares

Los estrógenos tienen efectos beneficiosos sobre los lípidos plasmáticos¹⁰ y sobre los mecanismos de formación de la placa aterosclerótica¹¹ que pueden explicar la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la usuarias. Los estudios observacionales, casi con unanimidad, han mostrado que las mujeres con TRH tienen alrededor de un 50% menor riesgo de sufrir enfermedad coronaria¹²; sin embargo, no hay cambios significativos en la morbilidad cerebro-vascular¹³. En general estos estudios tienen sesgos que pueden tender a aumentar los beneficios de la terapia¹⁴: los estrógenos no se han indicado tradicionalmente a pacientes con alto riesgo cardiovascular y las pacientes que siguen terapia tienen al inicio menores factores de riesgo que las mujeres que no siguen tratamiento. Una observación¹⁵, que viene de estudios de los hipolipemiantes, muestra que el sólo estar con terapia varios años implica menor riesgo cardiovascular. Mantener un tratamiento refleja una disciplina personal que a la larga se traduce en menor riesgo; los pacientes que tomaron durante años placebo tienen 60% menor mortalidad que los que abandonan el placebo al inicio del estudio, una cifra similar a la que se ha observado en las usuarias de estrógenos. Por otra parte, los beneficios cardiovasculares han sido cuestionados además por la publicación del HERS¹⁶, un estudio de prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares, que no mostró disminución del riesgo con una terapia combinada de estrógenos y progestágenos; sin embargo, los resultados del HERS también se han cuestionado ya que al analizar las cifras de riesgo se observa que éstas cayeron sostenidamente en los cuatro años que duró el estudio; de haber

continuado algunos años más los resultados habrían sido diferentes. Los efectos antiaterogénicos se sustentan en la actualidad más que en los estudios observacionales en los estudios experimentales; en diferentes modelos animales los estrógenos orales disminuyen significativamente la aterosclerosis^{17,18}, y en humanos, se ha observado regresión de placas ateroscleróticas con la terapia hormonal¹⁹. Las dudas se despejarán en los próximos años cuando diferentes estudios prospectivos en realización entreguen sus resultados.

Cáncer de mama

Aunque se han realizado diferentes metanálisis^{20,21} que muestran incrementos muy escasos de riesgo de cáncer de mama con la TRH, parece haber consenso que la terapia prolongada por años podría incrementar el riesgo^{22,23}. Al igual que en la prevención de enfermedades coronarias, los estudios observacionales que estudian el riesgo de cáncer tienen importantes sesgos que pueden enturbiar sus resultados. También se espera el término de investigaciones que actualmente están realizándose y que pretenden aclarar estas dudas.

Consulta clínica

Si la TRH realmente disminuye el riesgo de enfermedad coronaria se justificaría epidemiológicamente su uso casi indiscriminado, a pesar del leve incremento del riesgo de cáncer de mama, pero hasta que no se aclare si realmente es efectiva la protección cardiovascular, parece más prudente hacer en cada paciente una evaluación cuidadosa del costo que implica para ella el climaterio y de los beneficios y riesgos de la terapia. Se deben evaluar los antecedentes personales y familiares que impliquen un mayor riesgo cardiovascular o de cáncer, la sintomatología climatérica, la masa ósea y el riesgo aterosclerótico. Hay que corregir aquellos hábitos de vida que alteren el riesgo de enfermedades crónicas como la baja ingesta de leche, el tabaco, la obesidad, el sedentarismo. Si este balance indica que los beneficios de la terapia son superiores a los riesgos indicaremos TRH. Si no hay beneficios claros no deberíamos indicar terapia, pero hay que continuar controlando la evolución de los diferentes factores de riesgo y así, si la pérdida de masa ósea al año es superior al 2%, podríamos reevaluar la conducta e indicar TRH. La sintomatología, especialmente los trastornos del ánimo, frecuentemente comienza antes que cesen los ciclos menstruales, no sirviendo en esos casos la evaluación de los niveles hormonales, ya que ellos varían significativamente en la perimenopausia; es la clínica la que orienta. Una vez tomada la

decisión de iniciar la terapia debemos evaluar la respuesta sintomática. Si a los tres meses la mejoría es insuficiente, podría ser conveniente cambiar el tipo de estrógeno o subir incluso la dosis si persisten los síntomas y signos de hipoestrogenismo; contrariamente, en unos pocos casos nos hemos visto en la obligación de bajar las dosis. Igualmente, los progestágenos pueden originar verdaderos síndromes premenstruales que desaparecerán al cambiar el progestágeno. La terapia no debe ser estática, sino dinámica y orientada a cada paciente en particular.

Terapias

A continuación analizaremos los distintos tipos de terapias disponibles para el manejo de las pacientes climatéricas. **Estrógenos:** la TRH consiste en el uso de 0.625 mg de estrógenos conjugados o 2 mg estradiol al día durante todos los días del mes. Aunque no hay estudios clínicos que confirmen el uso diario de estrógenos, prácticamente todas las transnacionales farmacéuticas han incorporado los esquemas de 28 ó 30 días; el American College of Physician²⁴ ha normado igualmente el uso diario del estrógeno. En experiencia del autor los esquemas de 21 días mejoran la sintomatología vasomotora, pero no los trastornos del ánimo que afectan tan fuertemente la calidad de vida. Los parches de estrógenos son excelentes desde el punto de vista de los síntomas, pero estudios nuestros aún no publicados realizados en conejas, han mostrado que no protegen de la aterosclerosis. **Progestágenos:** deben ser obligatoriamente usados en las pacientes que tienen útero durante 12 a 14 días; con este esquema secuencial la mayoría de las mujeres tienen menstruaciones. Los progestágenos más usados son el acetato de medroxiprogesterona en dosis de 5 mg y la noretisterona en dosis de 1 mg.; el primero tiene mejor efecto lipídico y el segundo probablemente mayor efecto óseo. En una paciente con esquema

secuencial que no tenga menstruaciones hay que reevaluar la sintomatología climatérica, ya que frecuentemente presentan bochornos, trastornos del ánimo o sequedad vaginal, traduciendo un hipoestrogenismo e implicando la necesidad de cambiar el estrógeno o subir la dosis; esta resistencia al estrógeno es frecuente observarla en las grandes fumadoras. Cuando la paciente rechaza las menstruaciones podemos usar progestágenos todo los días del mes, 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona o 1 mg de noretisterona, esquema que producirá episodios de sangrado los primeros meses y posteriormente amenorrea; este esquema funciona bien en mujeres mayores de 60 años, pudiendo en cambio originar en las menores de 50 años intensos sangramientos. **Andrógenos:** el ovario también produce andrógenos y en la menopausia fisiológica o quirúrgica hay un déficit de ellos que puede manifestarse en trastornos del ánimo, caída de la libido o mayor pérdida ósea²⁵. La suplementación de pequeñas dosis de andrógenos, 2.5 mg de metiltestosterona oral o 50 mg de enantato de testosterona i/m, pueden ser necesarias en las pacientes que no responden adecuadamente a la terapia convencional. **Tibolona:** es un excelente fármaco, especialmente cuando no se desea ciclos o hay intolerancia a los estrógenos; existen algunos indicios de que podría tener algún rol antiproliferativo en mamas, por lo que puede ser una alternativa en casos de cáncer de mama. **Fitoestrógenos:** una buena opción para tratar los bochornos en pacientes con cáncer de mama; podrían tener también efecto en hueso y lípidos. **Raloxifeno:** un antiestrogénico en mama y estrógeno en el hueso; es ideal para casos de cáncer de mama con osteoporosis, sólo que los bochornos que provoca por su acción antiestrogénica en SNC a veces dificultan su uso. **Fármacos asociados:** con cierta frecuencia además se requiere usar fluoxetina para tratar los trastornos del ánimo, indicar calcio y/o alendronato para evitar la osteoporosis o agregar terapia antihipertensiva.

Bibliografía

- 1) Blümel JE, Roncagliolo ME, Gramegna G, Tacla X, Sepulveda H. Prevalencia de síntomas psíquicos y vasomotores en diferentes periodos del Climaterio. Rev Chil Obstet Ginecol 1997; 62 (6): 412-8
- 2) Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. Br Med J 1980;2:181-3.
- 3) Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X., Aracena B, Cumsille MA, Sanjuan A. Quality of life after the menopause: a population study. Maturitas 1999, aceptado para publicación.
- 4) Wiklund-I; Berg-G; Hammar-M; Karlberg-J; Lindgren-R; Sandin-K. Long-term effect of transdermal hormonal therapy on aspects of quality of life in postmenopausal women. Maturitas. 1992; 14(3): 225-36

- 5) Hilditch JR; Lewis J; Ross AH; Peter A; van Maris B; Franssen E; Charles J; Norton P; Dunn EV. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 beta combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 24 (3): 177-84
- 6) Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104 (3): 219-26
- 7) The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276 (17): 1389-96
- 8) Maxim P; Ettinger B; Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995; 5 (1): 23-9
- 9) Michaelsson K; Baron JA; Farahmand BY; Johnell O; Magnusson C; Persson PG; Persson I; Ljunghall S. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. *BMJ* 1998; 316 (7148): 1858-63
- 10) Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M y Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: Cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. *Revista Médica de Chile* 1990; 118: 382-87.
- 11) Nasr A; Breckwoldt M. Estrogen replacement therapy and cardiovascular protection: lipid mechanisms are the tip of an iceberg. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12 (1): 43-59
- 12) Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen Replacement Therapy and Coronary Heart Disease; A Quantitative Assessment of the Epidemiologic Evidence. *Prev. Med.* 1991; 20: 47-63.
- 13) Scarabin PY; Plu-Bureau G. Quantitative evaluation of the cardiovascular risk associated with hormone substitution therapy during menopause. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86 (2): 243-8
- 14) Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement Therapy, heart disease and other considerations. *Annu. Rev. Public Health*, 1998 ;19: 55-72.
- 15) Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, Donaldson RM, Horwitz SM, et als. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 542-5
- 16) Hulley S; Grady D; Bush T; Furberg C; Herrington D; Riggs B; Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280 (7): 605-13
- 17) Adams MR, Kaplan JR, Manuck Sb, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051-57
- 18) Kushwaha R, Hazzard WR. Exogenous Estrogens Attenuate Dietary Hypercholesterolemia and Atherosclerosis in the Rabbit. *Metabolism* 1981; 30: 359-66
- 19) Akkad A; Hartshorne T; Bell PR; al-Azzawi F. Carotid plaque regression on oestrogen replacement: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11 (3): 347-8
- 20) Steinberg-KK; Thacker-SB; Smith-SJ; Stroup-DF; Zack-MM; Flanders-WD; Berkelman- A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*. 1991; 265(15): 1985-90
- 21) Dupont-WD; Page-DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch-Intern-Med.* 1991; 151(1): 67-72
- 22) Schairer C; Byrne C; Keyl PM; Brinton LA; Sturgeon SR; Hoover RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* Nov 1994; 5 (6): 491-500
- 23) 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: 1047-59
- 24) Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, et als. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal Women. *Ann Int Med* 1992; 117:1016-37
- 25) Sands R; Studd J. Exogenous androgens in postmenopausal women.. *Am J Med* 1995; 98 (1A): 76S-79S