

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### TERAPIA HORMONAL RENACIDA: ALGUNOS INTERROGANTES

Dr. José Luis Neyro<sup>1</sup>, Dr. Miguel Ángel Elorriaga<sup>1</sup>, Dr. Santiago Palacios<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La transición menopáusica es un periodo de capital importancia en la vida de la mujer para determinar cuál será su salud en los años siguientes de la madurez y la senilidad. La terapia hormonal ha pasado de ser la panacea en el mantenimiento de la eterna juventud a ser abandonada casi por completo por los proveedores de salud en general. Los reanálisis de los grandes ensayos clínicos sobre terapia hormonal de la menopausia nos proporcionan la oportunidad de reflexionar sobre el carácter integral que debe presidir nuestra asistencia médica en este periodo de la historia vital de la mujer. Los clínicos tienen la responsabilidad de informar a sus pacientes de lo fundamental en los cambios hormonales del climaterio así como de la terapia hormonal para que las pacientes se involucren en la toma de decisiones acerca de la TH. La complejidad de la información desapasionada acerca de los beneficios individuales y los riesgos asociados al empleo de TH puede representar un desafío considerable para los clínicos.

#### PALABRAS CLAVE

Menopausia. Transición menopáusica. Calidad de vida. Terapia hormonal.

#### ABSTRACT

The menopausal transition is a capital period in woman's life to estimate which will be her health in the years of the maturity and the senility. The hormonal therapy has turned from being the panacea in the maintenance of the eternal youth ("feminine forever") to being left almost completely by the health's providers in general. The recent reanalyses of the big clinical trials on hormonal therapy in menopause period provides us the opportunity to think about the integral character that must preside our medical assistance in this period of the vital history of the woman. Clinicians have a responsibility to give their patients meaningful information about menopausal changes and HT so that patients may be involved in a shared decision-making process about use of hormones. The complexity of information about individualized benefits and risks associated with HT use may present a considerable challenge for clinicians.

#### KEY WORDS

Menopause. Menopausal transition. Quality of life. Hormonal therapy.

#### INTRODUCCIÓN

Desde la publicación en 2002 de los resultados iniciales de un gran ensayo aleatorizado sobre terapia hormonal (TH) en la postmenopausia<sup>1</sup>, un grupo importante de ginecólogos rechaza la utilización de la misma en el climaterio y otros la emplean durante un periodo de tiempo corto, a pesar que muchas de sus pacientes siguen manteniendo una sintomatología climatérica intensa. Sólo unos pocos administran TH a largo plazo en nuestro país, aún existiendo indicación para la misma<sup>2</sup>. La importancia de los resultados de algunos grandes ensayos clínicos (ECA) controlados y aleatorizados en TH ha terminado por modificar de forma definitiva la percepción de los ginecólogos del balance riesgo-beneficio de la TH<sup>3</sup>. La mayoría de profesionales siguen el principio de "primum non nocere" en el tratamiento y seguimiento de sus pacientes, basándose en los resultados de muchos de esos ECAs. Las diferencias en la edad de inicio de TH y la duración de la misma, parecen ser definitivos en la toma de decisiones; de hecho, TH con ECAs prospectivos, han demostrado que parece disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y coronaria en mujeres jóvenes y cercanas a su menopausia en el inicio de la TH<sup>4</sup>, de igual forma a como habían prefijado años atrás metanálisis de estudios observacionales<sup>5</sup> (ver figura 1).

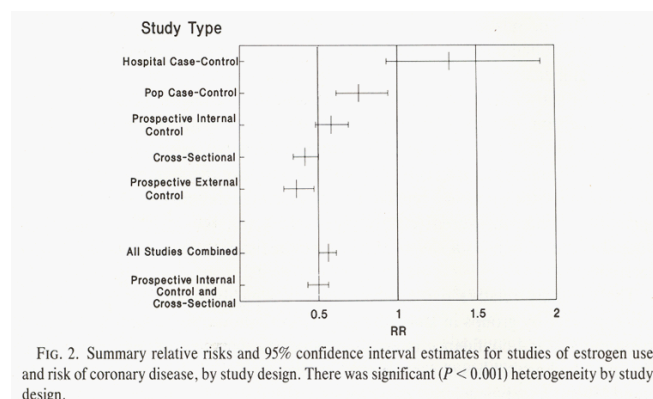


FIG. 2. Summary relative risks and 95% confidence interval estimates for studies of estrogen use and risk of coronary disease, by study design. There was significant ( $P < 0.001$ ) heterogeneity by study design.

**Figura 1:** Resumen de riesgos relativos (con intervalos del 95% de confianza) de los estudios sobre empleo de estrógenos y riesgo de enfermedad coronaria. Estadísticamente significativo con un nivel de  $p < 0.001$  (modif. de la cita 3.)

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Cruces. Universidad del País Vasco. EHU-UPV. Baracaldo. España.

<sup>2</sup> Instituto Palacios de Ginecología e Investigación en Salud de la Mujer. Madrid. España.

Por el contrario, en mujeres mayores o con menopausia acontecida hace más de diez años en el momento del comienzo de TH, ésta parece incrementar ese riesgo <sup>4</sup>, de acuerdo con resultados anteriores<sup>1</sup>.

Con todo, TH parece demostrarse como un magnífico método de prevención de la pérdida de masa ósea e incluso disminuye el riesgo de fractura de cadera (evento fundamental de la Osteoporosis (OP)) incluso entre usuarias de bajo riesgo de OP <sup>1</sup>, a pesar de que su empleo para esta indicación no esté autorizado en nuestro medio, como primera línea de tratamiento.

Al tiempo, prácticamente, la efectividad de las bajas y las ultra-bajas dosis ha sido demostrada tanto en el manejo de las sofocaciones peri-menopáusicas, la atrofia genital y la prevención de la pérdida de masa ósea, con efectos secundarios menores que cuando se emplean dosis convencionales <sup>6</sup>. A pesar de ello, aún son precisos estudios de más larga duración para determinar la eficacia de estas bajas dosis en la prevención del riesgo de fracturas y conocer bien sus efectos cardiovasculares y en la enfermedad de la mama <sup>2</sup>. Al tiempo, nuevos progestágenos se abren paso mostrando pocos efectos secundarios respecto de los empleados en décadas previas. En el mismo sentido, la testosterona ha demostrado mejorar tanto el deseo sexual como la respuesta al estímulo, no solo en la menopausia quirúrgica sino en la natural <sup>2</sup>.

En el terreno institucional, en estos últimos años, las recomendaciones de las sociedades científicas no han ayudado demasiado en la prescripción de tratamientos hormonales a las pacientes con síndromes climatéricos intensos, habida cuenta de los efectos secundarios descritos en algunos de los ECAs citados <sup>1</sup>. Entre tanto, en clínica, acuden a nosotros muchas pacientes con un deterioro de su calidad de vida presente y con consecuencias futuras (problemas cardiovasculares, osteoporosis, etc.) conocidas, que demandan un tratamiento, en muchos casos indicado, pero que salen de las consultas médicas con parecida clínica y con más dudas que a la entrada <sup>7</sup>.

Podríamos aludir en este punto a otro principio básico de nuestra práctica médica, que es el "deber de socorro". ¿Ayudamos realmente a nuestras pacientes negando, casi sistemáticamente la TH del climaterio? y aún, ¿les privamos justificadamente de una mejora sustancial de su calidad de vida y en la prevención futura de problemas cardiovasculares y osteoporóticos?

### FISIOLOGÍA DEL CLIMATERIO

Uno de los elementos característicos de la etapa de la madurez de la mujer es el declinar de la función ovárica que se produce a partir de los 40 años y que termina con la supresión de la menstruación alrededor de los 50 años de edad. El cese de la función reproductiva y su expresión clínica, la menopausia, es una situación que se observa en pocas mamíferos. Probablemente por el aumento que hemos tenido en la expectativa de vida, los humanos somos una de las pocas especies que la presentan <sup>8</sup>. En los siglos anteriores, cuando la esperanza de vida en las poblaciones no superaba

los 30 años, las mujeres que llegaban a tener suficiente edad para alcanzar la menopausia eran, obviamente, una excepción.

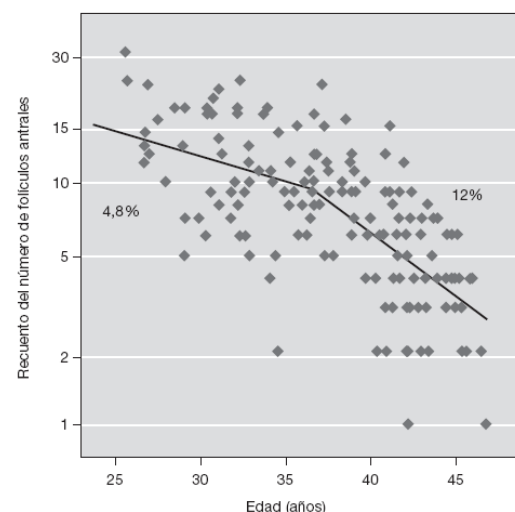
Así, la edad media de muerte en la antigua Roma era de 34 años para las mujeres y de 46,5 años para los hombres, edad en la que el 50% de la población había muerto, y en la Atenas clásica eran 35 y 44 años respectivamente. En el siglo XVII sólo el 28% de las mujeres vivían lo suficiente como para alcanzar la menopausia y sólo el 5% sobrevivían más allá de los 75 años <sup>9</sup>.

En la actualidad, en los países desarrollados el 95% de las mujeres alcanza la menopausia. Este mayor número de mujeres de estas edades implica que los efectos que ésta tiene en la calidad de vida y en las enfermedades crónicas determinarán una tremenda carga a los sistemas de salud de los diferentes países. El hipogonadismo, consecuente al cese de la función ovárica, origina, entre otros:

- toda una serie de síntomas que puede deteriorar fuertemente la calidad de vida (CV) y que se agrupan en el llamado síndrome climatérico <sup>5,7</sup>.
- trastornos metabólicos que incrementan el riesgo de sufrir enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y otras <sup>10</sup>.

### Efectos del Hipoestronismo

El hipogonadismo con su consecutivo hipoestronismo es el punto de origen de las alteraciones encontradas en el climaterio, a pesar de que aún después de la menopausia el ovario produce cantidades mínimas de estrógenos. Todo ello es consecuencia del declinar en el número de folículos primordiales, que es una constante tras los 35 años de edad en general <sup>11</sup>. El elemento determinante de la aparición de la menopausia es el agotamiento de la reserva folicular (ver **figura 2.**). La menopausia natural aparece coincidiendo



**Figura 2.** Disminución importante del nº de folículos antrales en > 37 años, obteniéndose globalmente una curva bifásica. El estudio se hizo con mujeres con probada fertilidad, en las que se apreció una disminución del RFA (recuento de folículos antrales) del 60 % entre los 22 y los 42 años. RFA correlacionaba con la edad cronológica (modif. de cita 11).

con una reducción muy importante de la dotación folicular y acontece cuando es alrededor de 1000 células germinales. Por otra parte, los niveles de andrógenos principalmente los de origen ovárico (androstendiona) disminuyen también aunque no en cantidad proporcional a la reducción de los niveles de estrógenos.

En el periodo peri-menopáusico se observan a lo largo de todo el ciclo, niveles relativamente elevados de FSH en comparación con la etapa media de la vida reproductiva. Este aumento selectivo de la FSH que se produce a pesar de la existencia de concentraciones plasmáticas de estradiol normales e incluso elevadas es debido a la disminución en la producción de inhibina, ocasionando entonces la desaparición parcial de la retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH<sup>12</sup>. Al principio existe un acortamiento de los ciclos a expensas de la fase folicular, con existencia de ovulación y fase lútea normal. Posteriormente los ciclos cortos alternan con ciclos más largos en los que la ovulación se retrasa, presentando una fase lútea corta y progresivamente la incidencia de ovulación disminuye hasta desaparecer<sup>13</sup>.

En general, existe consenso en que los síntomas climatéricos se clasifican en tres grandes grupos independientes o dominios, que se expresan resumidamente en la **tabla 1**. Las mujeres peri o posmenopáusicas tienen más síntomas climatéricos que las mujeres premenopáusicas que presentan ciclos menstruales regulares. Aproximadamente dos tercios de las mujeres durante la transición menopáusica tendrán este tipo de sintomatología. El periodo de transición entre la edad fértil y la menopausia puede transcurrir sin ninguna sintomatología en el 10% de las pacientes, mientras que casi un 90% presentan algún grado de manifestación desde irregularidades menstruales hasta los síntomas neurovegetativos<sup>7,14</sup>.

En una revisión liderada por Wise PM se postula la hipótesis de que el fallo ovárico es el producto de alteraciones que se inician a nivel del sistema nervioso central y del hipotálamo. Se produce como resultado una alteración en la sincronización de las señales neuronales, presentándose un proceso paulatino de alteraciones endocrinas que se inician progresivamente con atresia folicular, expresándose con disminución de la fertilidad, alteraciones del ciclo hasta la amenorrea definitiva y elevación consecutiva de gonadotropinas<sup>15</sup>. Según este autor, el inicio de la menopausia sería la consecuencia de una desincronización de determinadas señales cerebrales que llevan a la pérdida de la comunicación entre el cerebro y el eje pituitario-ovárico, de tal suerte que esta constelación de acontecimientos llevaría a la pérdida de la regularidad

TIPO DE SINTOMATOLOGÍA	SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS
Sintomatología vasomotora	Sofocos, bochornos u oleadas de calor, sudoración (sobre todo nocturna), mareos, palpitaciones.
Sintomatología somática	Urogenital (disuria, síndrome cistítico de repetición) e inespecífica: mialgia, artralgias, fatiga crónica.
Sintomatología psíquica	Melancolía, inestabilidad emocional, irritabilidad, efectos depresivos, tristeza, insomnio (precoz, mediano o tardío), astenia, etc.

**Tabla 1.** Principales manifestaciones resumidas del síndrome climatérico.

menstrual y a los trastornos asociados al climaterio<sup>16</sup>. Así, asociado a este fenómeno se presentan manifestaciones de disfunción hipotalámica tales como oleadas de calor (bochornos en la terminología latinoamericana, sofocos o sofocaciones entre nosotros) y alteraciones del sueño, en forma de insomnio precoz, mediano o tardío.

### Enfermedades Cardiovasculares

Se ha observado que la menopausia afecta a una serie de factores de riesgo como el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, el colesterol total y el HDL colesterol<sup>17</sup>. En este estudio de la cohorte británica de mujeres de 53 años, se adelanta que los bajos niveles de factores de riesgo metabólico en las mujeres que siguen TH de reemplazo, pueden proteger contra la futura enfermedad cardiovascular (ECV). De hecho, TH ha demostrado incluso su efecto protector a nivel de ECV coronaria en relación siempre con la prontitud de inicio de la misma una vez acontecida la menopausia, siendo este efecto positivo entre las mujeres postmenopáusicas "jóvenes" (con hasta un 28 a 34% de reducción del RR), respecto de aquéllas que iniciaron la TH pasados más de diez años desde acontecida su menopausia<sup>4</sup> (ver **Tabla 2**, con un resumen del reanálisis de los estudios de las enfermeras americanas). Cuando se analizaban los riesgos de enfermedad coronaria entre las mujeres que iniciaron la TH más allá de diez tras la menopausia, el efecto protector no solo se pierde sino que el riesgo aumenta, en la misma línea que había demostrado WHI<sup>1</sup>.

Diferentes estudios en animales han sugerido una fuerte relación de la aterosclerosis con el hipoestronismo<sup>18</sup>. En el lejano 1985 el grupo de Clarkson ya encontraba relación directa entre el hipoestronismo de monas ovariectomizadas y la incrementada formación de aterogénesis coronaria y la pérdida de lo que se llamó entonces la "protección femenina" contra la arteriosclerosis de las arterias coronarias<sup>19</sup>. En el mismo sentido, Palmer comparó mujeres que habían presentado su menopausia antes de los 45 años de edad con aquellas que la habían presentado después de los 50 y observó que el riesgo de infarto agudo de miocardio de las que presentaban la menopausia más temprano era el doble<sup>20</sup>. Podríamos concluir este epígrafe, parafraseando a Clarkson, cuando afirma que los estrógenos son buenos cuando tempranos (cuando la ateromatosis no ha empezado

TIEMPO DE INICIO DE TH	RR	IC 95%
<b>Cerca de la menopausia*</b>		
<input type="checkbox"/> solo estrógenos*	0.66	0.54 - 0.80*
<input type="checkbox"/> TH completa*	0.72	0.56 - 0.92*
<b>Inicio &gt; 10 años tras la menopausia</b>		
<input type="checkbox"/> solo estrógenos	0.87	0.69 - 1.10
<input type="checkbox"/> TH completa	0.90	0.62 - 1.29
<b>Mujeres "mayores" &gt; 60 años</b>		
<input type="checkbox"/> solo estrógenos	1.07	0.65 - 1.78
<input type="checkbox"/> TH completa	0.65	0.31 - 1.38

**Tabla 2.** Resultados resumidos en términos de RR y sus intervalos de confianza sobre la influencia de la terapia hormonal sobre la enfermedad coronaria según el momento de inicio en relación con la menopausia. Se señalan\* los que son estadísticamente significativos que demuestran que la TE y la TH son protectoras de la enfermedad coronaria (28 a 34% de reducción de eventos) en las mujeres que inician sus tratamientos cercanos a su menopausia; para otras edades, se producen exactamente los mismos resultados del WHI (Cohorte de "nurses" entre 1976 y 2000. Modif. de la cita 4.)

a deteriorar y ocluir aún las arterias), pero malos, por su trombogenicidad, cuando se administran tardíamente. Una vez más, debe surgir el interrogante final: ¿cuántas pacientes inician en clínica la TH en cualquiera de sus formas, más allá de diez años desde transcurrida su menopausia, si la sintomatología climatérica acontece incluso desde los dos años anteriores al inicio de la menopausia en más del 80% de los casos?

### Osteoporosis postmenopáusica

Otra de las enfermedades crónicas vinculadas con el climaterio es la osteoporosis (OP). En los humanos el impacto de la declinación de la función ovárica se expresa en el hueso cuatro años antes de la menopausia incluso, mediante el aumento de los marcadores de recambio óseo<sup>21</sup>, aunque las predicciones a nivel individual sean relativamente difíciles de hacer en este periodo. Estos cambios metabólicos se reflejan en una pérdida de masa ósea que comienza algunos años antes de la menopausia. Datos de un estudio longitudinal muestran que la densidad mineral de la columna y de la cadera disminuye alrededor de 0,4% al año en el período premenopáusico, aumentando esta pérdida tres veces más en la primera década después de la menopausia, para volver a los niveles de pérdida premenopáusica en las décadas siguientes<sup>22</sup>.

En un estudio longitudinal en Francia se precisó que en los dos años previos a la menopausia se perdía 1,6% de masa ósea anualmente en la columna vertebral, incrementándose esa pérdida al 2,4% en los primeros tres años de post-menopausia y declinando a 1,2% posteriormente<sup>23</sup>. Esta pérdida de masa ósea no se expresa en fracturas inmediatamente después de la menopausia; deben pasar años y perderse la integridad estructural del hueso y una cantidad significativa de masa ósea antes que aquéllas aparezcan, en general. Las mujeres con más alto grado de hipoestronismo, tienen un mayor riesgo de fractura, lo que representa un RR de 6,9 para cadera y de 7,9 para vértebras<sup>24</sup>.

Con todos esos datos cabe preguntarse si el nihilismo terapéutico de los últimos años<sup>3</sup> comporta un adecuado manejo del climaterio de nuestras pacientes haciendo caso de las iniciales recomendaciones de estudios grandes, bien planteados de inicio<sup>1</sup> pero con inadecuada selección de los sujetos a explorar. Recordemos aquí que muchos de esos estudios han tenido análisis parciales, cuando no inexactos, por establecer grupos de pacientes heterogéneos o de edades muy dispares en el mismo grupo. ¿Nos podemos plantear alternativas reales al protector "primun non nocere" tras el que se esconde demasiada medicina defensiva?<sup>3,7</sup> ¿Qué dice la literatura sobre estos extremos?

### TERAPIA HORMONAL (TH) EN EL CLIMATERIO

Ya en 1975 se demostró que la presencia de útero en las pacientes que iniciaban TH precisaba la adición de gestágenos para la protección endometrial<sup>25</sup>. El riesgo de adenocarcinoma endometrial desaparece cuando se asocia progesterona, progestágenos en general, a la TH<sup>26</sup>, quedando la terapia con solo estrógeno (TE) para la mujer hysterectomizada. En USA la mayoría de las mujeres no siguen TH y, de hacerlo, esta no se extiende más allá de cinco

años<sup>27</sup>; a pesar de ello, TH es sumamente eficaz en el alivio de la sintomatología vasomotora, incluyendo los sofocos, la sudoración nocturna, el insomnio, la labilidad emocional, las palpitaciones, la disuria, la polaquiuria y hasta las relaciones sexuales dolorosas<sup>28</sup>, incluso entre mujeres "mayores", de 63 años de media, a pesar de que hayan transcurrido 18 años desde su menopausia.

A pesar de todo ello, la preocupación fundamental sigue siendo para los detractores de TH<sup>1</sup> el incremento del riesgo del cáncer de mama, con hitos muy recientes sobre el mismo estudio<sup>29</sup>, a pesar del rápido descenso del incremento del riesgo tras la discontinuación de la TH. Es de recordar en este punto que lo que realmente mata a las mujeres no es tanto el cáncer de mama sino la ECV que termina finalmente con casi un 45% de mujeres en nuestro país, mientras que la temida neoplasia mamaria solo es la responsable de un 4% de las muertes femeninas.

Women Health's Initiative (WHI) ha costado casi mil millones de dólares, y algunas de sus resultados han sido publicadas en los diarios más prestigiosos de la medicina. En consecuencia, sus conclusiones, siguen recibiendo la atención mundial. Por lo que no es asombroso que sus afirmaciones sobre los peligros de TH causaran la disminución en la prescripción para TH en aproximadamente un 50 %<sup>3,30</sup>.

Una vez más, cabría preguntarse si deberían las mujeres que tienen sintomatología climatérica temer el cáncer de mama y el problema cardíaco, negándose las ventajas de la TH, a corto o largo plazo? ¿Están garantizadas sus preocupaciones por los datos aportados por el estudio WHI? La ciencia es un conjunto de procesos complejos e interrelacionados en el que es raro que un sólo estudio sea capaz de aportar una respuesta definitiva<sup>31</sup>. Ésto se hace más patente aún, cuando se tienden a hacer equiparaciones entre riesgo absoluto y riesgo relativo (RR), en relación a los resultados de una determinada investigación, resaltándose incrementos del segundo como si lo fueran del primero. Abundemos en esas diferencias a través de un ejemplo: supongamos que el RR de cáncer de mama está aumentado en un 300 % en las mujeres que comen un pan cada mañana; parece serio, pero no es informativo. Tendríamos que conocer el número absoluto de casos nuevos de cáncer de mama: si el número cambia de 1 en 10.000 mujeres a 3 en 10.000 mujeres, que es un aumento del 300 %, es muy probable que sea un artefacto arbitrario. Sin embargo, si el riesgo hubiera saltado de 100 a 300 en 10.000, también es un aumento del 300 % en términos de RR, pero razonablemente podríamos estar preocupados. En los grandes estudios epidemiológicos que generalmente incluyen miles de personas, es muy fácil encontrar una pequeña relación que puede ser considerada "significativa" según la terminología estadística, pero que, en términos prácticos, puede querer decir poco o nada debido al bajo número absoluto de pacientes afectados<sup>32</sup>.

Diferentes proyectos principales de consenso sobre la información de ensayos clínicos concluyeron que la declaración del RR solo, es a menudo engañoso; deberían proporcionar resultados en números absolutos, no sólo como el cambio en el porcentaje<sup>33</sup>.

Muchos de los estudios de TH y riesgo de enfermedad, sobre todo de cáncer de mama, han producido un aumento estadísticamente modesto o los resultados están en la frontera de la significación y han sido referidos para parecer más impresionantes que lo que en realidad es, por referirlos como riesgos relativos.

La relación entre TH y cáncer de mama no está todavía clara a pesar de la cantidad enorme de investigaciones, estudios, y revisiones desde la fabricación de los primeros tratamientos con estrógeno en 1942 a los estudios más recientes en 2009<sup>1, 29, 34</sup>; en estos estudios, mientras en unos el incremento del RR de cáncer de mama entra las usuarias no fue siquiera significativo<sup>1</sup>, pero se refirió el aumento del 26% (del RR), en otros, con la misma casuística reanalizada más tarde se apreciaba un ligero incremento en los dos primeros años de empleo de TH, rápidamente normalizado tras la suspensión de la terapia<sup>29</sup>.

Al tiempo, siguiendo cohortes de casi medio millón de mujeres (422.373 exactamente) igualmente en USA<sup>34</sup>, se apreció que el empleo de TH estaba asociado con un 16% de descenso de riesgo de cáncer de mama fatal. Un lío de resultados contradictorios si uno los lee de forma seguida.

WHI no demostró nada en cáncer de mama; los autores hablaron de que el 26% de incremento del RR de cáncer de mama era “casi” significativo<sup>1</sup>; o lo que es lo mismo, no fue estadísticamente significativo. Evidentemente, cualquier aumento podría ser de preocupación legítima, garantizando la necesidad de una investigación futura. Pero era con este hallazgo válido, que se habría esperado encontrar una incidencia aún mayor de cáncer de mama inicial, no invasivo, la clase que precede el cáncer de mama invasivo. Sin embargo, no se halló ninguna diferencia entre los diferentes grupos en la incidencia de este cáncer de mama inicial, ni en el número de muertes por cáncer de mama<sup>1</sup>.

Este aumento del 26 % del RR a pesar de ser estadísticamente no significativo, tampoco fue médicamente significativo. Esto habría querido decir que la TH aumentó el riesgo de 5 mujeres en 100 a 6 en 100. Además, la investigación había ya mostrado que las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama del grupo de TH, tenía un mejor pronóstico, independientemente del estadio del cáncer, que las mujeres diagnosticadas en ausencia de TH<sup>35,36</sup>.

El despropósito y la desinformación continúa, no obstante, saltando las noticias de la prensa médica a la general, sin el análisis pausado necesario en estos asuntos; en 2003, WHI publicó una continuación de su informe previo en el que se afirmaba que “la combinación del estrógeno más progestágeno aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo”. Su evaluación esta vez era que TH “aumentó considerablemente la incidencia de cáncer de mama dentro de un período de cinco años”. El RR, 1.24, era en realidad un poco inferior que el encontrado en 2002 de 1.26, y éste apenas alcanzó la significación estadística<sup>37</sup>. En 2006, en otra actualización de esta misma cohorte de pacientes, los autores no relataron ningún riesgo aumentado de cáncer de mama entre mujeres aleatorizadas al tratamiento de progesterona

más estrógeno combinado: el riesgo “significativo” relativo había desaparecido<sup>38</sup>.

Basándonos en estos datos previos, ¿debemos continuar “no tratando” a las pacientes climatéricas sintomáticas con mala calidad de vida, con riesgo de osteoporosis y no realizando ninguna acción preventiva de los posibles futuros problemas cardiovasculares?

#### **NUEVA DEMOGRAFÍA, NUEVOS RETOS.**

El aumento de las expectativas de vida de la población nos plantea diferentes incógnitas y desafíos. Una de las incógnitas más importantes que suscitan los cambios demográficos se relaciona con los límites de la longevidad humana y las consecuencias que tendrá su incremento sobre la calidad de vida propiamente dicha. La pregunta que surge es: ¿Estamos alcanzando el límite de nuestro potencial de longevidad o podremos modificar la longevidad máxima en un próximo futuro?

Otro aspecto a analizar deberá ser el desafío que constituye para los Servicios de Salud el aumento de la población anciana con su particular perfil de morbilidad y discapacidad. Los sistemas de atención de salud requerirán reorientar sus estrategias no sólo hacia tecnologías sofisticadas y de alto costo, sino que también a desarrollar modelos de atención más integral y multidisciplinarios con el objeto de mantener y/o recuperar la funcionalidad fisiológica, la autonomía y la integración social de las personas ancianas. Los costos en salud y, sobre todo, en asistencia a discapacitados, se incrementarán substancialmente en las próximas décadas al aumentar el número de personas mayores. Así, se estima que hasta el 2020 el gasto en salud de los mayores de 60 años se incrementará a un promedio anual de 17%<sup>39</sup> en un país como Chile que aún no ha alcanzado sus cotas máximas de desarrollo.

El desarrollo socio-económico mundial ha aumentado la esperanza de vida en la población y ha disminuido fuertemente la mortalidad, permitiendo que aumente significativamente el número de personas ancianas, especialmente mujeres. Como la población femenina tienen menor tasa de mortalidad, ha ido predominando el género femenino en las poblaciones mayores, feminizándose la ancianidad mayoritariamente en todo el mundo occidental.

La menopausia afecta a la calidad de vida de la mujer, en especial durante el periodo de la post-menopausia más inmediata, en el cual se incrementa el riesgo de patologías crónicas como las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis<sup>2,7,40,41</sup>. Esto conlleva una mayor demanda de servicios de la salud. Por lo tanto, se plantea un doble desafío: prepararnos para satisfacer de forma integral las demandas de salud que planteará toda esta población y poder así ofrecerle una mejor calidad de vida<sup>40,42</sup>.

Permitir que la mujer continúe viviendo de manera confortable, manteniendo un balance tanto fisiológico como psicológico en el manejo de los aspectos cotidianos de su vida debe ser un objetivo básico para todos los implicados en la asistencia al climaterio de forma integral<sup>7</sup>. Es decir, que siga viviendo tan bien como lo hacía antes de acontecer la menopausia y

que no sea este hecho biológico lo que deteriore de forma definitiva la calidad de vida que mantenía hasta ella <sup>40,41</sup>. Esto demandará que pongamos atención en aspectos del cuidado de la salud femenina tan diversos como:

- salud urogenital, incontinencia urinaria.
- prevención y tratamiento de osteoporosis postmenopáusicas.
- prevención de enfermedad cardiovascular.
- detección temprana del cáncer en la mujer postmenopáusica.

Deberá ser una obligación de todos los implicados en la salud femenina, ser extremadamente cautos en lo relativo a la divulgación de determinados aspectos de estudios complejos de investigación relacionados con la TH <sup>42</sup>, máxime cuando se trate de divulgar aspectos parciales o incompletos, generadores más bien de falsas alarmas que aportadores de una información veraz y completa <sup>43,44</sup>. Solo por añadir un poco más de confusión cuando los datos se presentan sin un análisis sensato de la situación, reproducimos en la **Tabla 3**, algunos de los más importantes RR de padecer cáncer de mama, en relación con diferentes circunstancias y situaciones; muchos de ellos sin plausibilidad biológica que los soporte mínimamente, pero con un sesudo estudio estadístico detrás que avala las cifras obtenidas. Curiosamente, los RR más bajos de la tabla se corresponden con el empleo de TH en diferentes regímenes, ninguno de ellos usado por mujeres españolas ni europeas en general <sup>43</sup>.

Prestar atención al efectuar una adecuada historia clínica de manera concienzuda y sistemática, adquiere particular relevancia, dando seguimiento a los hallazgos de la misma en función de detectar y corregir los factores de riesgo personales y familiares conocidos para la salud. Con cada

FACTOR DE RIESGO	RR	INTERVALO DE CONFIANZA 95%
Estrógenos conjugados equinos (ECE) (WHI, 2004)	0.77	0.59 - 1.01
Peso al nacimiento <sup>1</sup>	1.09	2.00 - 17.00
Ingesta de pescado	1.14	1.03 - 1.26
Premarín-ECE / Progestágeno (WHI, 2002)	1.24	1.01 - 1.54
Premarín-ECE / Progestágeno (WHI, 2003)	1.26	1.00 - 1.59
Ingesta de patatas fritas (1 dosis más / semana)	1.27	1.12 - 1.44
Zumo de uvas - mosto	1.30	1.06 - 1.58
Trabajo nocturno a turnos	1.51	1.36 - 1.68
Auxiliar de vuelo (finlandés)	1.87	1.15 - 2.23
Hambre holandesa (entre los 2 y los 9 años)	2.01	0.92 - 4.41
Empleo de antibióticos <sup>2</sup>	2.07	1.48 - 2.89
Auxiliar de vuelo (islandés)	4.10	1.70 - 8.50
Empleo de manta eléctrica <sup>3</sup>	4.90	1.50 - 15.6
Fumar tabaco y cáncer pulmonar	26.07	6.58 - 103.3

**Tabla 3.** Factores de riesgo asociados al desarrollo de un cáncer de mama, señalando el riesgo relativo (RR), así como el intervalo de confianza (IC) (modif. de la cita 42) Recordamos simplemente que la inclusión de la unidad en el IC no es estadísticamente significativo. 1Para la característica "peso al nacimiento" se calculó el RR de 1.09 con una fracción de aumento por 1000 g de peso en el nacimiento. 2Para el "empleo de antibióticos" no había ningún aumento de RR para mujeres que usaban tetraciclinas o macrólidos para el acné o la rosácea. 3El "empleo de manta eléctrica" se mostró especialmente peligroso para la mujer que la empleaba más allá de diez años.

paciente <sup>44</sup> tendremos que desarrollar distintas acciones durante las diferentes etapas del climaterio referentes a temas tan diversos como necesarios para la atención integral que demanda el grueso de esas pacientes <sup>7,45</sup>:

- educación sanitaria global: alimentación, vida sana, ejercicio físico...
- procurar la intervención temprana enfocada en la prevención primaria
- detección meticulosa de factores de riesgo, tanto familiar como personal (ver **Tabla 4**, para un resumen de los mismos en la ECV, por ejemplo).
- brindar un tratamiento oportuno eventualmente, debatirlo con la paciente buscando su personal decisión, para una mejor adherencia al mismo <sup>7</sup>.

Habida cuenta la transición epidemiológica experimentada en la mayoría de nuestros países occidentales, hoy en día no es frecuente la muerte por hambre, enfermedades agudas, infecciones, hemorragias y son cada vez más infrecuentes complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto <sup>46</sup>. Por el contrario, vivimos lo suficiente para desarrollar y morir por trastornos crónicos, tales como enfermedad cardiovascular, complicaciones causadas por la pérdida ósea, síndromes de tipo metabólico, cáncer y distrofias cerebrales.

¿No resulta factible, en estas condiciones, que pacientes afectas de síndrome climatérico en todas sus variantes e intensidades, alrededor de los 50 años, sin hipercolesterinemia, sin hipertensión arterial o ligera, con un IMC adecuado a su edad, sin cardiopatía previa, podrían beneficiarse de la TH? Hace pocas semanas, se nos recordaba en un metanálisis sobre los efectos de TH en la función cognitiva que parece demostrarse efectos positivos de TE aplicada en mujeres recientemente postmenopáusicas sobre la memoria verbal; el efecto es aún más notorio en los ensayos realizados, con escaso número de pacientes aún,

**1.- Factores de riesgo mayor, independientes:**

- Fumar cigarrillos
- Tensión arterial elevada
- Colesterol LDL elevado
- Colesterol HDL bajo
- Diabetes Mellitus
- Edad avanzada

**2.- Factores de riesgo condicionales:**

- Triglicéridos elevados
- Lipoproteína (a) alta
- Factores protrombóticos (eg, fibrinogen)
- Homocisteína elevada
- Marcadores Inflamatorios (ej, proteína C-reactiva alta)
- Datos alterados de imágenes vasculares

**3.- Otros factores de riesgo predisponentes:**

- Obesidad
- Circunferencia abdominal elevada
- Inactividad física y sedentarismo
- Historia familiar de ECV prematura
- Características étnicas predisponentes
- Factores psicosociales

**Tabla 4.** Principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (modif. de la cita 44)

sobre mujeres con menopausia quirúrgica. También en este estudio, la combinación de TH compuesta por estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxi-progesterona (no empleadas en Europa) salen de nuevo perjudicadas en estos temas de la memoria verbal <sup>47</sup>. Los modelos farmacológicos, al igual que los estudios observacionales hablan de un efecto positivo sobre algunos parámetros de la función cognitiva.

Vale la pena seguir estimulando a los investigadores para seguir buscando las combinaciones de fármacos más convenientes, los tiempos de administración más seguros y las dosis más beneficiosas siempre con el objetivo puesto en mejorar la salud integral y la calidad de vida de nuestras pacientes <sup>43,45</sup>, en lo referente a sus aspectos mentales, físicos y sexuales <sup>2</sup>.

### REFLEXIONES FINALES

La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), en un comunicado conjunto con la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), <sup>48</sup>, afirmaba recientemente que la TH continúa siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores y urogenitales consecuencia de la deficiencia de estrógenos. Además, coincidiendo con lo afirmado por el comité científico de la International Menopause Society (IMS) <sup>49</sup>, que es eficaz en la prevención de la pérdida ósea asociada a la menopausia, y disminuye la incidencias de todas las fracturas osteoporóticas, incluyendo la fractura vertebral y de cadera, incluso en pacientes de bajo riesgo. Hemos comprobado, y se define en ambos documentos, que TH tiene un efecto favorable a nivel cardiovascular y metabólico si es administrada hasta los 60 años, en mujeres sin patología previa <sup>4</sup>. La administración individualizada de TH mejora la sexualidad y la calidad de vida <sup>42</sup>. Desde la AEEM-SEGO se concluye que el balance entre los beneficios y los riesgos de la TH es claramente favorable al uso de los tratamientos desde los años de inicio de la menopausia hasta los 60 años, para la mujer sintomática <sup>48</sup>. Quizás, la reflexión final haya que hacerla en términos de mortalidad; un metanálisis publicado en 2006 <sup>50</sup>, revisa un total de 30 ECAs, incluyendo a 26.708 pacientes tratadas con TH concluyendo una mortalidad total (para estrógenos orales o transdérmicos con gestágenos) de 0.98; si se analiza la mortalidad en las menores de 60 años, edad real de empleo de la TH en nuestro medio, la cifra de mortalidad es aún más baja, de 0.61 (IC 0.39 - 0.95).

Al respecto, decía Utian recientemente que “existen datos importantes y relevantes que necesitan ser clarificados, y honestamente puestos en perspectiva, y los líderes del NIH (National Institute of Health) deben dar el primer paso en una revisión imparcial, ya que la credibilidad del mismo y su estudio WHI están en juego. También es tiempo de que los investigadores del WHI dejen su terca defensa e interpretación personal de sus datos de 2002 y regresen a la integridad científica” <sup>51</sup>. No se precisan más comentarios.

### REFERENCIAS

1.- Rossouw JE and the writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the

Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288:321-333

2.- Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. BMC Womens Health. 2008 Nov 27;8:22.

3. Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, Palacios S; NAMS Group of the AEEM. Relevance of the results of the Women's Health Initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. Climacteric. 2005 Mar;8(1):36-48.

4. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Womens Health (Larchmt). 2006 Jan-Feb;15(1):35-44.

5. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med, 1991 Jan; 20(1):47-63.

6. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril. 2001;75:1065-79.

7. Neyro JL, Castelo-Branco C, Quereda F, Cancelo M J, Elorriaga MA, Palacios S. General recommendations over perimenopausal transition therapy Ginecol Obstet Mex. 2007 Oct;75(10):573-81.

8.- Young JZ. An Introduction to the Study of Man. Oxford: Glared on Press. 1971.

9.-Garland R. The Greek way of life: From Conception to Old Age. London: Duckworth & Co. Ltd. 1990; 245.

10.- North America Menopause Society - NAMS. Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society. Menopause 2000; 7: 5-13.

11.- Scheffer G Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril.1999;72:845 51.

12.- Scherman BM. The Menopause: When It Is All Over or Is It? J Clin Endocrinol Metab.1976;42:629-36.

13.- Buckler, HM y Anderson DC. The Perimenopausal. State and Incipient ovarian failure. En: Lobo RA (Ed) Treatment of Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects.Raven Press, N. Y. 1994;21.

14.- Richardson S, Senikas V y Nelson J. Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J. Clin. Endocrinol. Metab.1987;65:1231-37.

15.- Wise PM Smith MJ, Dubal DB, Wilson ME, Krajnak KM, Rosewell KL. Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause. Endocrine Reviews. 1999;20:243-8.

16.- Wise PM. Neuroendocrine modulation of the “menopause”: insights into the aging brain. Am J Physiol. 1999 Dec;277(6 Pt 1):E965-70.

17.- Kuh D, Langenberg C, Hardy R, Kok H, Cooper R, Butterworth S, Wadsworth ME. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. BJOG. 2005;112: 476-85.

18.- Blümel JE, Castelo-Branco C, Sanjuan A, González P, Moyano C, Iturriaga TM, Gonzalez R, Romero S, Cano A. A simplified method to quantitative atherosclerosis in the rabbit aorta. Maturitas. 2001; 39: 265-71.

- 19.- Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, Koritnik DR. Ovariectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis*. 1985;5:192-200.
- 20.- Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol*. 1992;136:408-16.
- 21.- Hoshino H, Kushida K, Takahashi M, Yamazaki K, Denda M, Atsumi K, Oikawa M, Toyoyama O, Kawana K, Inoue T.. Changes in levels of biochemical markers and ultrasound indices of os calcis across the menopausal transition. *Osteoporos Int*. 2000;11:128-33.
- 22.- Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 105-12.
- 23.- Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause. Results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med*. 1996; 25: 277-80.
- 24.- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1998; 339:733-8.
- 25.- Weiss NS. Editorial: risks and benefits of estrogen use. *N Engl J Med*. 1975;293:1200 –1202.
- 26.- Gambrell RD Jr. Use of progestogen therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:1304 –1313.
- 27.- Brett KM, Madans JH. Use of Postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:536 –545.
- 28.- Barnabei V, Grady D, Stovall D, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, Stefanick ML, Pickar JH. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1209 –1218.
- 29.- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmeeen S, Anderson G; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):573-87.
- 30.- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormones: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004;291: 47–53.
- 31.- Ludwig FC. Pathology in historical perspective. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc*. 1993;56:5–11.
- 32.- Taubes G. Epidemiology faces its limits. The search for subtle links between diet, lifestyle, or environmental factors and disease is an unending source of fear, but often yields little certainty. *Science*. 1995;269:164 –169.
- 33.- Moher D, Schultz KF, Altman D; for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001;285:1987–1991
- 34.- Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control*. 1996; 7:449–457.
- 35.- Sellers TA, Mink PJ, Ceerhan JR, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, Folsom AR. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*. 1997; 127:973–980.
- 36.- Harding C, Knox WF, Faragher EB, Baidam A, Bundred NJ. Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: prospective study in screening unit. *BMJ*. 1996;312:1646 –1647.
- 37.- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A for the WHI Investigators. 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.
- 38.- Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, Aggerwal A, David Curb J, Hendrix SL, Allan Hubbell F, Khandekar J, Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*. 2006; 55:103–115.
- 39.- P. Olivares-Tirado, E. Salazar B. Impacto del envejecimiento en el gasto en salud. Chile 2002 - 2020 En <http://www.supersalud.cl/documentacion/569/article-3517.html>. Última consulta, 06.12.09.
- 40.- Miller K, Rosenfield A. Population and women's reproductive health: an international perspective. *Annu Rev Public Health*. 1996; 17:359-82.
- 41.- Sulak PJ. The perimenopause: a critical time in a woman's life. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1996 Mar-Apr; 41(2):85-9.
- 42.- Neyro JL, Elorriaga MA, Cancelo MJ, Castelo-Branco C Repercusión de la menopausia en la calidad de vida *Rev Iberoam Contracep y Menop* 2008; 10(3): 8-14.
- 43.- Bluming AZ, Tavris C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. *Cancer J*. 2009 Mar-Apr; 15(2):93-104.
- 44.- Aubuchon M, Santoro N. Lessons learned from the WHI: HRT requires a cautious and individualized approach. *Geriatrics*. 2004 Nov;59(11):22-6.
- 45.- Ferrer J, Neyro JL, Estevez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic postmenopausal women. *Maturitas*. 2005 Nov 15;52 Suppl 1:S7-22. Epub 2005 Aug 31.
- 46.- Naftolin F, Richman S. Natural history and progress of the menopause. En: Schneider HPG, Naftolin F (Eds) *Climacteric Medicine: Where Do We Go?*. New York (USA); Taylor and Francis. 2005: 4-8.
- 47.- Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update*. 2009 Nov-Dec; 15(6):667-81. Epub 2009 May 25
- 48.- AEEM - SEGO. Comunicado AEEM - SEGO sobre Terapia Hormonal. Madrid, 15 de Junio de 2008. En [www.sego.es](http://www.sego.es) Última consulta 08.12.09
- 49.- Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007 Jun;10(3):181-94
- 50.- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538-54. Review.
- 51.- Utian WH. NIH and WHI: time for a mea culpa and steps beyond.