

MANEJO DEL CLIMATERIO Y LA MENOPAUSIA, LUEGO DE LOS ACONTECIMIENTOS EN EL *WOMEN'S HEALTH INITIATIVE*

José Pacheco

RESUMEN

En el inicio del año 2003, el promedio de vida alcanza alrededor de 70 años en América Latina y llega a los 80 años en países industrializados, como Japón; el porcentaje de gente mayor de 60 años para el año 2000 fue en el Perú 7,2%, para el año 2025 se calcula el porcentaje en 12,6% y para el año 2050 se triplicará a 22,4%. Por ello, la importancia de reflexionar sobre el manejo del climaterio y la menopausia, especialmente después de los acontecimientos ocurridos con el Women's Health Initiative (WHI). El presente trabajo revisa los acontecimientos inmediatamente previos y los que siguieron al WHI con el manejo hormonal en mujeres menopáusicas, cuando, en julio del año 2002, JAMA publicaba los hallazgos que habían obligado a los investigadores a tomar la determinación que es de conocimiento de todos -incluyendo de nuestras pacientes menopáusicas-. El autor hace una breve reflexión sobre los pros y contras del tratamiento hormonal en la menopausia, a quién tratar y las posibilidades terapéuticas para la sintomatología asociada a esta época de la vida.

Palabras clave: Menopausia; Climaterio; Hormonas; Terapia de reemplazo hormonal; Women's Health Initiative; Estrógenos; Progesterona.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49: 108-115

SUMMARY

At the beginning of 2003, life averaged 70 years in Latin America and reached 80 years in industrialized countries, like Japan. For the year 2000, the percentage of Peruvian people above 60 year-old was 7,2%, for year 2025 it is estimated in 12,6%; and, for year 2050 it will be three times up to 22,4%. It follows the importance of continuing considering climacteric and menopause treatment, especially following the events of the Women's Health Initiative (WHI). This paper reviews the immediately previous events and those that followed WHI with regards to hormonal therapy

in menopausal women. In July 2002, JAMA published the findings that obliged to take the determination that is known to all of us -including our menopausal patients-. The author summarizes the pros and cons of menopause hormonal treatment, which women to treat, and therapeutic possibilities for the symptoms associated to this period of life.

Key words: Menopause; Climacteric; Hormones; Hormonal replacement therapy; Women's Health Initiative; Estrogens; Progesterone.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49: 108-115

ANTECEDENTES

En el inicio del año 2003, el promedio de vida alcanza alrededor de 70 años en América Latina y llega a los 80 años en países industrializados, como Japón. El porcentaje de gente mayor de 60 años

Profesor de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

Jefe, Unidad de Reproducción Humana, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.

Correspondencia: Dr. José Pacheco Romero

Venecia 225, San Borja Lima 41, Perú. e-mail: jpachecoperu@viabcp.com



para el año 2000 fue 10% en el mundo, 6,9% en Ecuador y 7,2% en el Perú, y para el año 2025 se calcula los porcentajes en 15%, 12,6% y 12,6%, respectivamente. Y mientras para el año 2050 este porcentaje se duplicará en el mundo (21,1%), y en Ecuador y en el Perú se triplicará a 21,9% y 22,4%, respectivamente⁽¹⁾. El porcentaje de ancianos mayor de 80 años será en el año 2050 de 3,8% en el Perú y 15,4 en el Japón, mientras el porcentaje de niños en el mismo año será 21% en el mundo y 19,8% en el Perú. La relación entre niños ≤ 14 años y adultos ≥ 60 años fue en el año 2000 de 3,0 en el mundo, 4,6 en el Perú y 0,9 en el Japón; pero será, 1,0, 0,9 y 0,3, respectivamente, en el año 2025⁽¹⁾. Recordemos que se calcula que la población del Perú de 25,7 millones en el año 2000 aumentará a 42,1 millones en el año 2025. Y la mujer sobrevive al hombre unos 7 años. Por ello, el momento de reflexionar sobre el manejo del climaterio y la menopausia es de mayor importancia, después de los acontecimientos ocurridos con el *Women's Health Initiative*⁽²⁾.

En el año 2001, un trabajo de la Sociedad Americana del Cáncer había encontrado en 944 mujeres posmenopáusicas que murieron por cáncer de ovario, que el empleo de terapia de reemplazo estrogénica (TRE) por más de 10 años duplicaba el riesgo de morir de cáncer de ovario. Aún las mujeres que usaron estrógeno por 10 años o más y dejaron de tomarlo, mantenían el riesgo 29 años más tarde⁽³⁾. En el trabajo en cuestión se había hecho un seguimiento de 212 000 mujeres durante 14 años, y cerca de 22% de ellas había usado TRE. En las mujeres que usaron la terapia por al menos 10 años, la tasa de muerte por cáncer de ovario fue 64,4 por 100 000 mujeres, comparado con 38,3 por 100 000 mujeres que descontinuaron la TRE luego de al menos 10 años de uso y 26,4 por 100 000 mujeres en quienes nunca habían usado la terapia. El empleo de estrógenos por menos de 10 años no aumentó el riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Los autores anotaron que dichos hallazgos no debían ser aplicados para la terapia de reemplazo hormonal, que incluye estrógenos en combinación con otras hormonas, tal como la progesterona. La explicación dada entonces fue que la TRE en posmenopáusicas eleva los niveles de estradiol y estrona y disminuye la secreción de gonadotropinas. En un estudio previo se había encontrado que los niveles decrecientes de gonadotropinas se asociaron con mayor riesgo de cáncer de ovario⁽⁴⁾.

En otra investigación, en la que se hizo seguimiento de 46 355 mujeres posmenopáusicas que recibían TRE o TRH (con inicio del estudio a los 58 años de edad), se identificó 2082 casos de cáncer de mama. Hubo un RR de 1,2 de desarrollar cáncer de mama si se había usado estrógeno solo y 1,4 si se usó estrógeno-progestina en los últimos 4 años; el RR aumentó 0,01 con cada año de uso de estrógeno solo y 0,08 con cada año de uso de estrógeno-progestina, con $p = 0,02$. Se concluyó que el régimen estrógeno-progestina aumentaba el riesgo de cáncer de mama más allá del riesgo asociado al estrógeno solo⁽⁵⁾. Un editorial revisó este trabajo⁽⁶⁾ y comentó que los riesgos relativos no eran lo suficientemente altos como para llegar a una conclusión clínica, y sugería esperar los resultados de estudios clínicos aleatorios. El riesgo en la mujer posmenopáusica con TRH combinada se dijo era principalmente de carcinoma lobular de mama⁽⁷⁾.

Entre las ponencias de la 12ª Reunión Anual de la Sociedad Norteamericana de Menopausia 2001, destacó el trabajo cuyo título era "La Futura Clasificación del Estrógeno como un Carcinógeno". Cada 2 años, el Programa Nacional de Toxicología del Instituto Nacional de Ciencias Ambientales de la Salud actualiza su Reporte sobre Carcinógenos, siendo conocidos hasta ese momento 48 carcinógenos al hombre. Para el siguiente Reporte sobre Carcinógenos, es decir, para el año 2002, el esteroide estrogénico había sido nominado para ser incluido como un "carcinógeno humano conocido"⁽⁸⁾, y ello por "1) ser conocido como un carcinógeno o que podía razonablemente anticiparse ser un carcinógeno para el hombre; y 2) al cual un número significativo de personas residentes en los EU de A está expuesto". Sobre la base de una amplia revisión de información animal y humana, el peso de la evidencia sugería que el empleo de estrógenos—tal como en la terapia de reemplazo con estrógeno sólo (TRE) o combinado (TRH)—por las mujeres posmenopáusicas, se asociaba con un pequeño aumento del riesgo de cáncer de la mama y un mayor incremento en el riesgo del cáncer de endometrio⁽⁹⁾. Ya en 1987, y otra vez en 1999, la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC) había identificado a la terapia estrogénica posmenopáusica como carcinogénica al ser humano (Grupo 1), basado en "suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos"^(10,11).



Los estudios observacionales prospectivos de entonces indicaban que el empleo de TRH por corto período (menos de 5 años) parecía no aumentar el riesgo de cáncer de mama. Por contraste, cuando se usaba la TRH por largo tiempo (10 a 15 años), los mismos estudios habían encontrado aumento modesto en el riesgo relativo de cáncer de mama, 1,1 a 1,8. Este riesgo era similar al riesgo asociado con las siguientes características: nuliparidad, IMC >29,68 kg/m², ser graduado de educación superior y uso de alcohol.

EL ESTUDIO INICIATIVA DE SALUD PARA LAS MUJERES

En julio del año 2002, JAMA publicaba sobre acontecimientos ocurridos con el trabajo *Women's Health Initiative* (WHI) y que habían obligado a tomar una determinación. Decía que, a pesar de haber pasado décadas de evidencia observacional acumulada, el balance de riesgos y beneficios para el uso de hormonas en mujeres posmenopáusicas sanas quedaba por resolver. El estudio Iniciativa de Salud para las Mujeres (2), un ensayo primario aleatorio controlado primario planificado para durar 8,5 años, comprendía el estudio de 16 608 mujeres posmenopáusicas, edad entre 50 y 79 años, con útero intacto, en 40 centros clínicos de EU de A, desde 1993 a 1998. Las participantes recibieron estrógenos equinos conjugados 0,625 mg/d más acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/d en 1 tableta (n = 8 506) o placebo (n = 8 102). Los resultados primarios a determinar fueron enfermedad coronaria (EC) (infarto miocárdico no fatal y muerte por EC) y cáncer de mama invasivo, que fueron considerados como resultados primarios adversos. Además, entre los riesgos y beneficios se evaluó al accidente cerebrovascular, la embolia pulmonar (EP), cáncer endometrial, cáncer colorrectal, fractura de cadera y muerte por otras causas.

El 31 de mayo de 2002, luego en un promedio de 5,2 años de seguimiento, el comité que monitorizaba la información y la seguridad de la investigación recomendó detener el ensayo de estrógeno más progestina vs placebo, porque la prueba estadística para cáncer de mama invasivo excedía el límite para este efecto adverso y el índice global estadístico encontró que los riesgos excedían los beneficios. El reporte incluía información de

resultados clínicos hasta el 30 de abril de 2002. Las tasas de riesgo estimado (intervalos de confianza [IC] al 95%) fueron: EC, 1,29 (1,02-1,63) con 286 casos; cáncer de mama, 1,26 (1,00-1,59) con 290 casos; parálisis cerebral, 1,41 (1,07-1,85) con 212 casos; EP, 2,13 (1,39-3,25) con 101 casos; cáncer colorrectal, 0,63 (0,43-0,92) con 112 casos; cáncer de endometrio, 0,83 (0,47-1,47) con 47 casos; fractura de cadera, 0,66 (0,45-0,98) con 106 casos; y muerte debida a otras causas, 0,92 (0,74-1,14) con 331 casos. Las tasas de riesgo correspondientes (IC 95%) para resultados compuestos fueron 1,22 (1,09-1,36) para enfermedad cardiovascular total (enfermedad arterial y venosa), 1,03 (0,90-1,17) para cáncer total, 0,76 (0,69-0,85) para fracturas combinadas, 0,98 (0,82-1,18) para mortalidad total y 1,15 (1,03-1,28) para el índice global. Los riesgos de exceso absoluto por 10 000 persona-años atribuible a los estrógenos más progestina fueron: 7 eventos de EC más, 8 parálisis cerebrales más, 8 EP más y 8 cánceres de mama invasivos más, mientras que la reducción absoluta de riesgo por 10 000 persona-años fue 6 cánceres colorrectales menos y 5 fracturas de cadera menos. El riesgo de exceso absoluto de eventos incluido en el índice global fue 19 por 10 000 persona-años. Por lo tanto, en un promedio de 5,2 años de seguimiento a mujeres norteamericanas posmenopáusicas sanas, los riesgos a la salud excedieron a los beneficios cuando se usó la combinación estrógenos más progestina. Durante el ensayo, no se afectó la mortalidad por todas las causas. El perfil riesgo-beneficio de este ensayo no fue consistente con los requerimientos para una intervención viable en la prevención primaria de enfermedades crónicas, y los resultados indicaron que este régimen no debería ser iniciado o continuado para la prevención primaria de EC.

Pero, debido a que el balance de riesgos y beneficios en el componente estrógeno sin oposición era incierto, se recomendó continuar dicho componente de la WHI. Se informó individualmente a las participantes en la investigación.

Esta publicación tuvo un impacto muy grande en el ambiente médico y en la población general. No habían pasado 24 horas de la publicación, que ya los ginecoobstetras teníamos todo tipo de preguntas de nuestras pacientes, preocupadas por los hallazgos y qué se debía hacer.



RETOS EN EL MANEJO CLÍNICO DE LA MENOPAUSIA

El logro de un mayor número de años de vida ha traído por consiguiente nuevos retos médicos, en lo que se refiere al manejo de la patología femenina y, principalmente, de la menopausia, en el deseo de proporcionar la mejor calidad de vida.

En un simposio sobre climaterio y menopausia⁽¹²⁾, yo citaba esta anécdota: "Es el estreno de una producción de Don Carlos, una de las óperas más populares de Verdi, dirigida por Herbert von Karajan en el Festival de Salzburgo. El papel de la Princesa Éboli –la *femme fatale* que ama Don Carlos– es cantada por una de las más grandes mezzosopranos del siglo; con algo más de cuarenta años de edad, ella ha cantado la parte cerca de 50 veces en las dos últimas décadas. Casi al final, ella canta el aria *O don fatal et deteste* (O don fatal, don odioso), en la que ella maldice la belleza que le ha brindado Dios y resuelve salvar a Don Carlos, quien la ha rechazado. Cuando llega a una de las notas altas, clímax del aria, su voz se resquebraja. Es sólo una nota, una de miles en la ópera de tres horas, y millones más en el curso de su carrera. Pero en el mundo brutal de la ópera, eso es todo lo que toma para que las lenguas se desfoguen y los cuchillos blandan, y que tiemble la sensación de autoestima de la cantante. Devastada y avergonzada, ella se escabulle de la ciudad sin terminar la temporada, y nunca más vuelve a cantar Éboli. 'Una estrella ha desaparecido del cielo' anuncian los periódicos"⁽¹³⁾.

Con esta anécdota quise recordar que existen diversas modificaciones orgánicas y funcionales probablemente dependientes de la disminución de los estrógenos. Generalmente conversamos entre los médicos sobre los síntomas tipo bochornos, sudoración, cambios del carácter y del humor, y de los problemas de la piel, urogenitales, osteoporosis, trastornos cardiovasculares y alteraciones del sistema nervioso central. Pero, además hay otros síntomas relacionados a la voz, a la visión, audición, metabolismo, obesidad, a los que no siempre prestamos atención y que, sin embargo, la mujer los puede sufrir y los médicos obviar.

Así, con respecto a la obesidad, se conoce que la leptina es una hormona con acciones biológicas múltiples, que es producida predominantemente

por el tejido adiposo, por lo que se encuentra en concentraciones altas en la mujer obesa. Entre las varias acciones de la leptina, está el estimular el crecimiento, migración e invasión de la célula normal y de la célula tumoral, así como, una mayor angiogénesis. Ello sugiere que esta hormona pueda promover un fenotipo agresivo del cáncer de mama –activando la transcripción del factor $\text{Nf}\kappa\text{B}$ –, que puede ser independiente del estímulo estrogénico. La leptina también puede inducir la actividad de la aromatasa, potencialmente promoviendo la producción de estrógeno a partir de androstenediona en el tejido adiposo, y así estimular la progresión de un cáncer de mama dependiente de estrógeno. Sobre esta base, se puede establecer la hipótesis de que la leptina –puede ser en asociación con la insulina, cuyas concentraciones en plasma se correlacionan con las de leptina–, tiene un papel importante en los efectos adversos de la obesidad sobre el cáncer de mama (14). Por ello, la necesidad de orientar a la mujer menopáusica en reducir y mantener el peso por medio de una dieta balanceada –en la que se incluya proteínas, vitaminas y minerales– y una actividad física permanente. Así como también, orientar a que la mujer en TRH no ingiera alcohol, pues tanto el consumo de alcohol como la TRH se asocian con mayor riesgo de cáncer de mama⁽¹⁵⁾.

Ya un consenso norteamericano ha sugerido que, en el manejo de la menopausia, el médico primero debía hacerse la pregunta ¿Hay en esta paciente riesgo para tener cáncer de mama?⁽¹⁶⁾. Si la respuesta es positiva, debemos conversar sincera y ampliamente con la paciente sobre los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Y, si hubiera riesgos de desarrollar cáncer de mama en un futuro, se sugiere más bien tratar los problemas –como hipertensión, hipercolesterolemia, osteoporosis y otros–, con medicación específica para dichos problemas. Desde luego, si la paciente no presentara riesgo para tener cáncer de mama, se la podrá orientar sobre TRH y los diferentes productos que existen en el mercado. Siempre sugiriendo un control periódico estricto.

Hoy, nos encontramos con un problema más delicado. Especialmente en la mujer que conserva su útero, la combinación estrógenos conjugados y medroxiprogesterona no debería ser recomenda-



da para prevenir problemas cardiovasculares, más aún, si ella ya tiene enfermedad coronaria. Se deberá tener presente que aún no se ha dicho la última palabra con respecto a los estrógenos conjugados, pues el estudio Iniciativa de Salud de las Mujeres continúa la evaluación de los riesgos y beneficios de los estrógenos conjugados solos, en mujeres que no tienen útero.

Los comentarios y observaciones preliminares de miembros de la Sociedad Americana para Medicina Reproductiva (SAMR)⁽¹⁷⁾ eran que los riesgos relativos de la WHI –ensayo metodológicamente bien diseñado, aleatorio y controlado– se traducen en riesgos pequeños pero reales para pacientes individuales que usan TRH combinada. La información era enteramente consistente con observaciones de análisis retrospectivos anteriores y con ensayos prospectivos más pequeños. Sin embargo, como en cualquier estudio, se debía limitar la generalización. La aparición de mayor riesgo para cáncer de mama invasivo, pero no *in situ*, luego de sólo 4 años de uso puede sugerir que la TRH combinada no aumenta el riesgo de nuevos cánceres de mama, pero acelera el desarrollo de cánceres de mama incipientes ya presentes. Esto podría ser determinado en investigaciones futuras.

Ya que el comité de información y seguridad de la investigación no detuvo la otra porción de la investigación sobre TRH, que comparaba estrógenos conjugados solos con placebo en mujeres sin histerectomía previa, era razonable asumir que hasta la fecha los estrógenos solos pueden ser más seguros que la TRH combinada, tal como se administra en el estudio WHI.

¿Qué sugerir a nuestras pacientes?

El empleo de estrógenos representa el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores y otros relacionados a deficiencia estrogénica de la menopausia. Estos síntomas pueden incapacitar a algunas mujeres, encontrando mejoría con la ingesta de estrógenos. Cuando los síntomas son leves, que no interfieren con el sueño o las labores diarias, se debe indicar técnicas de relajación y ejercicios. En este sentido, se debe tener presente que ensayos controlados con placebo demuestran una disminución en 25% de los bochornos con tratamiento placebo⁽¹⁸⁾.

Para las mujeres que requieren estrógenos, el ginecoobstetra no debe ocasionar pánico. Se les debe repetir y ampliar la información sobre los beneficios y riesgos de una terapia estrogénica. Y si tienen reparos por los resultados del estudio WHI, se les hará hincapié de que la investigación WHI sólo detuvo el empleo de TRH combinada, mas no los estrógenos solos. Se revisará si hay algún factor de riesgo en la paciente y, si no lo hay, se le administrará TRE o TRH por corto tiempo, terapia que disminuye los bochornos en alrededor de 80%⁽¹⁸⁾. Queda una posibilidad de que, debido a su metabolismo esteroide, los estrógenos transdérmicos pudieran tener menos riesgo; pero esto no ha sido comprobado. La administración transvaginal de 17beta-estradiol permite una rápida absorción, sin modificaciones significativas en la hemostasia⁽¹⁹⁾. También es una alternativa el empleo de acetato de megestrol, la medroxiprogesterona de depósito o la progesterona transdérmica⁽¹⁸⁾. Además, la progesterona micronizada, administrada cíclicamente vía vaginal, es una alternativa aceptable y efectiva en las mujeres con TRH que desean mantener su ciclo mensual⁽²⁰⁾.

Pero, si la paciente no desea o no puede tomar hormonas, se puede indicar algunos de los nuevos antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (fluoxetina, venlafaxina, paroxetina)^(21,22) o análogos del ácido gamma-aminobutírico (gabapentina), efectivos en mejorar los bochornos⁽²³⁾. Se debe desalentar el empleo de clonidina, metildopa y belladona, por su modesta eficacia y efectos adversos⁽¹⁸⁾. Los fitoestrógenos no han demostrado en la clínica ser una terapia alternativa para los síntomas menopáusicos⁽²⁴⁾.

¿Qué hacer cuando requerimos administrar estrógenos más progestágenos a largo plazo, en una paciente que tiene útero?

Creo que una buena opción es cambiar el progestágeno a progesterona micronizada, en forma continua o durante 14 días cada mes. Podemos recordar que una de las conclusiones del estudio *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) fue que en mujeres con enfermedad coronaria establecida no se debería usar estrógeno más medroxiprogesterona en la prevención de enfermedad coronaria y que, más bien, los resultados



podieran ser otros si se utilizaba otra progestina⁽²⁵⁾. Así mismo, se ha sugerido el empleo de estrógenos conjugados con progesterona micronizada para la conservación de hueso⁽²⁶⁾. Sobre la base del análisis de marcadores de proliferación en biopsias quirúrgicas de tejido normal de mama de mujeres posmenopáusicas, se ha encontrado que no es igual la actividad mitogénica durante la terapia con estrógenos sin oposición versus estrógenos combinados con progestágenos, siendo mayor la mitogénesis con la TRH que combina estrógenos conjugados equinos vía oral con acetato de medroxiprogesterona que durante la TRH que combina estradiol transdérmico y progesterona⁽²⁷⁾. El uso de progesterona micronizada es lo que he optado por sugerir a mis pacientes que desean TRH, aunque hay alternativas.

Con relación a osteoporosis y en mujeres que desean discontinuar el uso de estrógenos, se debe considerar el empleo de terapias alternativas, como los bisfosfonatos⁽²⁸⁾ y los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs)⁽²⁹⁾. Desde luego, nada puede reemplazar a la actividad física, ya que una actividad moderada que incluya caminar, se asocia con un menor riesgo sustancial de fractura de cadera en la mujer posmenopáusica^(30,31).

Por otro lado, en las mujeres con riesgo de enfermedad cardiovascular, la mayor rotación de fibrina y menor actividad de la antitrombina podrían tener papel en el mayor riesgo de tromboembolismo venoso en algunas mujeres susceptibles que toman TRH y ello podría explicar la falta de beneficio de la TRH en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, durante el tratamiento con 17beta-estradiol/acetato de noretisterona o con tibolona se encuentra menores niveles de fibrinógeno y de factor VIIc, lo que podría ofrecer algún grado de protección al corazón en mujeres sanas, sin enfermedad preexistente⁽³²⁾. Y dosis bajas de progesterona transdérmica (60 mg/día) parecen disminuir la proteína C reactiva, pero no la interleuquina 6 ó los triglicéridos, en mujeres posmenopáusicas también tratadas con estrógeno transdérmico (17beta-estradiol, 0,05 mg/día)⁽³³⁾. También, hay estudios que indican que el estradiol de los estrógenos conjugados disminuyen la expresión de la molécula de adherencia de

la célula vascular 1 (VCAM-1), una molécula de adhesión comprometida en el inicio de la aterogénesis, al disminuir la respuesta inflamatoria asociada con dicha aterogénesis⁽³⁴⁾. En la mujer posmenopáusica se debe profundizar las recomendaciones sobre dieta y estilo de vida, incluyendo cuidar celosamente el peso, el ejercicio regular y dejar de fumar, añadiéndose drogas para disminuir el colesterol y la presión arterial, si fuera necesario^(35,36). La aspirina, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (es decir, "estatinas") son actualmente utilizadas para prevenir los eventos coronarios y el infarto isquémico⁽³⁷⁾.

La dispareunia puede mejorar con lubricantes vaginales, los anillos vaginales que contienen estrógeno o las cremas estrogénicas vaginales.

¿Qué debemos considerar para la "TRH por largo tiempo"?

El 23 de noviembre de 2002, el *British Medical Journal* publicaba una carta, en la que decía que, "lógicamente, la terapia de reemplazo hormonal por largo tiempo no puede ser recomendada", señalándose que la terapia de reemplazo hormonal había sido "indicada a la mayoría de las mujeres con promesas y basada en evidencia muy pobre de los beneficios". Decía este editorial que "muchos creen que los riesgos destacados en el WHI son pequeños". "Pero no se ha dicho que los beneficios (disminución en cáncer de colon y riesgo de fracturas) son aún más pequeños que los riesgos"⁽³⁸⁾.

Otra carta en la misma revista BMJ se refería a la preocupación que las implicancias del WHI tendrían sobre la salud pública, especialmente en las mujeres que tomaban la TRH por más de 4 años. Haciendo los estimados Mantel-Haenszel en las cifras proporcionadas por la WHI, el autor calculaba un aumento del riesgo de 10,4% por año, que prácticamente coincide con los aumentos anuales observados en estudios epidemiológicos de 7% a 8%. Gráficamente, la mujer de 65 a 69 años más que doblaría su riesgo de cáncer de mama al emplear TRH por más de 11 años⁽³⁹⁾.

Sin embargo, recientemente, un informe de Bethesda decía que los beneficios de la TRH combinada para tratar algunos problemas, como os-



teoporosis y enfermedad de Alzheimer, pudieran superar los riesgos, por lo que el gobierno norteamericano había decidido continuar estudiando el efecto de la TRH en estos procesos. El Instituto de Corazón, Pulmones y Sangre, el Instituto Nacional para el Envejecimiento y el Instituto Nacional para la Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas continuarían analizando los estudios terminados y apoyando económicamente los ensayos en curso sobre TRH, para combatir la pérdida de hueso, la pérdida de la memoria y la enfermedad cardiovascular⁽⁴⁰⁾.

En conclusión, la TRH por largo tiempo debe ser administrada de manera individual, dependiendo de las necesidades y riesgos de cada paciente⁽⁴¹⁾. El balance entre riesgos y beneficios no se inclina para ningún lado en especial⁽⁴²⁾. Se puede considerar la TRH en la prevención de la osteoporosis y para mejorar la calidad de vida. Aún no se conoce los efectos, si los hubiera, en prevenir la demencia^(43,44).

Y en las mujeres que inician la TRH, mejor es comenzar con dosis baja de estrógeno en las mujeres mayores de 60, como por ejemplo, 17beta-estradiol 1 mg oral ó 50 µg transdermal, ó 0,3 mg de estrógenos conjugados equinos^(45,46). Si se requiere combinar con progestágeno, se ha encontrado que las dosis de estrógenos conjugados (EC) 0,45 ó 0,3/ acetato de medroxiprogesterona (AMP) 2,5 ó 1,5 mg durante un año producen aumento del colesterol HDL, disminución del LDL-C (excepto con la dosis EC 0,3/AMP 1,5), y mejoría de los factores hemostáticos⁽⁴⁷⁾, así como protección endometrial⁽⁴⁸⁾. Además, como progestágeno se puede emplear progesterona micronizada. Son alternativas la tibolona –que *in vitro* ha demostrado ser antiproliferativa, proapoptótica, induce la diferenciación de las células de la mama y es proapoptótica en células de mama cancerosas⁽⁴⁹⁾, así como no exacerba la aterosclerosis⁽⁵⁰⁾ y, más bien, induce un aumento sostenido en los niveles de óxido nítrico en sangre⁽⁵¹⁾. Y, en la osteoporosis, los bisfosfonatos y el raloxifeno^(45,52).

No estamos de acuerdo con Kaveh de que ha llegado “la muerte de la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia”⁽³⁷⁾. Pero, desde julio de 2002, y ahora en mayo de 2003 en que JAMA

publica que el WHI encuentra que la terapia de estrógeno más progestina aumenta el riesgo de probable demencia en postmenopáusicas de 65 años o más y no previene las alteraciones cognitivas^(53,54), nuestra actitud hacia la TRH ha requerido modificarse; y la información que proporcionemos a nuestras pacientes que llegan a la menopausia debe ser orientada por la clínica, de manera individual, realista, filosófica, condescendiente y constructiva, en beneficio de la mujer que llega a esta edad valiosa, de amor y sabiduría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diczfalusy E. La revolución demográfica y nuestro futuro común. Conferencia presentada en el Hospital Nacional E Rebagliati M, EsSalud, Lima, Perú, agosto 2002.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.
3. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285(11): 1460-5.
4. Gottlieb S. Oestrogen replacement increases cancer risk, study shows. *BMJ* 2001; 322: 756.
5. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(4): 485-91.
6. Speroff L. Postmenopausal estrogen-progestin therapy and breast cancer: a clinical response to epidemiological reports. Editorial. *Climacteric* 2000; 3: 3-12.
7. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Norman SA, Weiss LK, Ursin G, Berlin JA, Burkman RT, Deapen D, Folger SG, McDonald JA, Simon MS, Strom BL, Wingo PA, Spirtas R. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast cancer. *Cancer* 2002; 95(12): 2455-64.
8. Simon JA. The future classification of estrogen as a carcinogen. Highlights of the 12th Annual Meeting of the North American Menopause Society. *Medscape from Web MD*, Apr 12, 2002.
9. Frederick CB. <http://roc.niehs.nih.gov/rocpublish/roc2000.htm>.
10. International Agency for Research on Cancer IARC, 1979. Sex hormones (II) monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans (21). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.
11. International Agency for Research on Cancer IARC, 1999. Postmenopausal oestrogen therapy. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (72), 399 Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.
12. Pacheco J. Climaterio y menopausia. Simposio. *Diagnóstico* 2001; 40(2): 64.
13. Berstein T. Is the opera house hot or is it just me? Menopause, which can mean disaster for a diva at her peak, is opera's last taboo. *The National Post*, May 10, 1999. Internet December 1, 2000.
14. Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin (Review). *Int J Oncol* 2002; 21(6): 1285-92.
15. Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137(10): 798-804.



16. Utian WH, Gass MLS, Sullivan JM, Stettin GD, Gallagher JC. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7 (2): 76-86.
17. American Society for Reproductive Medicine. ASRM comments to help guide physicians on hormone replacement therapy and the Women's Health Initiative. ASRM Infertility Resources, Internet July 2002.
18. Shanafelt TD, Bartos DL, Adjei Aam Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clinic Proc* 2002; 77: 1207-18.
19. Hall G, Blombäck M, Landgren BM, Bremme K. Effects of vaginally administered high estradiol doses on hormonal pharmacokinetics and hemostasis in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 1172-7.
20. Ferrero S, Gerbaldo D, Fulcheri E, Cristoforoni P. Vaginal micronized progesterone in continuous hormone replacement therapy. A prospective randomized study. *Minerva Ginecol* 2002; 54(6): 519-30.
21. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-83.
22. Stein J. Paroxetine reduces menopausal hot flashes. *Medscape*. <http://www.medscape.com/viewarticle/443771>.
23. Gotusso TJ Jr. Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia. *Neurology* 2000; 54: 2161-3.
24. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137(10): 805-13.
25. Herrington DM. Clinical implications of the HERS trial results. *Menopausal Medicine. A Newsletter of the ASRM* 1999; 7(2).
26. Thorneycroft IH. Estrogen and bone density. *Menopausal Medicine. A Newsletter of the ASRM* 1999; 7(2).
27. de Lignières B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 2002; 5(3): 229-35.
28. Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, Roux C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ, Rizzoli R. The Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11): 1988-96.
29. Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M, Harper KD, Genant HK. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the MORE Study. *Osteoporos Int* 2002; 13(11): 907-13.
30. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(18): 2300-6.
31. Li CY, Jee WS, Chen JL, Mo A, Setterberg RB, Su M, Tian XY, Ling YF, Yao W. Estrogen and "exercise" have a synergistic effect in preventing bone loss in the lumbar vertebra and femoral neck of the ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int* 20020; [pub ahead of print].
32. Norris LA, Joyce M, O'Keefe N, Sheppard BL, Bonnar J. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Maturitas* 2002; 43(2): 125-33.
33. Chaikittisilpa S, Chang L, Burry K, Mishra RG, Hermsmeyer K, Stanczyk FZ. Effects of low-dose transdermal progesterone on cardiovascular predictors: CRP, IL-6, and triglycerides. Trabajo científico presentado en la 51ª Conferencia Anual y Curso Posgrado de la Sociedad de Reproducción de la Costa del Pacífico, California, 23-27 abril 2003. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl 2): S22.
34. Souter I, Janzen C, Martínez-Maza O, Stanczyk F, Chaudhuri G, Nathan L. Effect of endogenous estrogens on serum levels of vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1). Trabajo científico presentado en la 51ª Conferencia Anual y Curso Posgrado de la Sociedad de Reproducción de la Costa del Pacífico, California, 23-27 abril 2003. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl 2): 89-90.
35. Mostaghel E, Waters D. Women do benefit from lipid lowering: latest clinical trial data. *Cardiol Rev* 2003; 11(1): 4-12.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
37. Kaveh G, Shojania KG, Mariani SM, Lundberg GD. MedGenMed's selection of the top 10 medical/health stories of 2002. <http://www.medscape.com/viewarticle/446310>, from Medscape General Medicine [TM].
38. Shetty K. Letters. Hormone replacement therapy. Logically, long term hormone replacement therapy cannot be recommended. *BMJ* 2002; 325:1243.
39. Greiser E, Steding C, Giersiepen K, Janhsen K. Public health concern is serious. *BMJ* 2002; 325:1243.
40. Ault A. NIH Studies of HRT to continue in areas where benefits may outweigh risks. *Medscape* October 30, 2002.
41. Pacheco J. Climaterio y menopausia. En: Pacheco J. *Ginecología y Obstetricia*. Lima, Perú: MAD Corp SA, 1999.
42. Clinical Synthesis Panel on HRT. Clinical synthesis conference. Hormone replacement therapy. *Intern J Gynecol Obstet* 2000; 70: 305-11.
43. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the cache county study. *JAMA* 2002; 288(17): 2123-9.
44. U.S. Preventive Services Task Force. Clinical Guidelines: Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 834-39.
45. Stevenson JC, Whitehead MI. Hormone replacement therapy. Findings of women's health initiative trial need not alarm users. Editorials. *BMJ* 2002; 325: 113-4.
46. Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(6): 1344-53.
47. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. 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(1):13-24.
48. Pickar JH, Yeh T, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76(1): 25-31.
49. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot J-Y, Kloosterboer HJ, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril* 2002; 78(2): 351-9.
50. Clarkson TB, Anthony MS, Mikkola TS, St Clair RW. Comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on carotid artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *Stroke* 2002; 33(11): 2700-3.
51. Cicinelli E, Ignarro LJ, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Effects of tibolone on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002; 78(3): 464-8.
52. Nelson HD, Rizzo J, Harris E, Cauley J, Ensrud K, Bauer DC, Orwoll E. Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogen. *Arch Intern Med* 2002; 162(20): 2278-84.
53. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JAE, Gass MLS, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D. Effect estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
54. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones III BN, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smolter S, Wactawski-Wende J. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.