

Uso de estrógenos y progestágenos en mujeres Posmenopáusicas: Declaración de Postura de la Sociedad Norteamericana de Menopausia, Julio 2008

Un comité de expertos convocados por la NAMS, elaboró un documento dirigido a médicos clínicos y al público, para actualizar sus recomendaciones de 2007 sobre la terapia hormonal de la menopausia, basada en evidencias y considerando la relación riesgo-beneficio en distintos momentos a través del climaterio. El consenso fue aprobado por el directorio de NAMS como postura oficial y recibió respaldo de las siguientes organizaciones relacionadas: American Medical Women's Association, The Endocrine Society, the National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, the National Women's Health Resource Center, y la Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada.

En resumen, con la evidencia actual hay consenso para sustentar el rol de la TH en mujeres posmenopáusicas, considerando los riesgos y beneficios potenciales en relación con el momento de la menopausia. La publicación analiza sistemáticamente un gran número de temas asociados a la menopausia entregando comentarios explicativos que destacan las diferencias con respecto a la declaración de 2007 y una discusión en los temas no abordados por esta. También se mencionan las áreas de interés para futuras investigaciones y una lista de referencias claves.

Datos recientes apoyan el inicio de TH cercano al momento de la menopausia para tratar síntomas relacionados; para tratar o reducir el riesgo de ciertas enfermedades, como osteoporosis y/o fracturas en pacientes seleccionadas. La relación riesgo-beneficio de la TH, favorable si es iniciada cerca de la menopausia, disminuye con la edad y con el tiempo transcurrido desde la menopausia en

pacientes que no se encuentran bajo tratamiento previo.

NAMS reconoce que no se puede utilizar datos de los estudios controlados para ser extrapolados a todas las mujeres. Hay muchos estudios observacionales, pero como ciertos temas han sido abordados a largo plazo solamente por el estudio WHI, es necesario dar a estos una consideración especial. Entonces, los resultados de estudios a base de estrógenos conjugados, con o sin medroxiprogesterona, no son necesariamente extrapolables con otras vías o preparaciones, por ejemplo, estradiol percutáneo. Además, las mujeres del WHI fueron seleccionadas en su gran mayoría por no tener síntomas y eran mayores (edad promedio 63 años, y la mayoría con más de 10 años desde el momento de la menopausia) y con más factores de riesgo que la mujer que usa típicamente TH para tratar síntomas de la menopausia.

No se incluyen otras hormonas como SERMS (que en el documento de denominan "agonistas/antagonistas de estrógenos", acogiendo una nueva nomenclatura propuesta por ellos mismos), aquellos disponibles sin prescripción (fitoestrógenos), ni terapias con testosterona, para la cual existe un documento de postura de NAMS específico (Menopause 2005;12:497-511).

Terminología

NAMS recomienda estandarizar la nomenclatura similar a lo propuesto por el NIH después del estudio WHI, y las enumera en las tablas 1 y 2 del documento original. Cabe mencionar que esta nomenclatura no ha sido acogida por los expertos Europeos. En este comentario se expresará como TH a

cualquier tratamiento hormonal, y TH combinada cuando lleva oposición progestínica de cualquier tipo. (El lector encontrará en el documento original una descripción detallada de los acrónimos ET, EPT etc.)

Significado de “riesgo”

Dado que las expresiones típicas de científicos (RR, HR, OR etc.) dan lugar a confusiones cuando son interpretadas por los medios de comunicación o el público, NAMS agrega un anexo que explica como se deberían interpretar las tasas absolutas y los riesgos relativos y recomienda utilizar expresiones absolutas.

Beneficios y riesgos de la TH

El uso de TH debe ser concordante con los objetivos de tratamiento y con el balance de riesgos y beneficios en cada caso particular. Este balance cambia en una misma mujer a lo largo del tiempo, dependiendo de la presencia de síntomas relacionados, (Ej. vasomotores, trastornos del sueño, atrofia vaginal, dispareunia o disminución de libido) y cualquiera de ellos puede afectar a la calidad de vida. Los factores de riesgo se relacionan con los riesgos basales de la mujer; su edad a la menopausia, el tiempo transcurrido desde la menopausia, el uso previo de alguna hormona, los diversos tipos, dosis y vías de administración de THs utilizadas, y las condiciones médicas que eventualmente emergen durante el tratamiento.

Beneficios y riesgos potenciales por cada objetivo específico de importancia clínica.

Síntomas Vasomotores

La terapia con estrógenos con o sin progestágenos es el tratamiento mas eficaz para tratar los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia (Ej.

bochornos y sudoraciones nocturnas), y sus consecuencias potenciales (Ej. alteraciones del sueño, irritabilidad, y disminución de la calidad de vida).

El tratamiento de síntomas moderados a severos sigue siendo la indicación primaria para TH. Todos los productos, estrógenos con y sin progesterona en venta en EEUU cuentan con aprobación de las agencias regulatorias para esta indicación.

Síntomas Vaginales

La terapia con estrógenos es el tratamiento mas eficaz disponible para síntomas de atrofia vulvar o vaginal, moderados a severos (ej. Sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica) y cuenta con aprobación para esta indicación en sus versiones oral y local intravaginal. Se recomienda la vía intravaginal generalmente cuando no hay otros motivos para su uso fuera de los síntomas genitales.

Función sexual

El alivio de la atrofia vaginal moderada a severa con TH sistémica o local puede ser eficaz para mejorar la dispareunia, una causa frecuente de rechazo a la actividad sexual. En EEUU hay aprobación para indicar un producto sistémico oral a base de estrógenos conjugados para el dolor en la relación sexual, pero no se recomienda como tratamiento primario para otro tipo de problemas de la función sexual, incluyendo disminución de libido.

Salud Urinaria

El tratamiento local con estrógenos puede mejorar la incontinencia de urgencia en algunas mujeres con atrofia vaginal. La eficacia como tratamiento para la vejiga hiperactiva no está aclarada y hay controversia si acaso puede mejorar ciertos casos de incontinencia de estrés pura. Por otra parte, el tratamiento sistémico con TH

puede empeorar o provocar incontinencia de estrés, tal vez en relación con los cambios en el volumen uterino o en el contenido de colágeno periuretral.

La TH local puede ayudar a reducir el riesgo de infecciones recurrentes del tracto urinario (ITU) por un efecto proliferativo directo sobre la uretra y el epitelio vesical, ayudando a restaurar el ambiente ácido y la predominancia de la flora vaginal normal con lactobacilos, dificultando la colonización con patógenos. La eficacia para reducir ITUs se ha demostrado en estudios clínicos aleatorizados solamente para terapias con estrógenos administrados por vía vaginal. No obstante, no hay aprobación en EEUU para ninguna terapia específica como la indicación para evitar ITUs.

Cambio en Masa Corporal

El índice de masa corporal (IMC) aumenta con la edad hacia el promedio de vida, con un incremento máximo hacia los 50-59 años, edad en que se agregan otros factores que pueden favorecer el aumento de peso, incluyendo una disminución en el gasto calórico y un aumento en el aporte calórico, ambos asociados a una disminución en la tasa metabólica.

En las mujeres, los cambios asociados a la transición menopáusica pueden afectar la composición corporal y contribuir a la tendencia a ganar peso. No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa en el promedio de cambio de peso o de IMC entre mujeres con y sin TH.

Calidad de vida

Aunque ningún producto para TH tiene aprobación de las agencias regulatorias de EEUU para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, puede haber mejoría en esta debido a la disminución de síntomas de menopausia y tal vez por otros

mecanismos, incluyendo una posible elevación del ánimo que a su vez podría llevar a una sensación de bienestar. No se sabe si la TH mejora la calidad de vida asociada a la salud en mujeres asintomáticas. Tampoco hay datos suficientes para determinar el efecto sobre la calidad de vida global.

Osteoporosis

La resistencia ósea depende de la calidad del hueso y de su densidad mineral (DMO). Los cambios en la DMO no siempre reflejan el riesgo de fractura. Hay evidencia "RCT" (estudios aleatorizados controlados en inglés "*randomized controlled trial*") que demuestra que la TH reduce las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas incluyendo fracturas de cadera e incluso en mujeres sin osteoporosis, no obstante ningún tratamiento TH ha recibido aprobación de las autoridades de los EEUU para tratamiento de osteoporosis. En cambio, muchos productos que contienen estrógenos cuentan con aprobación para prevenir osteoporosis posmenopáusica mediante tratamientos a largo plazo. NAMS dispone de una lista de ellos en su sitio WEB: (http://www.menopause.org/edumaterials/otc_harts.pdf).

El uso prolongado de TH es una opción para mujeres que tienen disminución establecida de la masa ósea, independiente de la presencia de síntomas menopáusicos, para la prevención de pérdida futura de masa ósea y/o reducción de fracturas osteoporóticas cuando las terapias alternativas no son adecuadas, causan efectos colaterales, o cuando la relación entre beneficio y riesgo es desconocida para aquellas.

Efectos Cardiovasculares

Se discutirán tres efectos CV primarios: enfermedad coronaria, AVE, y tromboembolismo venoso.

Enfermedad coronaria

La mayoría de los estudios observacionales y preclínicos sostienen un beneficio potencial de las TH sistémicas para reducir el riesgo de infartos no así la mayoría de los estudios RCT. Sin embargo, se ha comprendido recientemente cuán diferentes eran las pacientes que participaron en los estudios observacionales comparadas con las de los principales estudios RCT (WHI y HERS) y que las diferencias, ya sea demográficas, biológicas o ambas, tienen influencia sobre el riesgo CV basal y también sobre el riesgo por efecto de la TH.

Tiempo de inicio

Los datos indican que la disparidad en los hallazgos entre los estudios observacionales y los RCT tienen relación al menos parcialmente con el momento en que se inicia la terapia, ya sea con respecto a la edad o a la proximidad con la menopausia.

La mayoría de las mujeres participantes en los estudios observacionales eran menores de 55 años y se encontraban entre los 2 y 3 años desde la menopausia cuando iniciaron la TH. Por otra parte, las mujeres reclutadas para los estudios RCT, tenían 63 a 64 años de edad en promedio, y más de 10 años desde la menopausia.

Los estudios RCT son concordantes en general con los observacionales que indican que la TH puede reducir el riesgo CV, cuando se inicia en mujeres más jóvenes y de menopausia más reciente.

En un análisis secundario de los datos del estudio WHI, hubo una reducción estadísticamente significativa en los resultados combinados de infarto de miocardio, revascularizaciones coronarias y muertes coronarias en las mujeres aleatorizadas a estrógenos cuando tenían entre 50 y 59 años.

Datos combinados de las dos ramas del estudio WHI mostraron una tendencia estadística opuesta sobre riesgo CV de acuerdo al tiempo transcurrido desde la menopausia, indicando que las mujeres quienes iniciaron la TH con mas de 10 años de posterioridad a la menopausia tenían aumento en el riesgo de enfermedad coronaria, y por el contrario, dicho riesgo se redujo en las que iniciaron antes de los 10 años, comparadas con placebo.

Duración de la terapia

Los estudios observacionales sugieren que una mayor duración de la TH se asocia con disminución en el riesgo coronario y con menor mortalidad. Los estudios WHI, tanto en sus versiones aleatorizadas como observacionales, sugieren un menor riesgo en las mujeres que usan TH por 5 años o más, pero estos resultados no son concluyentes.

Análisis por grupo de edad en el estudio WHI indican que las mujeres menores de 70 años al momento de iniciar TH, no tienen riesgo aumentado de enfermedad coronaria comparadas con placebo, por un plazo de mas de 8 años.

A pesar que los estudios observacionales muestran disminución del riesgo CV con un uso más prolongado de la terapia, es poco probable que se lleven a cabo estudios RCTs por estos períodos de tiempo, suficientes como para confirmarlos. Esta es una realidad que afecta a otras terapias también empleadas para prevenir enfermedad CV, tales como las estatinas, las cuales disponen de datos RCT hasta por 5 años solamente.

En contraposición, es posible que la TH se asocie con mayor riesgo CV a corto plazo en mujeres que inician la TH mucho tiempo después de la menopausia.

Calcificaciones de arteria coronaria

Los estudios observacionales muestran que el uso de TH a largo plazo reduce la acumulación de calcificaciones coronarias, la cual se correlaciona con incremento de placas ateromatosas y riesgo futuro de enfermedad coronaria con eventos clínicos.

En un subestudio, apéndice del WHI, las mujeres menores de 60 años, aleatorizadas para estrógenos por 7 años en promedio, tuvieron menores índices de calcio en las coronarias. Estos hallazgos sugieren que la TH iniciada poco tiempo después de la menopausia puede retardar el desarrollo de la placa ATE.

Accidentes vasculares encefálicos (AVE)

Los resultados de los estudios observacionales han sido inconsistentes para AVE. Algunos indicaron aumento del riesgo de AVE isquémico, incluyendo el estudio de las enfermeras (Nurses` Health Study), el mayor estudio prospectivo en TH y AVE, mientras que otros no mostraron efecto.

Ambos brazos del estudio WHI demostraron aumento del riesgo de AVE isquémico y ausencia de efecto sobre el AVE hemorrágico. En estos estudios hubo 8 AVEs adicionales por cada 10,000 mujeres por año de uso de TH combinada y 11 por año de uso de estrógenos sin oposición cuando se analizó la cohorte como conjunto. En análisis recientes, no tuvieron aumento significativo del riesgo de AVE las mujeres que tenían entre 50 y 59 años al momento de ingresar al estudio (RR, 1.13; 95% CI, 0.73-1.76).

En mujeres aleatorizadas dentro de los 5 primeros años posmenopausia, hubo 3 AVE por 10,000 mujeres por año, sin significación estadística. El exceso de riesgo caería en la categoría "raro" de riesgo WHO. El riesgo de AVE no estuvo aumentado en los estudios de prevención secundaria HERS (Heart and

Estrogen/progestin Replacement Study) ni en el WEST (Women`s Estrogen for Stroke Trial). Estas observaciones se deben mayoritariamente a los efectos de la TH sobre los AVE isquémicos. Sin embargo, los estudios WHI incluyeron pocas mujeres en ese grupo de edad, lo que determina un intervalo de confianza muy ancho, o sea no logró significación estadística.

En el estudio de las enfermeras se vio aumentado el riesgo de AVE en mujeres entre 50 y 59 años. El riesgo relativo para usuarias actuales de TH combinada fue (RR, 1.34; 95% CI, 0.84-2.13) y significativamente mayor para usuarias actuales de estrógenos sin oposición (RR, 1.58; 95% CI, 1.06-2.37). Menores dosis de estrógenos (Ej. 0.3 mg de estrógenos conjugados) no se asociaron con aumento de riesgo en ese estudio, pero el número que tomaba dosis bajas era relativamente pequeño.

Todos los estudios indican que la TH en la posmenopausia no es eficaz para reducir el riesgo de AVE recurrente en mujeres con enfermedad CV prevalente o establecida o para prevenir un primer AVE y puede aumentar la tasa del primero. La TH no puede ser recomendada para la prevención primaria o secundaria de AVE.

Tromboembolismo Venoso (TEV)

Tanto los estudios observacionales como los RCTs sugieren aumento del riesgo de TEV con la TH oral. En los estudios WHI, hubo un exceso de 18 casos por cada 10,000 mujeres por año de TH combinada y 7 por año de estrógenos conjugados orales al analizar la cohorte como un todo. El riesgo de TEV emerge precozmente en los estudios RCT (Ej. en el primer o segundo año) y la magnitud del exceso de riesgo parece decrecer en el tiempo. En los estudios WHI, el riesgo absoluto de TEV asociado a estrógenos con o

sin progestágeno fue menor en mujeres que tenían 60 años o menos al inicio de tratamiento. Las tasas de TEV para el subgrupo que inició TH a la edad de 50 a 59 años, fueron 7 casos extra por 10.000 mujeres por año para TH combinada y 4 para estrógenos conjugados equinos (ECE). Estas tasas se ubican en la categoría “raro” de riesgo. Evidencia creciente indica que mujeres con una historia previa de TEV o aquellas que portan el factor V Leiden tienen mayor riesgo de TEV al usar TH.

Hay datos observacionales limitados que sugieren menor riesgo al usar TH transdérmica comparada con TH oral, pero no hay datos de estudios RCT en este tema. Menores dosis de TH oral pueden también otorgar un menor riesgo comparado con dosis mayores, pero tampoco se dispone de estudios RCT para respaldar esta suposición.

Conclusiones sobre efectos Cardiovasculares

A la espera de más datos, la TH no se recomienda en este momento para la indicación primaria o exclusiva de proteger las coronarias en mujeres de cualquier edad. No se ha visto aumento de eventos CV en mujeres que inician TH a edades entre 50 y 59 años o que se encuentra dentro de los 10 años siguientes a la menopausia. Hay evidencia creciente que indica que iniciar TH precozmente puede reducir el riesgo CV.

Diabetes mellitus

La mayor edad se asocia con un mayor riesgo de diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Aunque ningún tipo de TH posee aprobación de las agencias regulatorias para tratamiento de DM, los mayores estudios RCT sugieren que la TH disminuye el inicio de nuevos casos de DM.

Las mujeres que recibieron tratamiento activo en el brazo de terapia combinada del estudio

WHI, tuvieron una incidencia anual de DM que requirió de tratamiento, de 0.61% versus 0.76% en el grupo placebo. Esto significa un -21% en el riesgo relativo (HR= 0.79; 95% CI, 0.67-0.93) o 15 casos menos por cada 10.000 mujeres por año de terapia.

El estudio HERS mostró una reducción similar (HR=0.65; 95% CI, 0.48-0.89). En el brazo ECE del estudio WHI hubo 12% de reducción de DM incidente 12% reducción (HR=0.88; 95% CI, 0.77-1.01) o 14 casos menos por 10.000 mujeres por año de uso de ECE.

En el presente no está claro si acaso el mecanismo para este beneficio depende de una menor ganancia de peso centrípeto, una reducción de la resistencia a la insulina o algún otro factor.

Datos de metanálisis sugieren que la TH se asocia con mejoría en la resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas. La evidencia no es adecuada para recomendar TH para reducir el riesgo de diabetes en peri o posmenopáusicas como único propósito. El control óptimo de la glucosa es el primer objetivo de la terapia en mujeres que tienen diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Algunos datos sugieren que las pacientes que utilizan estrógenos pueden requerir menores dosis de medicamentos para el control de la glicemia. En mujeres con DM2, las medidas para reducir el riesgo CV son probablemente de mayor preocupación. Si se prescribe TH, son específicamente importantes el agente específico, la dosis, régimen y vía de administración. La administración de estrógenos transdérmicos puede ofrecer ventajas por sobre la vía oral. Los triglicéridos séricos, a menudo aumentados en pacientes con DM no aumentan con la TH transdérmica. Más aún, solo se han reportado alteraciones adversas en la presión arterial con la TH oral, en pacientes previamente

hipertensas o normotensas, aunque se considera que estas reacciones son infrecuentes, si no idiosincráticas.

Cáncer Endometrial

El uso de terapia con estrógenos sin oposición en posmenopáusicas con útero intacto se asocia con riesgo de cáncer de endometrio y hay relación con la dosis y duración. La dosis estándar (0.625 mg/d ECE o equivalente), por más de 3 años, se asocia con un aumento de 5 veces en el riesgo de cáncer endometrial; cuando se usa por 10 años, el riesgo aumenta 10 veces. El riesgo aumentado persiste por varios años después de discontinuar la terapia. Para abatir este aumento de riesgo en mujeres con útero intacto, se recomienda el uso adecuado de progestágenos concomitantemente (ver más información en “indicación de progestágenos”).

Debido a que los sangrados uterinos anormales llevan generalmente a una atención médica temprana, no disminuye la expectativa de vida en la mayoría de los casos. Hay evidencia limitada que sustentaría el uso de TH en mujeres con historia de cáncer de endometrial en etapas precoces (etapas I y II)

Cáncer de mama

Con el uso de TH combinada por más de 3 a 5 años aumenta el diagnóstico de cánceres de mama. En el estudio WHI, este riesgo aumentado estuvo en el rango de “raro” en términos absolutos, correspondiendo a 4 a 5 cánceres invasores adicionales por cada 10.000 mujeres tratadas por año, para 5 años de observación o más. En este estudio, el aumento en el cáncer de mama tuvo relación significativa con el uso previo de hormonas antes del enrolamiento. No se ha dilucidado si acaso los riesgos difieren cuando se administran progestágenos en regímenes continuos o secuenciales.

Las mujeres del brazo ECE del estudio WHI demostraron que después de un promedio de 7,1 años de uso de TH no hubo aumento del riesgo de cáncer de mama; se observaron 6 casos menos de cáncer invasor por 10.000 mujeres por año de uso de ECE, sin alcanzar significación estadística. La disminución en el riesgo se observó en los tres grupos por decenios de edad (Ej. Las que iniciaban TH a los 50-59, 60-69 y 70-79 años).

Hay evidencia disponible que sugiere que el uso de estrógenos por menos de 5 años tiene poco impacto sobre el riesgo de cáncer de mama. Subgrupos específicos pueden estar afectados de diferentes maneras. La TH combinada aumenta la proliferación de células mamarias, el dolor mamario y la densidad mamográfica, también la TH con estrógenos puros pero en menor grado. La TH combinada impide la interpretación diagnóstica de mamografías.

La interrogante del uso de TH en mujeres con historia de cáncer de mama no está resuelta. La limitada evidencia epidemiológica es contradictoria; no hay estudios completos.

Animo y depresión.

Algunos estudios en mujeres en la edad media de la vida, no todos, sugieren que los síntomas depresivos no son más frecuentes después de la transición menopáusica que antes y muchas mujeres en la edad media de la vida no experimentan más síntomas depresivos que las mujeres jóvenes.

Sin embargo, la transición menopáusica misma, al igual que la etapa temprana de la posmenopausia, pueden ser épocas de mayor vulnerabilidad para un subgrupo de mujeres. Algunos estudios longitudinales han observado un aumento en el riesgo de inicio de depresión mayor o menor durante la perimenopausia o menopausia temprana

comparadas con la premenopausia en mujeres sin historia de depresión previa.

La evidencia concerniente a los efectos de TH en depresión es contradictoria. Algunos estudios pequeños y de corto plazo, en pacientes de mediana edad, han sugerido que la TH mejora el ánimo mientras que otros no mostraron cambios.

Los progestágenos pueden empeorar el ánimo en algunas mujeres, posiblemente en aquellas con historia de síndrome premenstrual, trastorno depresivo premenstrual o depresión clínica.

Solamente unos pocos RCTs han examinado los efectos de la TH en mujeres de mediana edad o mayores, con depresión.

Dos pequeños estudios RCT sustentan la eficacia antidepressiva de los estrógenos a corto plazo en pacientes depresivas, en tanto que un estudio RCT no logró demostrar eficacia como antidepressivo en mujeres depresivas con 5 a 10 años de posmenopausia. Hay controversia si acaso los estrógenos podrían aumentar el efecto de antidepressivos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs).

En conclusión, aunque la TH podría tener efectos positivos sobre el ánimo, el humor y la conducta, la TH no es un antidepressivo, no debería ser vista como tal y los datos son insuficientes para sustentar su uso en depresión.

Deterioro cognitivo por la edad y demencia

El término “cognición” describe el grupo de procesos mentales por los cuales se adquieren y se utilizan conocimientos. Involucra habilidades tales como la concentración, aprendizaje, memoria, lenguaje, habilidades espaciales, juicio y razonamiento.

Las aptitudes cognitivas cambian a través de la vida. El rendimiento en muchos test

cognitivos tiende a bajar a medida que se avanza en la edad, aunque no en todos.

La demencia es la declinación progresiva en la función cognitiva debida a daño o enfermedad en el cerebro más allá de lo esperado para la edad. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia. Las quejas sobre la memoria son frecuentes en la edad mediana; los hallazgos provenientes de cohortes bien caracterizadas sugieren que la menopausia natural tiene poco efecto sobre el rendimiento de la memoria u otras áreas de la función cognitiva.

Estudios clínicos en mujeres posmenopáusicas jóvenes, aunque pequeños y de corto plazo, sugieren que la TH combinada no tiene un impacto sustancial sobre la cognición después de la menopausia natural. En estudios muy pequeños y también de corto plazo, se ha visto que la terapia con estrógenos iniciada poco tiempo después de una ooforectomía bilateral, pueden mejorar la memoria verbal.

Varios estudios observacionales informan falta de asociación entre la edad a la menopausia y la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, un estudio casos-contróles encontró que la ooforectomía bilateral antes de la menopausia se asoció con un riesgo elevado de deterioro cognitivo o demencia, y éste riesgo aumentó mientras menor era la edad en el momento de la ooforectomía.

Para mujeres posmenopáusicas mayores de 60 años, los hallazgos de varios estudios clínicos grandes y bien diseñados, indican que la TH a base de estrógenos, con o sin progesterona, no mejora la memoria ni otras habilidades cognitivas.

Un estudio que forman parte de la iniciativa de salud de la mujer (WHIMS) de mujeres

entre 65 y 79 años de edad informó un aumento en la incidencia de demencia con el uso de estrógenos y TH combinada. Se estimaron 12 casos de demencia atribuible a la TH por cada 10.000 personas por año de uso de estrógenos y 23 por cada 10.000 personas para el caso de TH combinada. A manera de contraste, un buen número de estudios observacionales han reportado asociación entre uso de TH y riesgo reducido de desarrollar enfermedad de Alzheimer. La exposición a TH en estudios observacionales es más común en mujeres más jóvenes y a edades cercanas a la menopausia, situación distinta a las mujeres elegibles para el estudio WHIMS. Especulativamente, esta diferencia implica una ventana de oportunidad temprana durante la cual el uso de TH podría reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, diversos tipos de sesgo, como el de mejor recuerdo o el de usuaria sana, podrían explicar las asociaciones protectoras de los estudios observacionales, muchos de los cuales son difíciles de interpretar debido al pequeño número de participantes.

La perspectiva de la ventana de oportunidad está sostenida por evidencia limitada, pero no hay datos clínicos RCT a largo plazo dirigidos a examinar las consecuencias cognitivas de la exposición a TH durante la transición y la posmenopausia temprana. Para mujeres con enfermedad de Alzheimer, resultados clínicos limitados sugieren que la terapia con estrógenos no tiene un efecto sustancial sobre los síntomas de demencia o su progresión.

Sobre la base de estas consideraciones, la TH no puede ser recomendada a ninguna edad para el solo propósito de prevenir el envejecimiento cognitivo o la demencia. La TH parece aumentar la incidencia de demencia cuando se inicia en mujeres que tienen 65 años de edad o más. Similarmente, la TH no debería ser utilizada para mejorar la función cognitiva en mujeres

posmenopáusicas jóvenes, con ovarios intactos, aunque estudios clínicos muy pequeños apoyan el uso de estrógenos iniciados inmediatamente después de la menopausia inducida por una ooforectomía bilateral.

Los datos disponibles no aclaran adecuadamente si acaso la TH utilizada muy precoz después de la menopausia aumenta o disminuye el riesgo posterior de demencia.

Menopausia prematura e insuficiencia ovárica prematura

Las mujeres que experimentan menopausia prematura (≤ 40 años) o insuficiencia ovárica prematura, constituyen un grupo diferente en comparación con aquellas que alcanzan la menopausia a la edad crítica de 51,3 años en los Estados Unidos. La menopausia y la insuficiencia ovárica prematuras se asocian con un menor riesgo de cáncer de mama y un inicio más temprano de osteoporosis y de enfermedad coronaria. Los datos que evalúan la TH en estas poblaciones son inadecuados. La mayoría de los informes que sugieren un riesgo aumentado de enfermedad coronaria asociado a menopausia quirúrgica o a menopausia precoz, también sugieren un efecto protector de la TH. Los datos que observan la TH en mujeres que tienen su menopausia a la edad típica no deberían ser extrapolados a mujeres que tienen menopausia prematura y TH iniciada en ese momento.

Los riesgos atribuibles al uso de TH por estas mujeres jóvenes son menores y los beneficios potenciales mayores que los de mujeres mayores que comienzan a TH a la edad típica de la menopausia o después, aunque no se dispone de datos experimentales.

Mortalidad total

Los estudios RCT son consistentes con los estudios observacionales al indicar que la TH puede reducir la mortalidad total cuando se

inician pronto después de la menopausia. El estudio WHI sugiere que tanto la terapia con estrógenos como la combinada reducen la mortalidad en un 30% cuando se inicia en mujeres menores de 60 años de edad. En contraste, la TH no se asoció a una reducción de la mortalidad entre las mujeres que iniciaron la TH a los 60 años o después.

TEMAS PRÁCTICOS TERAPÉUTICOS

Efectos de clase vs efectos de productos específicos

Estrógenos y progestágenos comparten algunas características y efectos comunes pero también diferentes propiedades potenciales.

Sin embargo, el actual patrón de oro para determinar el resultado clínico neto de para algún fármaco, solo o en combinación, es el estudio RCT.

En ausencia de RCT rigurosos, con comparaciones directas, los cuales es poco probable que se lleven a cabo, los clínicos se ven obligados a generalizar los resultados de los estudios clínicos disponibles para un agente, a otros de la misma familia hormonal.

Sobre una base teórica, sin embargo, es probable que hayan diferencias entre cada familia, dependiendo de factores tales como potencia relativa, androgenicidad, efectos glucocorticoideos, biodisponibilidad y vía de administración.

Indicación de progestágenos

La indicación primaria de progestágenos relacionada con la menopausia es anular el aumento de riesgo de cáncer de endometrio por terapia sistémica con estrógenos. Todas las mujeres con útero intacto y que utilizan estrógenos sistémicos deberían recibir un progestágeno adecuado.

Generalmente no se debería prescribir un progestágeno a las mujeres posmenopáusicas que no tienen útero y tampoco está indicado cuando los estrógenos se administran localmente para atrofia vaginal a las bajas dosis recomendadas.

El progestágeno concomitante puede mejorar la eficacia de una terapia con estrógenos en bajas dosis para tratar síntomas vasomotores. Algunas mujeres que usan TH combinada pueden experimentar efectos colaterales no deseados causados por el componente progestágeno.

Dosis

El objetivo terapéutico debería ser la dosis más baja que tenga eficacia y se ha consisten con las metas de tratamiento, los beneficios y riesgos para el caso individual. Con la correspondiente dosis bajas de progestágeno para la adecuada oposición a los efectos adversos de deberes sistémica con estrógenos sobre el útero.

Las dosis menores de estrógenos y TH combinada son mejor toleradas y pueden tener más favorable relación beneficios-riesgo que las dosis estándar. Sin embargo, las dosis menores no han sido evaluadas en estudios de largo plazo.

Las dosis típicamente utilizadas cuando se inicia una terapia sistémica con estrógenos son

0.3 mg ECE oral, 0.5 mg 17-β estradiol micronizado oral, y

0.014 a 0.025 mg de 17-β estradiol

transdérmico. Las dosis de progestágeno varía según el tipo de progestágeno utilizado y la dosis de estrógeno típicamente iniciando con la dosis más baja y efectiva de 1,5 mg de medroxiprogesterona acetato (AMP), 0.1 mg de noretindrona acetato, 0.5 mg de drospirenona, o 50 a 100 mg de progesterona micronizada.

Diferentes dosis pueden dar distintos resultados sobre la salud. Algunas mujeres pueden requerir dosis de estrógenos locales adicionales por persistencia de síntomas vaginales.

Vías de administración

Actualmente no hay claras ventajas para alguna ruta de administración para terapia con estrógenos sistémica. Las vías no orales pueden ofrecer tanto ventajas como desventajas comparadas con la vía oral, pero no se ha demostrado tasas de riesgo-beneficios a largo plazo. Las diferencias podrían estar relacionadas al rol del efecto de primer paso hepático, las concentraciones hormonales en la sangre que se logran con una determinada vía y la actividad biológica de los ingredientes. Hay evidencia observacional que la terapia con estrógenos transdérmicos puede estar asociada con un menor riesgo de trombosis de venas profundas que la administración oral, pero no hay evidencia proveniente de estudios RCT. La administración local de estrógenos se prefiere cuando se tratan exclusivamente síntomas vaginales. Aunque es posible que haya una mínima absorción sistémica, no hay informes de efectos adversos. El tratamiento tópico con progesterona no está recomendado (para más información, ver indicación de progestágenos).

Regímenes

Hay múltiples opciones de dosis para obtener seguridad endometrial cuando se agrega progestágeno a los estrógenos (ver Tabla 3). La investigación no es adecuada para apoyar a un régimen con la evidencia de otro. Los datos actuales sostienen la recomendación de minimizar la exposición a progestágeno a través de una de varias opciones. En relación a la seguridad endometrial, la evidencia es insuficiente para recomendar regímenes al margen de las indicaciones aprobadas (*off-label*), el uso de regímenes de "ciclo largo",

administración vaginal de progesterona, el sistema anticonceptivo intrauterino que libera levonorgestrel, o bajas dosis de estrógenos sin progestágeno.

Si se utiliza alguno de estos enfoques, se recomienda mantener una vigilancia estrecha sobre el endometrio, hasta que se disponga de investigaciones más definitivas, gran parte de ella actualmente en progreso.

Hay también múltiples regímenes de dosis para elegir cuando se utiliza estrógenos puros en el caso de las mujeres histerectomizadas; no hay datos que sirvan de guía para establecer cuál régimen es mejor para todas las mujeres.

Hormonas "bioidénticas"

NAMS reconoce que las preparaciones autodenominadas "Bioidénticas" constituyendo un área de confusión en la práctica clínica. Este término ha sido utilizado para referirse a muchos productos para TH aprobados por las agencias regulatorias y bien evaluados, que contienen hormonas químicamente idénticas a aquellas producidas por la mujer (principalmente por los ovarios), tales como 17- β estradiol o progesterona. Sin embargo el término se utiliza muy a menudo para describir formulaciones magistrales de TH, formuladas para un caso individual de acuerdo a una prescripción por su tratante.

La formulación "a la medida" de TH puede ofrecer dosis, ingredientes (Ej. estradiol), y vía de administración (Ej. implantes subcutáneos) que no están comercialmente disponibles, y terapia contra algunos ingredientes no hormonales (Ej. preservantes, que algunas mujeres pueden no tolerar. El uso de estos tipos de tratamiento ha escalado en los años recientes, a menudo con una dosis determinada mediante muestras de hormonas en saliva, un procedimiento que no ha probado ser preciso y confiable.

Puede haber riesgos para las pacientes. Las fórmulas "a la medida", incluyendo aquellas "bioidénticas", no han sido evaluadas en su eficacia o seguridad; la información de seguridad no es ofrecida consistentemente a los pacientes junto con su prescripción, como se requiere para una TH comercialmente disponible; y la estandarización y pureza de los lotes puede ser incierta. Las formulaciones "a medida" no están aprobadas por ninguna agencia reguladora, aunque algunos de sus ingredientes activos cumplan con las especificaciones de la farmacopea de los EE.UU.

El gasto es también un problema, ya que las preparaciones magistrales son consideradas como drogas experimentales, y no son cubiertas por los seguros, resultando en un mayor costo para los pacientes.

La US Food and Drug Administration (FDA) declaró que las farmacias que fabrican este tipo de compuestos han proclamado seguridad y eficiencia para sus productos "bioidénticos" sin evidencia médica, y por tanto considera que su promoción es falsa y engañosa (ver declaración en: www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm). Las farmacias no pueden combinar drogas conteniendo estriol sin una autorización para investigar una nueva droga.

La FDA también declara que no hay bases científicas para utilizar pruebas de saliva para ajustar los niveles de hormonas. NAMS recomienda que las prescripciones de TH "bioidénticas" debieran cumplir con informar a los pacientes mediante un inserto en las cajas, idéntico al que se exige a los fármacos que quieren de aprobación por las agencias reguladoras. No deberían aplicarse los datos de riesgo-beneficio existentes para TH comercialmente disponible a cualquier otra TH "bioidéntica" por el hecho de faltar datos de seguridad y eficacia.

Hay casos individuales para quienes lo positivo supera a lo negativo, pero para la vasta mayoría de mujeres, las terapias aprobadas por las agencia reguladoras proveen terapias adecuadas sin asumir los riesgos y costos de las preparaciones "a la medida".

TEMAS SOBRE TRATAMIENTO

Evaluación pretratamiento

La TH debería ser considerada sólo cuando se ha identificado una indicación clara, se han descartado contraindicaciones y se han discutido adecuadamente los potenciales riesgos y beneficios individuales con la paciente, de modo que pueda tomar una decisión informada.

Antes de iniciar TH, es esencial contar con una historia completa y con un examen físico. Debería programarse una mamografía de acuerdo con las guías nacionales y la edad, pero preferiblemente dentro de los 12 meses previos al inicio de la terapia. Otros exámenes específicos, tales como la densitometría ósea, pueden ser considerados sobre una base caso a caso.

Tiempo de inicio

Datos emergentes revelan que es importante el momento de inicio de TH en relación a la proximidad con la menopausia. Cuando pronto se iniciaron tratamiento después de la menopausia parece tener un gran impacto sobre los resultados de salud a largo plazo (Ej. el inicio precoz puede reducir la mortalidad total y el riesgo cardiovascular; ver enfermedad coronaria y mortalidad total).

Las mujeres mayores de 60 años que experimentan menopausia natural a la edad típica y nunca han utilizado TH tendrán riesgos basales elevados para enfermedad cardiovascular, accidente vascular encefálico,

trombosis venosa de las extremidades y cáncer de mama, y no debería entonces iniciarse una TH en esta población sin una indicación convincente y sólo después de una consejería adecuada.

La menopausia prematura y la insuficiencia ovárica prematura son condiciones asociadas con un menor riesgo de cáncer de mama y con un comienzo más temprano de la osteoporosis y de las enfermedades cardiovasculares, pero no hay datos claros si acaso la terapia con estrógenos o la TH combinada afectarán la morbilidad o mortalidad asociada a estas condiciones. A pesar de eso es lógico y se considera seguro recomendar TH para éstas mujeres jóvenes, por lo menos hasta que alcancen la edad típica de la menopausia natural. Las mujeres más jóvenes que tienen menopausia prematura podrían requerir dosis mayores de TH para aliviar sus síntomas menopáusicos que las dosis actualmente recomendadas para mujeres que tienen 50 a 59 años.

Duración de uso

Uno de los más provocativos temas en relación con la TH es la duración de uso. Los datos existentes no proveen indicios claros si acaso una mayor duración de la terapia mejora o empeora la tasa de beneficios-riesgos.

Debido a que no se han establecido mediante estudios RCTs los efectos de TH sobre los riesgos de cáncer de mama, enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular total, AVE y fracturas osteoporóticas en mujeres perimenopáusicas con síntomas moderados a severos, deberían extrapolarse con precaución los hallazgos que provienen de estudios en diferentes poblaciones. Por ejemplo, los datos de grandes estudios como el WHI y HERS no deberían ser extrapolados a pacientes posmenopáusicas sintomáticas que inician TH antes de los 50 años, ya que

estas mujeres no fueron estudiadas en esos estudios.

Los estudios WHI y HERS incluyeron pacientes posmenopáusicas asintomáticas ingredientes 50 años de edad o más (con edades promedio de 63 y 67 años, respectivamente), muchas de las cuales contaban diez años o más desde la menopausia, y el estudio HERS se llevó a cabo solamente con mujeres que tenían enfermedad coronaria reconocida.

Los resultados obtenidos a partir de estudios RCTs entre mujeres con enfermedad establecida no deberían ser extrapolados a mujeres que no tienen estas condiciones. Los datos tampoco deberían extrapolarse a mujeres que experimentan menopausia prematura (< 40 años) y que están iniciando TH en ese momento.

La extensión de la TH más allá de los años en torno a la menopausia puede ser una preocupación para los proveedores de la salud y sus pacientes. Los beneficios sobrepasan a los riesgos en algunas mujeres, mientras que lo contrario es cierto para otras. Las recomendaciones de tratamiento son diferentes para mujeres que experimentan menopausia prematura, aquellas que son usuarias de que a que por primera vez, o mujeres están en la sexta década de la vida y han utilizado TH previamente, por algunos años.

Suponiendo que se está utilizando la menor dosis efectiva, que el amor se está consciente de los beneficios-riesgos potenciales y que existe supervisión clínica, es aceptable extender el uso de la TH para casos individuales bajo ciertas circunstancias, que incluyen:

Mujeres para quienes, en su propia opinión, los beneficios del alivio de los síntomas menopáusicos sobrepasan a los riesgos,

especialmente después de fallar un intento en detener la TH.

Independiente de los síntomas, la TH está indicada para prevención futura de fracturas osteoporóticas y/o preservación de la masa ósea en mujeres que tienen reducción de la masa ósea establecida, cuando las terapias alternativas no son apropiadas, sus efectos colaterales son inaceptables o cuando la tasa beneficios-riesgos para el uso prolongado de terapias alternativas es desconocido.

Recurrencia de los síntomas

Los síntomas vasomotores tienen una chance aproximada de recaer en un 50% cuando se detiene la TH, independiente de la edad y de la duración de uso. La decisión de continuar la TH debería ser individualizada sobre la base de la severidad de los síntomas y consideraciones actualizadas de la tasa beneficios-riesgos, que hagan justificable la continuación de la terapia según el convencimiento de la mujer y su tratante.

Discontinuación

Los datos actuales sugieren que las tasas de recaída de síntomas vasomotores son similares cuando la TH se discontinúa gradual o abruptamente.

Los datos en relación con incidencia de cáncer de mama después de la discontinuación son conflictivos. Un análisis inicial de los datos de los registros del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostró que la incidencia ajustada por edad en mujeres de los EE.UU. cayó nítidamente (6.7%) en 2003, comparado con la tasa en el año 2002. La disminución fue evidente solamente en mujeres que tenían 50 años o más y fue más evidente en cáncer es que tenían receptores de estrógenos positivos. Se teorizó que la caída podría haber estado relacionada con un mayor número de mujeres

que discontinuaron la TH siguiendo al término del brazo de TH combinada del estudio WHI. Sin embargo las mujeres en dicho estudio que fueron asignadas a terapia combinada tuvieron una tasa equivalente de eventos cardiovasculares, fracturas, cáncer de colon con la de las mujeres que fueron asignadas a placebo, cuando fueron seguidas por tres años adicionales después de la detención del estudio. La única diferencia estadística fue un aumento en las tasas de todos los cánceres en mujeres que habían sido asignadas a TH combinada, con un exceso de 30 cánceres por cada 10.000 mujeres por año de TH combinada, incluyendo un número de cánceres pulmonares fatales. Hay una obvia disparidad en estos dos informes; ante la ausencia de cualquier conclusión actual, estos reportes no deberían influir en las decisiones clínicas que tengan relación con el uso actual de TH más allá de lo reportado en esta declaración de postura de la NAMS.

La individualización de la terapia es clave

El perfil de riesgo individual es esencial para cada mujer que contempla cualquier régimen de TH con estrógenos o combinada. Las mujeres deberían estar informadas sobre los riesgos conocidos, pero no se puede asumir que los beneficios-riesgos de la TH aplican a todos los rangos de edad y duración de terapias.

La disposición de las mujeres para aceptar los riesgos de la TH van a variar dependiendo de sus situaciones individuales, particularmente si acaso la TH está siendo considerada para tratar síntomas existentes o para disminuir riesgo de fracturas osteoporóticas, que pueden ocurrir o no.

Las recomendaciones podrían ser diferentes para mujeres que usan TH por primera vez comparadas con las mayores de 60 años que usaron TH antes, por varios años. Cada mujer

es única, y tiene su propio perfil de riesgo y preferencias. Cuando la TH es deseada por la paciente, es clave individualizar la terapia para brindar los mayores beneficios con riesgos mínimos, mejorando la calidad de vida, en consecuencia.

Cambios respecto a la declaración de postura de Mayo del 2007.

Cada sección de la declaración de mayo de 2007 ha sido actualizada utilizando nuevos estudios y hallazgos.

Las reseñas y contenidos han sido reorganizados, y los enunciados se han ampliado para incluir nuevas áreas de atención, como se enumera mas abajo:

Beneficios y riesgos de la TH

Síntomas Vaginales (nuevo)

Función Sexual (nuevo)

Salud Urinaria (nuevo)

Cambio en el peso corporal/masa (nuevo)

Efectos Cardiovasculares (ampliado y modificado)

Cáncer de mama (ampliado y modificado)

Cáncer Endometrial (nuevo)

Animo y depresión (nuevo)

Envejecimiento cognitivo/deterioro y demencia (ampliado)

Mortalidad total mortality (nuevo)

Temas terapéuticos prácticos

Dosis (nuevo)

Rutas de administración (nuevo)

Regímenes (nuevo)

Hormonas “bioidénticas” (ampliado)

Temas de tratamientos

Momento de inicio (nuevo)

Duración de uso (nuevo)

Discontinuación (nuevo)

Individualización de la terapia (nuevo)

Explicando el riesgo de la TH (nuevo)

Resumen

Los riesgos potenciales absolutos publicados hasta ahora para el uso de TH son bajos, particularmente para el estudio WHI de estrógenos puros, el cual entregó evidencia de considerable seguridad para 0,625 mg/ de ECE oral. Los riesgos en el estudio WHI de TH combinada fueron raros según el criterio del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), excepto para AVE, el cual estuvo por encima de la categoría de raro. Para mujeres de 50 años o menos o aquellas con bajo riesgo de enfermedad coronaria, AVE, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, el riesgo absoluto o beneficio por uso de TH con estrógenos o combinada es probablemente menor que el demostrado en el estudio WHI, aunque el riesgo relativo a diferentes edades puede ser similar. Un creciente cuerpo de evidencia indica que cada tipo de estrógeno y progestágeno, cada vía de administración y el momento en que se inicia la terapia tienen efectos diferentes en cuanto a beneficios y efectos adversos.

Sigue siendo esencial contar con más investigaciones.

El documento original contiene varios anexos que explican conceptos estadísticos, sugieren futuras necesidades de investigación y una extensa bibliografía.