

Terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia

La conducción de la menopausia constituye un desafío para el ginecólogo clínico actual. No se debe olvidar que la edad de aparición de la menopausia se ha mantenido constante en el último siglo (alrededor de los 50 años) mientras que la esperanza de vida de la mujer ha experimentado un espectacular aumento, situándose en la actualidad alrededor de los 83 años, lo que da lugar a que la mujer permanezca en un estado de deficiencia hormonal durante un tercio de su vida (alrededor de 30 años) y esta situación de hipoestronismo, sus expectativas de salud y su calidad de vida dependerán en buena manera de cómo se enfrente a esta situación. Además, la mujer de hoy día está mucho mejor informada que hace unas décadas y acude a las consultas de ginecología en busca de información para alivio de los síntomas o prevención de las consecuencias del déficit estrógeno a largo plazo.

M. Duran Jorda

Institut Clínic de Obstetricia, Ginecologia y Neonatologia. Hospital Clínic de Barcelona. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

La menopausia, por los numerosos y variados síntomas que se le asocian, es uno de los períodos de mayor interés ginecológico y, si tenemos en cuenta que ocurre en todas las mujeres, se considera un proceso fisiológico; por otro lado, en esta etapa de la vida de la mujer, que abarca casi 30 años, se incrementa el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y osteoporosis, asociado en muchas ocasiones con la presencia de una sintomatología que puede deteriorar la calidad de vida, motivo principal de consulta.

El primer paso en el contacto del médico con la mujer en la menopausia debe ser la «información». Difícilmente una mujer entenderá el significado de la menopausia y los objetivos de cualquier medida dirigida a evitar sus consecuencias si no está debidamente informada de las características del proceso y de los efectos que las hormonas ováricas tienen en el organismo. Es obligatorio realizar una valoración clínica completa de la mujer que nos permitirá descartar posibles contraindicaciones para la terapia hormonal sustitutiva (THS), valorar la existencia o no de osteoporosis y la necesidad o no de administrar este tratamiento.

Valoración de la sintomatología

Se considera que el síndrome climatérico está formado por una serie de síntomas vasomotores, desencadenados por un desequilibrio del sistema neurovegetativo y una serie de trastornos psicológicos menores. Pueden aparecer incluso algunos meses o años antes del cese definitivo de las menstruaciones (en el período perimenopáusico) y suelen manifestarse durante los 2-5 primeros años del período posmenopáusico.

La sintomatología climatérica aparece en el 75-80% de las mujeres, aunque no en todos los casos se manifiesta con la misma intensidad. En el 30% de las mujeres afectadas la gravedad de los síntomas altera de un modo muy significativo su calidad de vida (tabla 1).

La gran diversidad en la presentación de los síntomas repercute en demandas diferentes en cada mujer y, por tanto, la conducción de la menopausia debe ser forzosamente personalizada. Durante los últimos años ha habido un aumento gradual de la disposición de las mujeres a usar la THS y a los ginecólogos clínicos se nos plan-

TABLA 1
Síndrome climáterico

Síntomas a corto plazo
Síntomas neurovegetativos: sofocos, sudación, palpitaciones, parestesias, insomnio, vértigo, cefaleas
Síntomas psicológicos: labilidad emocional, estado de ánimo depresivo, irritabilidad, nerviosismo, disminución de la libido, dificultad de concentración, cansancio, pérdida de memoria
Síntomas a medio plazo
Atrofia genitourinaria, dispareunia
Alteraciones cutáneas
Síntomas a largo plazo
Osteoporosis
Enfermedad cardiovascular

tean, desde un punto de vista, seis interrogantes: ¿a qué mujeres debemos tratar?; ¿cuándo iniciar la THS?; ¿qué vía?; ¿qué pauta seguir?; ¿durante cuánto tiempo?, y ¿qué seguimiento requiere la usuaria de una THS?

El tratamiento hormonal sustitutivo consiste, como su nombre indica, en la administración de una serie de fármacos que sustituyan de una forma lo más fisiológica posible la función endocrina del ovario. Estos fármacos son los estrógenos y los progestágenos. El fármaco primordial es el estrógeno; es la deficiencia de éste lo que da lugar a todos los síntomas característicos de la menopausia. Los progestágenos pueden actuar sobre algún síntoma concreto del complejo sintomático del climaterio o ayudar al mantenimiento de la masa ósea, pero se administran fundamentalmente con la intención de contrarrestar el efecto proliferativo de los estrógenos sobre el endometrio y evitar la posible aparición de un adenocarcinoma de endometrio a largo plazo.

¿A qué mujeres debemos tratar?

Debemos tratar, en general, a toda mujer en el climaterio con sintomatología clínica, a la mujer con una menopausia precoz y a la que presenta un riesgo de osteoporosis y en algunos casos de riesgo cardiovascular, siempre que no exista una alternativa más aceptable y en todos los casos siempre y cuando no exista ninguna contraindicación. La THS ha experimentado durante los últimos años importantes variaciones en los criterios seguidos para sus indicaciones y contraindicaciones. Se ha hecho mucho más restrictiva en sus indicaciones en el sentido de que actualmente hay un acuerdo mayoritario en el que se aboga por su empleo, como acabamos de comentar, en mujeres seleccionadas de forma apropiada mediante una indicación para su utilización y no por su empleo indiscriminado como algunos plantearon en el pasado. Lo contrario ha ocurrido con las contraindicaciones.

En la actualidad, puede afirmarse que no existe ninguna contraindicación absoluta a la administración de la

THS aplicable con carácter general. La historia previa de cáncer de mama que hasta hace poco constituía la principal contraindicación absoluta ha dejado de serlo al no existir evidencias suficientes a la luz de los datos biológicos y clínicos disponibles actualmente. Es obvio que hay que seleccionar muy bien el caso: aquel con receptores hormonales negativos, bien diferenciados y ganglios axilares negativos e importante sintomatología (tabla 2).

¿Cuándo iniciar la THS?

La THS debe iniciarse independientemente de la edad y del estadio del climaterio en el que se encuentra la mujer, cuando se establezca la indicación. Se ha discutido mucho sobre si iniciar o no una terapia hormonal sustitutiva en la mujer antes de la menopausia. Si tenemos en cuenta los cambios endocrinológicos que se producen en este estadio, algunas de sus consecuencias clínicas más importantes son las alteraciones menstruales y cuando el hipoestronismo es lo suficientemente acentuado puede hacerse patente una clínica subjetiva tan intensa como la de la mujer en la posmenopausia. Evidentemente en estos casos existe una indicación clara y específica de THS.

Terapia hormonal sustitutiva

Los esteroides utilizados en la denominada genéricamente *terapia hormonal sustitutiva* del climaterio son los estrógenos naturales y los seminaturales (valerianato de estradiol, estradiol micronizado y estrógenos conjugados equinos) (tabla 3).

La última molécula que se ha incorporado a la THS es la tibolona, con acción estrógenica, gestágenica y androgénica mixta lo suficientemente potente como para ejercer acciones balanceadas en los órganos diana.

¿Qué vía?

Si no hay imperativo médico, la propia mujer debe escoger la vía que le sea más cómoda.

Además de la preferencia de la mujer, existen indicaciones médicas para la terapia oral o transdérmica.

TABLA 2
Contraindicaciones de la THS

¿Antecedente personal de cáncer de mama?
¿Lupus?
Antecedente personal de cáncer de endometrio (excepto los de bajo grado y estadio)
Enfermedad tromboembólica reciente
Enfermedad hepática activa

THS: terapia hormonal sustitutiva.

TABLA 3
Terapia hormonal sustitutiva

Estrógenos
Valerianato de estradiol
Estradiol micronizado
Estrógenos equinos conjugados
Gestágenos
Progesterona micronizada
Dihydrogesterona
Medrogestona
Acetato de medroxiprogesterona
Levonorgestrel
Norgestrel
Acetato de noretisterona
Tibolona
Acción estrogénica, gestagénica y androgénica mixta

Las vías de administración más empleadas en el momento actual son la oral y la parenteral y dentro de esta última las más utilizadas son la vía transdérmica, la percutánea y la intravaginal.

Vía oral

Cuando se administran estrógenos orales hay que tener en cuenta que su paso por el hígado va a originar ciertos cambios. Los estrógenos orales son absorbidos por la pared intestinal y penetran en el hígado a través del sistema portal antes de continuar por la circulación general.

En el hígado aproximadamente una tercera parte de la dosis de estrógeno oral se convierte en glucuronato de estrona que se elimina por la orina y por la bilis sin producir el efecto deseado.

De esta manera, la dosis necesaria de estrógeno oral para proporcionar el mínimo alivio sintomático de estrógeno oral ha de ser más elevada que administrada por vía parenteral.

Este primer paso hepático favorece la síntesis de cierto número de proteínas. La inducción proteica incluyendo un sustrato de la renina produce retención de sodio y puede dar lugar a hipertensión.

Vía parenteral

Los esteroides se absorben rápidamente a través de la piel. El estradiol absorbido por una vía no oral elude el efecto de primer paso en el hígado y el rápido metabolismo vinculado con este efecto. La administración transdérmica de este fármaco tiene un menor efecto sobre el hígado cuando la dosis es equivalente a la que se toma por vía oral, lo que tiene ventajas y desventajas. Por ejemplo, los estrógenos transdérmicos tienen poco efecto sobre los triglicéridos (lo que podría ser importante en algunas mujeres con hipertrigliceridemia) y menos efecto sobre los efectos de la coagulación y el

sustrato de renina. Sin embargo, esta vía de administración tiene efecto sobre los cambios favorables del colesterol relacionados con la vía oral. Hay situaciones en que debemos considerar el uso de la vía transdérmica (tabla 4).

Vía vaginal

La absorción vaginal de estrógenos suele indicarse en mujeres que presentan «aisladamente» sintomatología urogenital y en ocasiones para la administración en terapias sistémicas de progesterona natural micronizada.

¿Cómo seleccionar la pauta?

El criterio de selección fundamental de la formulación terapéutica que se debe utilizar en una mujer que precisa tratamiento esteroideo es su estadio del climaterio.

Mujeres en la perimenopausia

Durante la pre y la perimenopausia, el respeto hacia la fisiología hace que, de forma casi universal, la formulación terapéutica de primera elección sea la de terapia estrogénica diaria cíclicamente secuenciada con un gestágeno los últimos 10 a 14 días del ciclo terapéutico, intentando remedar así la producción hormonal del ovario. Si la mujer refiere sintomatología durante la semana libre de tratamiento, se indicará una pauta estrogénica continua (28 días) asociada con una pauta cíclica de gestágenos (10 a 14 días).

Mujer sin útero (histerectomizada)

No precisa gestágeno. La adición de gestágeno en mujeres histerectomizadas puede estar indicada cuando la cirugía ha sido por adenocarcinoma de endometrio, y se puede utilizar o no en casos de endometriosis.

TABLA 4
Indicaciones del empleo de la terapia hormonal sustitutiva por vía transdérmica

Cálculo biliar o vesiculopatía
Hipertrigliceridemia
Hiperinsulinemia
Historia de trombosis venosa o episodio trombótico (sin un factor de riesgo conocido)
Hipertensión mal controlada
Enfermedad vascular
Infarto de miocardio reciente
Inmovilidad (traumatismo o postoperatorio)
Cefaleas/migraña
Síndrome de malabsorción
Disfunción hepática crónica
Tabaquismo

Mujer en la posmenopausia natural (más de un año de amenorrea)

En este colectivo de mujeres un criterio que se debe tener muy en cuenta en la elección de la formulación terapéutica es el deseo de la paciente de mantener un patrón de sangrado regular, necesario en algunos casos para asegurar la estabilidad emocional, psicológica o social de la mujer. Esta situación se presenta con frecuencia en mujeres jóvenes en las que la menopausia se instaura de forma precoz.

Utilizaremos pauta cíclica o continua estrógenica secuenciada por un gestágeno los últimos 10 a 14 días de cada ciclo, lo que puede provocar hemorragia por privación.

En mujeres que no deseen sangrado menstrual se puede utilizar una pauta continua combinada basada en la administración de estrógenos y gestágenos, con el objetivo de producir atrofia del endometrio y, por tanto, de evitar el sangrado.

También podemos instaurar tratamiento con monoterapia con tibolona (19-norderivado del grupo de los estranos, con triple acción: estrógenica, gestágenica y andrógénica suave).

¿Durante cuánto tiempo?

Sigue siendo una pregunta sin responder y uno de los aspectos más controvertidos del tratamiento hormonal en la menopausia. En la actualidad no existe consenso sobre la duración mínima recomendable de la THS ya que ésta depende de la indicación por la que se ha prescrito. En lo que respecta al alivio de los trastornos vasomotores y los problemas psicológicos, se administra generalmente durante un período de 2 a 3 años, realizando «ventanas terapéuticas» para valorar si existe una reaparición de los síntomas y si es así reiniciarlo hasta que desaparezcan.

Cuando se utiliza como tratamiento preventivo, el tratamiento a corto plazo no es eficaz, ya que cuando se suprime la pérdida de masa ósea se activa de nuevo con el consiguiente riesgo de osteoporosis. Parece, por tanto, lógico establecer un balance riesgo/beneficio y mantener la THS tanto como sea posible. Se debe suspender

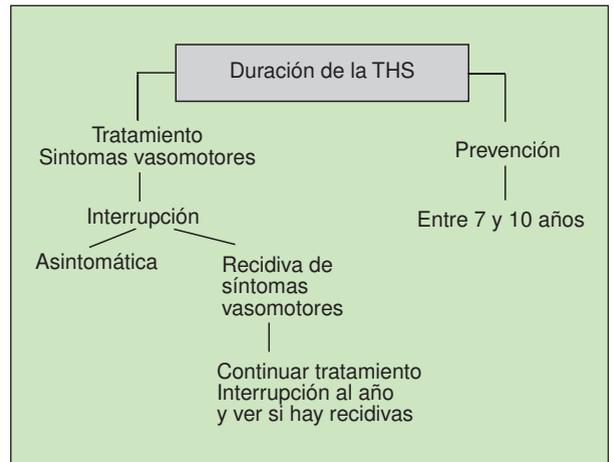


Fig. 1. Algoritmo de la duración de la terapia hormonal sustitutiva (THS).

antes de que se manifieste el incremento de riesgo mamario, utilizando posteriormente, si es preciso, otras alternativas que se exponen a continuación (fig. 1).

Controles que se deben realizar en mujeres con THS

No son diferentes de los que se realizan en mujeres que no siguen esta terapia, excepto para mejorar el cumplimiento y para ajustar su tratamiento, ya que éste debe ser totalmente personalizado. Una vez que se instaura un tratamiento, es útil una consulta de control de la evolución después de un breve intervalo (de 3 a 5 meses) para detectar a quienes tengan dificultades, los efectos secundarios, solventar las dudas o interrogantes en cuanto a sus prescripciones y poder de este modo ajustar dosis, reforzar la información o realizar algunos cambios de tratamiento (tabla 5).

Otras moléculas: SERM

La observación en numerosos estudios de que la masa ósea de las mujeres en la posmenopausia con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno estaba generalmente

**TABLA 5
Controles que se deben realizar en mujeres que siguen THS**

	ANTES DEL TRATAMIENTO	12 MESES	24 MESES
Exploración ginecológica PA y peso	+	+	+
Bioquímica sanguínea	+	+	+
Mamografía	+	+	+
Ecografía vaginal	Recomendable	+	+
Biopsia de endometrio	Sólo si está justificada	Sólo si está justificada	Sólo si está justificada
Densitometría ósea	+	±	±

TABLA 6
Acción del raloxifeno sobre el hueso

El primer SERM aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis
Estrógeno agonista en hueso (previene la pérdida ósea)
Estrógeno antagonista en la mama y útero

SERM: modulador selectivo de los receptores estrogénicos.

bien conservada llamó la atención a algunos investigadores sobre el hecho de que algunas sustancias catalogadas inicialmente como antiestrógenos podían actuar simultáneamente como agonistas de los estrógenos en determinados órganos y como antagonistas en otros. Sin embargo, este efecto favorable del tamoxifeno sobre la masa ósea se consigue sólo cuando existe un hipoestronismo acentuado; por contra, realiza una acción antagónica en mujeres con un ambiente estrogénico normal.

De estas observaciones clínicas y de los hallazgos realizados durante los últimos años sobre la biología molecular del receptor de estrógenos nació el concepto de modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM). Concretamente el raloxifeno ha acumulado importantes evidencias científicas de la acción sobre el hueso durante los últimos años (tabla 6). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los SERM ahora disponibles no resuelven la sintomatología hipoestrógena y, por tanto, serán difícilmente aceptados por la mujer que busca una mejoría específica para este síntoma.

El perfil de la usuaria potencial de un SERM sería una mujer con más de un año de amenorrea y sin sintomatología que desea o precisa una intervención preventiva del riesgo de osteoporosis. El raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo en población de bajo riesgo, como las mujeres con osteoporosis, y tiene efectos positivos sobre algunos factores de riesgo cardiovascular, al igual que los estrógenos. De confirmarse la similitud de los nuevos SERM con el tamoxifeno en cuanto a la prevención del cáncer de mama, abriría una nueva alternativa a las mujeres que presentan riesgo de esta neoplasia o con otras enfermedades dependientes del estrógeno (tabla 7).

Alternativa a la THS: fitoestrógenos

Son compuestos naturales que forman parte de numerosos alimentos. Las isoflavonas son la clase más potente de fitoestrógenos y son casi exclusivas de las legumbres. La soja es la legumbre de consumo humano con mayor contenido en isoflavonas. A los fitoestrógenos se les atribuyen propiedades estrogénicas y antiestrogénicas, ya que en la prevención de la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y los sofocos actuarían como

TABLA 7
Perfil de la paciente que utilizaría SERM

Asintomática o sintomática que no acepta la THS
Prevención o tratamiento de la osteoporosis
Riesgo de carcinoma de mama/antecedentes
Cancerofobia
Continuación de la THS (después de 5-10 años)
Enfermedad endometrial o sintomatología dependiente de estrógeno

SERM: modulador selectivo de los receptores estrogénicos; THS: terapia hormonal sustitutiva.

agonistas, mientras que en la reducción de cánceres hormonodependientes actuarían como antagonistas. A partir de esta hipótesis estos compuestos se consideran SERM de origen vegetal.

Los fitoestrógenos son hoy día una buena alternativa en mujeres en que la THS está contraindicada, no aceptan una sustitución estrogénica o como continuación después de haber seguido un tratamiento hormonal de 5 a 10 años.

Bibliografía recomendada

- Balash J, González Merlo. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) en perspectiva. *Prog Obstet Ginecol* 1999;42:349-52.
- Calaf J. Aspectos prácticos del tratamiento hormonal sustitutivo. *Ciba-Geigy*, 1993; p. 3-26.
- Cauley J, et al. Reducción continuada del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno: resultados del estudio MORE a los cuatro años. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-35.
- Conferencia de Consenso. Criterios de Administración de la THS. Conclusiones. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). *Progr Obstet Ginecol* 1994;38:3-6.
- Delmas PD, et al. Effect of raloxifene on spine and femoral neck BMD: MORE Trial-48 Months. *J Bone Miner Res* 2000;15(Supp 1):S556.
- Dueñas JL. Menopausia ¿Quién, cómo y hasta cuándo debe hacerse tratamiento sustitutivo? *Ciencia Ginecológica* 1998;2:24-32.
- Dueñas JL. Osteoporosis climatérica. Prevención y tratamiento fundamental básicos y clínicos en menopausia. Madrid: Editorial libro del año, 1996; p. 135-51.
- Dueñas JL, Durán M, Abad P. Calidad de vida en las mujeres españolas sintomáticas. En: Dueñas JL, editor. *Climaterio y calidad de vida*. Barcelona: Masson, 2001; p. 99-102.
- Durán M. Acción de los fitoestrógenos sobre la sintomatología climatérica. En: Palacios S, editor. *Fitoestrógenos*. S. Harcourt, 2001; p. 29-38.
- Durán M. Fitoestrógenos. En: Cano A, editor. *Revisiones en ginecología y obstetricia*. Aran. Vol 2. n.º 3, 2001.
- Manubens M, Sánchez Borrego R, Durán M. Pautas para el tratamiento hormonal sustitutivo. En: *Perimenopausia*. El Climaterio desde su inicio, 2001; p. 145-58.
- Mosca I, et al. Diseño y métodos del estudio Raloxifene Use of The Heart (RUTH). *Am J Cardiol* 2001; 88:392-5.
- Navarro C. Fitoestrógenos: posibilidades terapéuticas. *Revista de Fitoterapia*. 2001;1.
- Sitruk-Ware R. Los estrógenos en el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia CAP: aspectos prácticos del tratamiento hormonal sustitutivo. *Ciba-Geigy*, 1993; p. 45-56.
- Uwe Hollihn K. Menopausia y terapia hormonal sustitutiva. *Scheiner*, 1998.