

# Menopausia y terapia de reemplazo hormonal

Dr. [Rafael Silva Vial](#)  
[Departamento de Obstetricia y Ginecología,](#)  
[Clínica Las Condes](#)

El tratamiento de reemplazo hormonal para la sintomatología del climaterio ha sido un tema importante de la discusión científica en los últimos años. La evidencia obtenida de los estudios observacionales ha avalado por años el uso de hormonas como tratamiento de la sintomatología general, de la atrofia urogenital, como prevención de osteoporosis por hipoestrogenismo, prevención de riesgo cardiovascular, mejoría de condición mental y de la calidad de vida.

Los estudios randomizados más recientes han confirmado el aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (TRH), pero, a su vez, han mostrado evidencia de un aumento significativo del riesgo relativo de desarrollar complicaciones cardiovasculares como infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular y tromboembolia venosa en pacientes usuarias de TRH. Los estudios actuales se han orientado a la búsqueda de nuevos marcadores de riesgo oncológico y cardiovascular, que permitan identificar a aquellas pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones en el corto y largo plazo con la TRH. Por otro lado, han aparecido alternativas hormonales y no hormonales a la TRH clásica, que han mostrado ventajas para grupos de pacientes que presentan factores de riesgo específicos y que hacen no aconsejable el uso de los estrógenos y progestágenos habituales.

El tratamiento moderno de la sintomatología y la prevención en la mujer climatérica, debe ser ajustado a los antecedentes y factores de riesgo individuales, usando hormonas, dosis, vías de administración y duración apropiadas para el objetivo planteado al inicio de la terapia.

## Definición

La Menopausia se define como el cese por un año de los ciclos menstruales, secundario a una falla permanente y definitiva de la función folicular ovárica. La ausencia de ciclos menstruales por un año no se observa muy a menudo ya que muchas mujeres consultan en el inicio de los cambios menstruales e incluso, de un modo preventivo, cuando aún los ciclos son normales. La menopausia natural está inserta en un proceso de cambio que se denomina climaterio, que se inicia cuando la mujer aún se encuentra en etapa reproductiva y culmina en la postmenopausia tardía. El climaterio se caracteriza por una declinación progresiva de la función folicular ovárica con manifestaciones iniciales, tales como disfunciones ovulatorias, insuficiencia de la fase lútea, ciclos cortos y/o episodios de oligo- amenorrea, asociados o no a bochornos (premenopausia). En la medida que la falla ovárica se acentúa, comienzan a aparecer síntomas y signos característicos de hipoestrogenismo relativo, como bochornos frecuentes, sudoración excesiva de predominio nocturno, insomnio, labilidad emocional, depresión y alteraciones significativas de los ciclos menstruales, con predominio de oligo amenorrea de duración variable. Finalmente, y luego de una duración variable de esta transición, la paciente queda en amenorrea permanente por una caída de la producción endógena de estradiol a niveles mínimos, producto de un agotamiento folicular definitivo.

<b>LOS MOTIVOS MÁS FRECUENTES DE CONSULTA EN ESTE PERÍODO SON:</b>	
Sintomatología vasomotora	Bochornos, taquicardia y sudoración nocturna.
Alteración de flujos menstruales	Oligo-amenorrea.
Molestias genitourinarias	Sequedad vulvovaginal, dispareunia y disuria.
Manifestaciones psíquicas	Labilidad emocional, depresión, angustia y pérdida de memoria.
Control preventivo.	Se ha agregado como consulta frecuente producto de la mejor información por parte de la población susceptible.

## Historia

Las primeras tentativas de utilizar hormonas sexuales para disminuir las consecuencias del envejecimiento fueron hechas por el Doctor Brown-Séquard quien, a los 72 años, en 1889, se inyectó a sí mismo extractos de testículo de carnero. Estos experimentos no sólo sentaron las bases del desarrollo de la terapia hormonal de reemplazo (TRH), sino también de la misma endocrinología.

Desde tiempos antiguos se ha identificado la sintomatología climática como consecuencia de la involución ovárica.

Los primeros relatos del uso de extractos ováricos para tratamiento de la sintomatología del climaterio datan de fines del siglo XIX, en que se trataban síntomas psicológicos de la menopausia con inyección subcutánea de extractos ováricos y en que se usó con éxito tejido ovárico bovino por vía oral para tratar los síntomas de una paciente ooforectomizada.

A fines de la década del 30 surgió en el mercado americano el dietilestilbestrol, potente estrógeno sintético que tenía múltiples efectos adversos, como náuseas, cefalea y erupción cutánea. Posteriormente, el dietilestilbestrol cedió lugar al benzoato de estradiol inyectable, desarrollado en Alemania, que por el hecho de ser inyectable su uso ha sido bastante limitado.

Los estrógenos conjugados, lanzados en 1942, rápidamente se transformaron en el medicamento más prescrito en los Estados Unidos para el síndrome climático. Se extraen de orina de yeguas embarazadas, y contienen como mínimo 10 estrógenos biológicamente activos, algunos inexistentes en el organismo de la mujer.

En las décadas de los 50 y los 60 la monoterapia con estrógenos se hizo muy popular en Estados Unidos, iniciándose un aumento muy significativo de la prescripción hormonal para tratar sintomatología climática. En 1972 son publicados los primeros trabajos clínicos sobre el uso, por vía oral, del principal estrógeno producido por el ovario humano: el 17  $\beta$ -estradiol micronizado.

La posibilidad de prescribir la hormona original, producida por la mujer, inaugura una nueva fase de la farmacología de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, así como la investigación de otras formas de administración de los estrógenos (1).

Como consecuencia del aumento explosivo del uso de estrógenos, aparecen en la década del 70 las primeras publicaciones que reportan la alta incidencia de cáncer de endometrio en mujeres sometidas a monoterapias con estrógenos y con útero intacto, con un riesgo relativo de dos a 20, dependiendo del estrógeno usado, la dosis y duración del tratamiento. Se establece así la

necesidad de terapia estrogénica combinada con progestágenos con la finalidad de proteger al endometrio del desarrollo de hiperplasia y/o cáncer en mujeres con útero intacto.

A partir de 1980 se generaliza en Europa el uso de la noretisterona acetato (NETA) y luego en Estados Unidos el uso de la medroxiprogesterona acetato (AMP), con fines de proteger el endometrio. En asociación con los diferentes tipos de estrógenos usados se desarrollan los esquemas secuencial discontinuo, secuencial continuo y combinado continuo que se encuentran en uso hasta hoy.

En 1980 se demostró la posibilidad de administración de estrógenos por vía percutánea, por medio de un gel con 17  $\beta$ -estradiol que, aplicado en la piel, permite el paso de la hormona hacia el tejido celular subcutáneo, desde donde es transferida directamente hacia la sangre, evitándose el primer paso hepático, que ocurre con la administración oral (2).

Otro sistema parenteral fue propuesto en 1987, con el desarrollo de sistemas adhesivos que liberan 17  $\beta$ -estradiol por vía transdérmica en forma continua. Estos sistemas, que inicialmente contenían un reservorio que almacena la hormona, pasan después a incorporar el estrógeno en la superficie adhesiva desde donde se libera la hormona. Estos son los denominados parches de matriz. Pueden ser sustituidos cada tres o siete días, con liberación uniforme de estrógeno y/o progestágeno durante el tiempo de uso (3).

Más recientemente ha sido propuesta una nueva forma de administración de la terapia de reemplazo hormonal, que no se limita a modificar la vía de administración, sino también el concepto de la forma de entrega: pulso terapia por aerosol nasal. La activación de gran número de receptores de estrógeno en todo el organismo por los altos niveles plasmáticos que se alcanzan con la rápida e intensa absorción de la hormona, a través de la mucosa nasal, asegura un efecto que se prolonga por 24 horas, mucho más que el período de niveles plasmáticos adecuados (4).

## Consecuencias del déficit de estrógenos

Existen diferentes síntomas y signos que se presentan como consecuencia del déficit de estrógenos. Su momento e intensidad de aparición es muy variable en diferentes etnias y culturas y también entre los diferentes individuos. Algunos de estos síntomas y signos son transitorios, se inician algún tiempo previo a la menopausia y duran unos pocos años. Otros son de carácter permanente, aparecen generalmente después de la menopausia, a veces tardíamente y algunos, incluso, son considerados como una enfermedad.

Sobre el 50% de las mujeres de países occidentales experimentan sintomatología aguda transitoria. Algunos síntomas, como los bochornos, son específicos del climaterio pero otros como insomnio, ansiedad, pérdida de libido, aunque bastante típicos del climaterio, pueden verse en otras condiciones no asociadas a caída de los estrógenos.

Los bochornos son uno de los motivos de consulta más importantes, ya que se inician generalmente alrededor de dos años antes de la menopausia y pueden durar más de cinco años en un 25% de las pacientes no tratadas. Se describen pacientes que tienen bochornos hasta los 70 años.

El déficit de estrógenos se asocia con alteraciones emocionales, ya que éstos influyen sobre la actividad de neurotransmisores del sistema nervioso central, especialmente la serotonina.

La disminución de la actividad de neurotransmisores en sinapsis específicas en el hipotálamo puede tener un efecto negativo en la sensación de bienestar emocional.

La naturaleza biológica y psicológica individual de las pacientes parece ser determinante en la intensidad y características de la sintomatología climatérica de corto plazo. Aunque algunas mujeres no desarrollan una respuesta psicológica adversa a los cambios del climaterio, la disminución de los estrógenos puede afectar la respuesta psicofísica al estrés y hacerlas más vulnerables. Las experiencias reproductivas, las experiencias de vida adversas y la autoestima general, son factores psicosociales individuales que influyen en la naturaleza e intensidad de los síntomas y signos que experimenta cada paciente (5, 6).

Las consecuencias permanentes del déficit de estrógenos aparecen, habitualmente, después de la menopausia. Uno de los sistemas más sintomáticos es, obviamente, el aparato urogenital, en el que el déficit de estrógenos producirá una atrofia progresiva. Disminuyen los flujos menstruales, por cambios en el endometrio, se produce sequedad vaginal con la consecuente dispareunia y susceptibilidad mayor a infecciones, hay pérdida de grasa del monte de venus y de vello púbico, hay atrofia vulvar por menor vascularización, especialmente en la región del clítoris y labios mayores. Esto último produce irritación, prurito y fisuras, lo que se conoce como vulvitis crónica atrófica.

A nivel de la uretra distal y trígono vesical se produce un hipotrofismo que se manifiesta como cuadros de disuria dolorosa, urgencia miccional y, en ocasiones, incontinencia de orina, asociados o no a infecciones bacterianas.

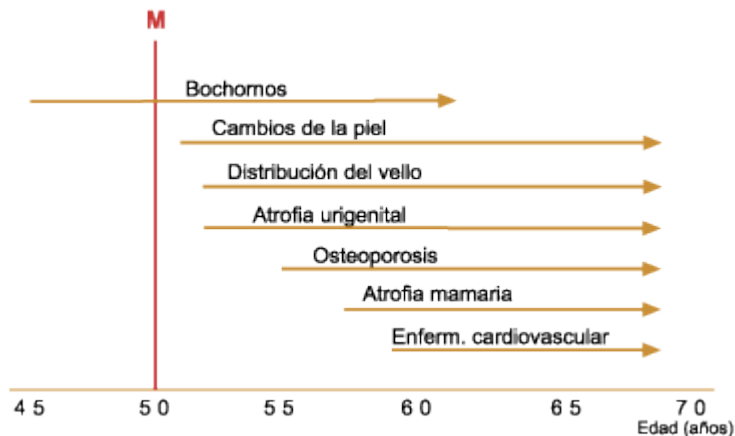
En piel y fanéreos se produce atrofia, caracterizada por degeneración de fibras elásticas y colágeno, disminución de la actividad de glándulas sebáceas y sudoríparas, adelgazamiento de la epidermis y sequedad.

Como consecuencia del déficit de estrógenos en el climaterio, la mayoría de las mujeres duplican la pérdida ósea propia del proceso de envejecimiento natural. Es decir, aumenta de un 1 % a 2% anual. Existe un grupo de mujeres, alrededor de un 20 a 25% de la población, en que este aumento alcanza a un 6% anual y que tienen alto riesgo de desarrollar osteoporosis. La osteoporosis postmenopáusica se caracteriza por una pérdida preferente de hueso trabecular, lo que condiciona un mayor riesgo de fracturas vertebrales y de cuello de fémur.

El efecto de los esteroides sexuales, especialmente los estrógenos, en la incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en la mujer, ha sido materia de interés y controversia por muchos años. Los estrógenos están involucrados en numerosos procesos fisiológicos que son importantes en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. La frecuencia de la patología cardiovascular en la mujer tiene un aumento notable después de la menopausia, llegando a la edad de 75 años a ser muy semejante a la del hombre. Basados en estas observaciones, y la extensa evidencia epidemiológica observacional, es que se ha considerado a los estrógenos como cardioprotectores, llegando a ser propuestos como terapia fundamental en prevención primaria y secundaria de patología cardiovascular.

Los estudios randomizados más recientes han puesto en duda esta capacidad protectora de los estrógenos, especialmente en el primer período de uso, en que han mostrado aumento significativo de los eventos cardiovasculares.

## Cambios en el climaterio



## Objetivos de la TRH

Cuando el médico decide que una paciente determinada es candidata a terapia de reemplazo hormonal debe considerar, en primer término, cuál o cuáles son los motivos por los que debiera recibir la suplementación hormonal y orientar el tratamiento en ese sentido.

A la luz de los resultados de los estudios observacionales, la TRH adquiere gran difusión como terapia para tratar la sintomatología vasomotora, la atrofia urogenital, la depresión y la osteoporosis por hipoestrogenismo y, a su vez, como terapia preventiva en pacientes con alto riesgo de desarrollo de osteoporosis, factores de riesgo para patología cardiovascular y Enfermedad de Alzheimer.

Hubo un período, especialmente a mediados de los '90 en que se consideraba útil y recomendable el uso de hormonas por toda mujer que iniciaba un climaterio sintomático, dado los numerosos efectos positivos que se había visto que producían en la salud.

La publicación de nuevos estudios observacionales y luego de grandes estudios prospectivos randomizados, ha obligado en estos últimos cinco años a los médicos y pacientes a reconsiderar las indicaciones de la TRH, ya que se demostró un aumento significativo del cáncer de mama y clara evidencia del aumento de riesgo cardiovascular en el primer período de uso de las hormonas.

Los objetivos de la TRH serán, por lo tanto, individuales y deberá tomarse en cuenta la sintomatología, factores de riesgo y evolución de éstos durante la terapia.

### OBJETIVOS DE LA TRH

- Tratar sintomatología general.
- Frenar osteoporosis por hipoestrogenismo
- Disminuir riesgo cardiovascular.
- Mejorar Condición Mental.
- Mejorar calidad de vida.

<b>INDICACIONES DE LA TRH</b>
<b>Preventivas</b>
Riesgo de osteoporosis. Riesgo cardiovascular. Menopausia precoz. Riesgo de enfermedad de Alzheimer.

## **Aceptación y efectos colaterales de la TRH**

Desde los primeros años de uso la terapia de reemplazo hormonal ha tenido baja aceptación en las usuarias, debido a temores respecto de sus potenciales efectos secundarios, como cambios corporales, riesgo de cáncer y sintomatología asociada a su uso.

En países desarrollados, las tasas de aceptación de la TRH no supera al 30-40% de la población, a pesar de haber existido gran cantidad de información y promoción de las ventajas de la TRH. En Chile, la tasa de aceptación supera apenas el 10% y el promedio para Latinoamérica es mucho más bajo aún, siendo no superior al 5-6% de la población.

El temor al cáncer, en general, y al cáncer de mama en particular, aparecen como el principal motivo de la baja aceptación de la TRH. Los efectos secundarios indeseados derivados del uso de estrógenos y progestágenos, principalmente por vía oral, dan cuenta del resto de los motivos de suspensión de la TRH. Entre estos efectos secundarios se encuentran síntomas de la esfera psíquica como irritabilidad, ansiedad y depresión, especialmente atribuidos al uso de progestágenos. También existe temor a los cambios corporales producidos por la retención hídrica, redistribución de grasa y vello corporal, que pueden ser atribuibles a las diferentes hormonas usadas, dependiendo de la dosis, formulación y vía de administración usadas. Por último, cabe destacar los síntomas generales derivados del uso de hormonas, como mastalgia, cefalea, malestar gastrointestinal, mareos, síndrome premenstrual u otros, que en ocasiones pueden ser determinantes en la suspensión del tratamiento.

<b>MOTIVOS DE BAJA ACEPTACIÓN</b>
Efectos colaterales Tensión mamaria/mastalgia. Sangrado uterino.
Temor al cáncer.
Temor a cambios corporales. Aumento de peso. Retención hídrica. Distribución vello.

<b>EFFECTOS COLATERALES DE LAS PROGESTINAS</b>	
Psíquicos	Irritabilidad Ánimo depresivo. Crisis de pánico.
Físicos	Cefalea Tensión mamaria. Mastalgia. Síndrome premenstrual.
Metabólicos	Alteraciones lipídicas Aumento de resistencia insulínica. Aumento de resistencia vascular periférica.

<b>EFFECTOS INDESEADOS DE LOS ESTRÓGENOS QUE DEPENDEN DE DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN</b>
Náuseas/Cefaleas. Tensión mamaria/Mastalgia. Magnitud del sangado. Incremento de triglicéridos. Aumento del eje Renina Angiotensina. HTA. Retención de agua y sodio. Aumento de factores de coagulación. Riesgo de ETE. ¿Aumento de peso? Riesgo de cáncer de mama.

## **Riesgos y beneficios asociados con TRH**

Además del alivio de la sintomatología vasomotora y urogenital asociada con el déficit de estrógeno en la menopausia (7), el reemplazo hormonal previene la osteoporosis (8, 9) y podría proteger de enfermedades cardiovasculares (10). Los estrógenos previenen la osteoporosis, aumentando la densidad mineral del hueso, disminuyendo la reabsorción y pérdida ósea, (11, 12, 13, 14) disminuyendo así la incidencia de fracturas de hueso osteoporótico (15, 16).

Se han propuesto varios mecanismos para el efecto cardioprotector de los estrógenos en la postmenopausia en enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de muerte en la mujer. Éstos incluyen mejoría en el perfil lipídico, disminución de oxidación de lípidos, efecto beneficioso de la coagulación, fibrinólisis y sistema antioxidante, reducción de la presión arterial, aumento del volumen de eyección y gasto cardíaco, efecto protector directo de la pared vascular y vasodilatación.

Más recientemente, la terapia estrogénica ha demostrado prevenir o retardar el inicio de la enfermedad de Alzheimer mejorando la función cognitiva, aliviando síntomas de demencia, y aumentando el flujo sanguíneo cerebral regional.

Otros beneficios reportados de la TRH incluyen mejoría de la calidad de vida, disminución del riesgo relativo de muerte, y disminución del riesgo de cáncer colorectal. Aunque la sustitución hormonal ofrece numerosos beneficios para la salud, existen evidentemente riesgos potenciales. El riesgo más común es el cáncer de endometrio cuando se usa monoterapia con estrógenos en mujeres con útero intacto, riesgo que ha sido minimizado con la asociación de un progestágeno. Los estrógenos han sido asociados con un aumento del riesgo de cáncer de mama (21), sin embargo, la contribución relativa de los estrógenos y los progestágenos al desarrollo del cáncer de mama es aún controvertida. Los estrógenos endógenos están involucrados en la etiología del cáncer de mama, pero el exacto rol de la TRH aún debe ser aclarado. Los estudios observacionales en conjunto muestran evidencia que el uso de TRH por un período corto alivia la sintomatología vasomotora y no aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama. A su vez, la evidencia muestra un aumento del riesgo en usuarias actuales y con exposición de 10 o más años (22, 23, 24). Aún no está claro cómo influyen los distintos esquemas de TRH, pero está claro que la adición de un progestágeno no es protectora y, por el contrario, parecería jugar un rol negativo según algunos estudios. Con todos los esquemas, el riesgo de cáncer de mama disminuye al suspender la terapia, lo que permite pensar que la TRH promueve el crecimiento de un cáncer establecido más que iniciar la malignización celular. Es importante lograr identificar en el futuro a aquellas mujeres que tendrían riesgo aumentado al exponerse a TRH.

Aunque los estudios epidemiológicos iniciales no mostraban aumento del riesgo de enfermedad trombo embólica, los estudios más recientes muestran un mayor riesgo de enfermedad trombo embólica en mujeres postmenopáusicas. El riesgo absoluto de trombo embolia venosa aumenta de 1 en 10,000 para mujeres no usuarias de TRH a 2-3 en 10,000 para mujeres usuarias de TRH (21, 22). Sin embargo, el riesgo de trombo embolia venosa aparece aumentado en el primer año de uso de terapia de reemplazo estrogénico con y sin progestágenos (23, 24, 25).

Es posible que los estrógenos o estrógenos con progestágenos reduzcan el riesgo de demencia, especialmente de la enfermedad de Alzheimer, en mujeres mayores. La mayoría de las mujeres que tienen enfermedad de Alzheimer tiene cerca de 80 años y hoy no se conoce alguna terapia preventiva para esta enfermedad. Si los estrógenos, solos o asociados a progestágeno, previnieran o retardaran el inicio de la demencia, debiera indicarse hormonas a más mujeres posmenopáusicas. La duda existe respecto de si la terapia debiera iniciarse en el período perimenopáusico o en edades más avanzadas. Estudios clínicos evalúan actualmente el uso de estrógenos con y sin progestágeno en la prevención y tratamiento de la demencia (26).

#### **PRINCIPALES RIESGOS ASOCIADOS A LA TRH EN EL LARGO PLAZO**

- Aumento de riesgo de cáncer de mama.
- Aumento de riesgo de litiasis biliar.
- Aumento de incidencia de enfermedad trombo-embólica.
- Aumento de peso y retención hídrica.



## Estrógenos y enfermedad cardiovascular

Cerca de 30 años de datos de estudios observacionales sugieren que diferentes regímenes de TRH son cardioprotectores en mujeres posmenopáusicas, reduciendo sustancialmente el riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria (27).

Los resultados de un meta análisis revelaron un riesgo relativo de 0.7 para usuarias de estrógenos como reemplazo hormonal y de 0.66 para usuarias de terapia combinada. El estudio de las enfermeras mostró una reducción mayor del riesgo en mujeres con factores de riesgo basal aumentado (28). Los resultados de estos estudios observacionales pueden deberse primariamente a un "efecto de cohorte sana".

Sin embargo, los estudios prospectivos randomizados no han demostrado un beneficio cardiovascular con el uso de TRH en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria. El estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) fue el primer estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo en prevención secundaria que evaluó la ocurrencia de infarto miocárdico no fatal y muerte coronaria en mujeres usuarias de TRH (estrógenos conjugados equinos con medroxiprogesterona acetato). Los resultados no mostraron beneficio cardiovascular global para mujeres cardiopatas que recibieron TRH durante un seguimiento promedio de 4.1 años. La tasa de eventos cardiovasculares en usuarias de TRH en el estudio HERS fue más alta durante los cuatro primeros meses de seguimiento (riesgo relativo de 2.3). La terapia de larga duración fue asociada con una tendencia a la reducción del número de eventos cardíacos (29, 30).

Varios estudios prospectivos y randomizados más recientes apoyan los hallazgos del estudio HERS. El estudio Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) (31) no reportó beneficios angiográficos de la TRH en la progresión de la aterosclerosis coronaria. El estudio Healthy Women's Study (32) reportó ausencia de beneficio de la TRH en el engrosamiento de la íntima de la arteria carótida y el estudio Women's Health Initiative (33) mostró que durante el primer año de uso de estrógenos conjugados asociados con medroxiprogesterona acetato (combinado continuo), en mujeres sanas se produjo un aumento del número de eventos cardiovasculares incluyendo infartos del miocardio, accidentes cerebro vasculares y episodios de trombo embolia venosa, comparado con mujeres que recibieron placebo. El riesgo tiempo-dependiente que se observó en el estudio HERS podría explicarse por la ocurrencia de eventos cardiovasculares precoces, que ocurren en un subgrupo de pacientes genéticamente predispuestos a hacer trombosis. Los estrógenos podrían en estos casos favorecer un aumento de riesgo cardiovascular en vez de disminuirlo. El efecto de la terapia con estrógenos sobre la función endotelial y vascular puede ser diferente según la presencia de otros factores de riesgo como la edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo. Esto marca la importancia de la interpretación de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular en uso actualmente que, junto a los antecedentes personales, características físicas, hábitos y perfil lipídico, deben considerarse al momento de decidir una terapia hormonal en mujeres perimenopáusicas.

Los niveles elevados de la proteína C reactiva (PCR) son un factor de riesgo independiente para futuros eventos cardiovasculares en hombres y mujeres (34, 35, 36, 37). La PCR secretada por el hígado en respuesta a citoquinas inflamatorias aumenta la expresión del factor tisular de los monocitos y su exposición a la sangre circulante, el que, a su vez, es un potente estimulante de la activación plaquetaria y trombosis local.

La elevación de la PCR en las primeras etapas de la TRH podría ser reflejo de desestabilización de placas ateromatosas vulnerables y estar asociada a un riesgo inminente de complicación.

Los resultados del estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study (PEPI) (38) sugirieron que la inflamación puede haber contribuido a los eventos cardiovasculares tempranos observados en el estudio HERS. En las pacientes que recibieron TRH se observó un aumento

progresivo de la PCR a lo largo de los tres años de seguimiento. Este hecho ha sido demostrado también por estudios transversales (39) y prospectivos (40).

La elevación de los niveles plasmáticos de la actividad del factor VII coagulante (FVIIc), fibrinógeno, factor von Willebrand (vWF), inhibidor del activador de plasminógeno (PAI)-1 y el activador de plasminógeno tisular (tPA) parecen también ser predictores de riesgo para enfermedad cardiovascular (41, 42, 43, 44, 45, 46). La elevación de estos factores no parecen tener una relación causal estricta con patología coronaria, ya que, por ejemplo, los niveles elevados del antígeno tPA son sugerentes de otras condiciones patológicas como inflamación, daño endotelial e insulino resistencia, que son, a su vez, factores de riesgo cardiovascular (46). Diferentes investigadores explican parte del impacto de los estrógenos en el sistema cardiovascular evaluando sus efectos en factores hemostáticos, sin embargo, sus efectos en la fisiopatología cardiovascular no pueden ser explicados completamente por su acción en el sistema trombotosis-fibrinolisis. Los estrógenos influyen en forma independiente sobre propiedades endoteliales, bioquímica de los lípidos y mediadores de inflamación. La TRH puede potenciar el riesgo de trombotosis, aumentando factores de coagulación, como FVIIc (47, 48) y antígeno factor VII (FVIIag) (47), y disminuyendo los niveles de antitrombina III (47, 49). Por otro lado, la TRH puede disminuir el riesgo de trombotosis al reducir los niveles de fibrinógeno y aumentar la actividad fibrinolítica por medio de reducción de los niveles de PAI-1. (47, 48).

El balance entre los efectos protrombóticos y profibrinolíticos de los estrógenos puede depender de la dosis administrada, su asociación con diferentes progestágenos, la vía de administración y su uso en pacientes con distintos factores de riesgo cardiovascular y/o polimorfismos genéticos para factores hemostáticos individuales.

Existen numerosas explicaciones que dan cuenta de las diferencias observadas en patología coronaria en pacientes con TRH. La metodología de los estudios observacionales podría incluir sesgos confudentes, de cumplimiento de la terapia y de la dificultad de identificar efectos de corto término. Pueden también existir diferencias biológicas relativas a los diferentes grupos de pacientes, edad, edad de inicio de la terapia, regímenes de tratamiento, etc. Es importante que los estudios incluyan mujeres que recién inician la menopausia y diferentes esquemas hormonales, lo que será útil en el momento que generalmente se decide el inicio o no de una terapia de reemplazo hormonal.

<b>NUEVOS MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>			
<b>Inflamación</b>			
Proteína C-reactiva (PCR).			
IL-6			
Activador de plasminógeno tisular (tPA).			
<b>RESULTADOS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES, WOMEN'S HEALTH INITIATIVE TRIAL (WHI) Y HEART ESTROGEN/PROGESTIN REPLACEMENT STUDY (HERS)</b>			
Enfermedad	Estudio WHI	Estudio HERS	Estudios Observacionales
Cáncer de mama <5años >5años	1.26(1.00-1.59)	1.30(0.77-2.19)	1.15 1.53
Fractura de cadera	0.66(0.45-0.98)	1.10(0.49-2.50)	0.75(0.68-0.84)
Cáncer colo-rectal	0.63(0.43-0.92)	--	0.66(0.59-0.74)

Acc. vascular encefálico	1.41(1.07-1.85)	1.2(1.0-1.4)	1.45(1.10-1.92)
Embolia pulmonar	2.13(1.39-3.25)	2.8(0.9-8.7)	2.1(1.2-3.8)
Enfermedad coronaria	1.29(1.02-1.63)	0.99(0.80-1.22)	0.61(0.45-0.82)
<b>RR (IC 95%)</b>			

## Nuevas tendencias

Con la finalidad de mejorar la adherencia de las pacientes y los médicos a la terapia de reemplazo hormonal, se han desarrollado estrategias que buscan disminuir los efectos secundarios y riesgos en el corto y largo plazo.