

Resumen

La presente nota, que revisa el rol de los estrógenos para los calores durante el climaterio, está basada principalmente en una revisión sistemática de la literatura y de sus aplicaciones clínicas publicada recientemente en el JAMA: Postmenopausal Estrogen for Treatment of Hot Flashes. Clinical Applications. JAMA, 2004;291:1621-25. Utilizando viñetas clínicas, los temas que aborda incluyen los cambios en las indicaciones del uso de estrógenos desde la publicación de los ensayos clínicos de la Iniciativa de la Mujer (WHI en inglés), el lugar actual de los estrógenos para los calores, la evidencia que sustenta su uso, los distintos tipos de estrógenos existentes, así como la finalización del tratamiento en mujeres que los venían recibiendo en forma crónica.

Introducción

El uso de estrógenos en la Post menopausia ha cambiado luego de la publicación del WHI en el 2002¹. Organizaciones tales como la FDA², fuerza de tareas³ y de profesionales⁴ han efectuado recomendaciones contraindicando el uso de estrógenos y progestágenos para prevención a largo plazo. Sin embargo, el tratamiento de los síntomas en estas mujeres continúa siendo una indicación del uso de estrógenos a la dosis más baja efectiva durante el menor tiempo posible. En este sentido se plantean dos escenarios clínicos:

1. Iniciar la terapia en paciente sintomática

Mujer de 46 años que quiere consejo de su médico acerca de cómo manejar sus calores. En los últimos 4 meses tiene calores que la despiertan por la noche por lo menos dos veces a la semana y ha tenido irregularidades menstruales. No hay otros datos de relevancia en la historia clínica. Ha comentado sus molestias con amigas y ha obtenido alguna información.

Para esta paciente sería útil conocer que un 30 a 50% de las mujeres en su situación han mejorado sus calores en pocos meses, y la mayoría los resuelven en un plazo no mayor a 5 años. Sin embargo otros síntomas suelen influir la decisión de tratamiento, tales como los disturbios del sueño y los síntomas genitourinarios⁵.

Es importante realizar una evaluación de las preferencias de la paciente, sus deseos, los síntomas a los que le atribuye mayor valor negativo para su vida, su tolerancia a los mismos y su preferencia acerca del tratamiento. Es importante transmitir la información proveniente de la evidencia científica y negociar una estrategia adecuada.⁶

Se han recomendado suplementos dietéticos que contienen isoflavonas de la soja o del Trifolium pratense (red clover en inglés) como alternativa a los estrógenos; pero su eficacia primaria es dudosa y no cuentan con estudios de seguridad a largo plazo. Otros estudios que evaluaron hierbas chinas, vitamina E, o acupuntura no mostraron beneficios^{7,8}.

Otras drogas como el megestrol, la clonidina, o los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, han mostrado reducir los calores en un 40 a 80%^{9,10}. Si bien no existen comparaciones directas ("cabeza a cabeza") de estos agentes con estrógenos parecería que los últimos son más efectivos en controlar estos síntomas.

¿Son adecuados y están indicados los estrógenos en esta paciente?

Ella cumple con las actuales indicaciones recientemente revisadas y aprobadas por la FDA² (ver tabla).

Tabla. Indicaciones actuales (FDA).

1) Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos como calores y sudoración, atrofia vulvar y vaginal, sequedad vaginal y prurito, y prevención de la osteoporosis.

2) Se recomienda que las mujeres con síntomas genitales usen tratamientos locales de primera línea y las mujeres con osteopenia u osteoporosis usen otros tratamientos no hormonales de primera línea

¿Cuáles son los beneficios del tratamiento?Cuál es la evidencia que los sustenta?

Calores:

Gran número de estudios aleatorizados controlados avalan el beneficio de los estrógenos en el control de estos síntomas en mujeres al final de los 40 y principios de los 50 años¹¹.

Los disturbios del sueño¹² y la atrofia urogenital cuentan con menos estudios. Los desórdenes del ánimo fueron evaluados en estudios heterogéneos en sus medidas y no es posible una conclusión sólida. El WHI¹³ mostró beneficios del tratamiento con estrógenos entre las mujeres de 50 a 54 años. Ellas mejoraban sus calores y dormían un poco mejor, pero no incrementaban su calidad de vida. Tampoco mejoraban síntomas como la fatiga, los dolores corporales o la depresión.

Los estrógenos son claramente beneficiosos en prevenir la osteoporosis, aun en la menopausia temprana. En el WHI¹ se observó una reducción de las fracturas del 32% (RR 0,68 [IC95% 0,49 a 0,93]) en mujeres de 50 a 54 años. Pero no está definido su uso en pacientes con densidad mineral ósea normal ya que el riesgo a largo plazo lo contraindicaría.

Esta paciente no tiene contraindicaciones conocidas, no tiene sangrado genital anormal no diagnosticado, trombosis venosa o arterial, cáncer de mama, u otros cánceres sensibles a estrógenos, ni disfunción hepática.

Los efectos adversos principales de los estrógenos a corto plazo son náuseas, tensión mamaria, cefalea, cambios del peso, y sangrado genital anormal. En el WHI¹ no se ha observado un aumento de los diagnósticos de cáncer de endometrio, si bien en el grupo de tratamiento han aumentado las biopsias (33,4% en grupo estrógenos vs 5,6% en el grupo placebo, p<0,001) y la ecografía transvaginal (12,8% vs 4,1% respectivamente, p<0,001).

Los efectos adversos de los estrógenos a largo plazo son: colestitis (aumento de 40 a 80% del riesgo), eventos tromboembólicos (aumenta tres veces en el primer año de uso y dos veces luego)^{1,15} enfermedad coronaria y accidente cerebro vascular^{16,17}. El cáncer de mama aumenta luego de los primeros 4 a 5 años de utilización¹⁹. Ver tabla 1

Tabla. Potenciales efectos adversos de Estrógenos en el estudio WHI

Efectos adversos	Riesgo con estrógenos (Hazard rate*, IC95%)	Nº de eventos estimados por 10.000 mujeres por año debido a estrógenos	Duración del efecto
Eventos por enfermedad coronaria	1,24 (1,00- 1,54)	6	Mayor riesgo durante el primer año, disminuye luego de 6 años
En mujeres con síntomas 50-59 años	1,16 [@]	0-3	
ACV global	1,31 (1,02 - 1,68)	7	Aumenta el riesgo después de 2 años
En mujeres con síntomas	1,37 (0,84 - 2,23)	0-7	
Eventos tromboembólicos	2,11 (1,26 - 3,55)	18	
	(3,60 [@] el primer año)	42	
Cáncer de mama	1,24 (1,01 - 1,54)	8	Aumenta el riesgo luego de 4 años
Colecistitis ^a	1,8 (1,6 - 2,0)	25	Mayor cuanto mayor la duración del tratamiento

@intervalo de confianza no disponible; ACV:accidente cerebro vascular; & tomado del Nurses'Health Study.

¿Que tipo de estrógeno se indica?

Los estrógenos equinos conjugados (EEC) son los que cuentan con la mayor evidencia de efectividad. Su uso ha disminuido mucho luego de la publicación del WHI¹, del 63% de las mujeres en el 2001 al 50% en el 2003 en los EE.UU., otros estrógenos por vía oral dan cuenta del 34% de las prescripciones; los estrógenos transdérmicos del 11% y los vaginales del 6% en ese país.

Una revisión sistemática de la evidencia muestra igual efectividad de los estrógenos conjugados y el 17-beta estradiol transdérmico en el tratamiento de los calores en la postmenopausia.¹¹ Pocos estudios comparan distintos agentes entre sí y no existe buena evidencia que compare efectos adversos de las diferentes drogas.

La recomendación general es comenzar con una dosis baja, de 0,3 mg por día de EEC¹³ y ajustarla de acuerdo a los síntomas. Las mujeres perimenopáusicas tienen menor fertilidad, pero aun pueden concebir, con lo cual puede ser necesario usar anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos para lograr así la protección contra el embarazo, la cual no se puede lograr con los EEC o el 17-beta estradiol transdérmico. La combinación con progestágenos evita la hiperplasia y el cáncer endometrial.

Es necesario un seguimiento para evaluar la mejoría sintomática, discutir riesgos y beneficios del tratamiento y planear la suspensión luego de 2 a 3 años de tratamiento como máximo¹⁴.

2. Finalización del tratamiento en usadoras crónicas

Paciente de 58 años de edad que ha tomado estrógenos y progestágenos durante 6 años, inicialmente por calores, luego lo ha mantenido por sus conocidos beneficios que se pensaba tenían (cardiovasculares) así como por la osteoporosis. En el 2002 su médico le aconsejó suspenderlos y lo hizo pero luego de unos meses se sentía deprimida, recomenzaron los calores que la despertaban varias veces por noche y decidió retomar su tratamiento. Viene a la consulta preocupada por los riesgos del tratamiento hormonal a largo plazo ya para saber si debe realizarse una densitometría.

Se interpreta que la discontinuación brusca inicial fue la causa de sus síntomas de supresión. Una opción válida es suspender bajando la dosis lentamente y monitoreando los síntomas, o bien tomar las píldoras algunos días de la semana, o una combinación de las dos estrategias anteriores, hasta la finalización del tratamiento. Pueden ser necesarias semanas o meses hasta suspender el tratamiento definitivamente. Si la depresión es un problema aún controlados los calores se debe realizar su evaluación y eventual tratamiento. Los estrógenos no son útiles en el tratamiento de la depresión, y los inhibidores de la recaptación de serotonina son eficaces en controlar los calores y también la depresión⁹.

En esta paciente la continuación del tratamiento duplicaría el riesgo de eventos tromboembólicos,^{1,15} aumenta el riesgo de accidente cerebro vascular e infarto agudo de miocardio^{16,17}, aumenta en dos veces y media el riesgo de colecistitis y aumenta el riesgo de cáncer de mama¹⁹ (ver tabla1).

Actualmente las guías de prevención y tratamiento de osteoporosis basadas en la evidencia sugieren la indicación de densitometría en todas las mujeres mayores de 65 años, o aquellas entre los 60 a 64 años si son delgadas y no han usado estrógenos (recomendación grado B*)¹⁹. En las pacientes que han tenido fracturas previamente o usaron corticoesteroides crónicamente se recomienda una evaluación independientemente de la edad.

No se recomienda en esta paciente de 58 años efectuar una densitometría antes de la finalización del tratamiento. Es importante aconsejarle medidas generales para la prevención de osteoporosis tales como ejercicio aeróbico y una ingesta adecuada de calcio (1200 mg por día) y vitamina D.

Conclusiones

En pacientes seleccionadas, el uso de estrógenos a corto plazo puede aportar mayores beneficios que daño y es importante conocer cómo se debe indicar la suspensión del tratamiento para que sea exitoso.

Dra. Marcela Botargues [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Bibliografía

- Rossouw JE. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33
- Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA*. 2003;289:537-538.
- US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy to prevent chronic conditions: recommendations from the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:273-284.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Available at: <http://www.acog.org>. Accessed March 3, 2004
- Connelly M, Ferrari N, Hagen N, Inui T. Patient-identified needs for hormone replacement therapy counseling: a qualitative study. *Ann Intern Med*. 1999;131:265-268.
- North American Menopause Society. Available at: <http://www.menopause.org/HTpositionstatement.pdf>. Accessed March 8, 2004.
- Kam IW, Denney CE, Tsourounis C. Dietary supplement use among menopausal women attending a San Francisco health conference. *Menopause*. 2002;9:72-78.
- Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;137:805-813
- Stearns V, Isaacs C, Rowland J, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2000;11:17-22.
- Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Community Clinical Oncology Program Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:788-793.
- Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291:1610-1620.
- Polo-Kantola P, Eikkola R, Helenius H, Ijala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1002-1009.
- Hays J, Ockene J, Brunner R, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348:1839-1854.
- Grady DA. 60-year-old woman trying to discontinue hormone replacement therapy. *JAMA*. 2002;287:2130-2137. FULL TEXT 5. Women's Health Initiative Web site. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/#estrogen>. Accessed March 3, 2004.
- Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:680-690.
- Manson J, Hsia J, Johnson K, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-534.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2673-2684.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3243-3253
- US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;137:526-528.