

# **¿Qué depara el futuro para las mujeres luego de la menopausia?**

Dónde estuvimos, dónde estamos y hacia dónde queremos ir

Lobo Ra; Climacteric 2014; 17:1-6

## **Introducción**

Actualmente, la esperanza de vida supera los 80 años, por lo que una gran parte de la población mundial es de mujeres postmenopáusicas (PM). Para el año 2020 se estiman 60 millones sólo en EEUU. Es importante que los trabajadores de la salud tuviéramos presente que un objetivo debiera ser trabajar para una buena calidad de vida y el cuidado de la salud de estas mujeres, entendiendo el rol importante de la terapia de reemplazo hormonal (TH)

## **Dónde estuvimos**

Entre fines de la década de 1930, e inicio de la del '40, aparecen los estrógenos sintéticos y se aprueba su uso por la FDA. En 1966, Robert Wilson impone el concepto de “femenina por siempre”, sugiriendo que todas las mujeres debían recibir TH luego de la menopausia. En 1988, la FDA aprueba el EEC (estrógenos equino conjugado) para la prevención de las fracturas osteoporóticas, y se incrementa mucho su uso, a pesar de que en 1975 ya habían aparecido reportes que demostraban que sin oposición de progesterona se incrementaba el cáncer de endometrio. Simultáneamente aparecen estudios que muestran los beneficios de la terapia estrogénica en la enfermedad coronaria, prevención de la enfermedad de Alzheimer, y su ligero incremento del cáncer de mama; así como los beneficios de adicionar progesterona a la terapia estrogénica. Se realizó un metaanálisis que demostró un 50% de reducción de la enfermedad cardiovascular (ECV) con el uso de estrógenos, y, siendo esta la principal causa de muerte en mujeres PM, una disminución de la mortalidad global del 20-40%. El riesgo de cáncer de mama era aún poco claro.... Y empezaron a surgir estudios que demostraron que los beneficios CV se atenuaban con la adición de la progesterona.

Se inician estudios controlados para buscar la aprobación de la FDA para uso de los estrógenos como prevención secundaria de la ECV; no se encuentran beneficios, y por el contrario, se observan más eventos coronarios que lo previsto en los primeros años de uso.

En el año 2002 se publican los resultados del WHI, demostrando incremento de riesgo de ECV y cáncer de mama. Decece dramáticamente el uso de TH: en

EEUU, en el 2000, el 22.4% de las mujeres lo usaban, mientras que en el 2010, sólo el 4.7%.

En las subsecuentes publicaciones del WHI, se fueron corrigiendo los datos: en el 2006 publican:

- . El incremento de riesgo de ECV y cáncer de mama es NO significativo, y se habla del riesgo acumulativo en mujeres que previamente recibían TH.
- .Se determina el NO incremento de cáncer de mama en 5 e incluso 7 años de uso, así como que el uso de terapia estrogénica sola no incrementa e incluso disminuye el riesgo.
- . Con respecto a la ECV, determinan que las mujeres jóvenes, entre 50 y 59 años o con menos de 10 años de menopausia, el uso de terapia estrogénica o TH tiene un beneficio, mientras que en mujeres mayores o con más de 10 años de menopausia, favorece la inestabilidad e la placa de aterosclerosis previamente establecida e incrementa el riesgo de mortalidad.

### **Dónde estamos ahora**

En el 2011 y 2013 se publicaron estudios de seguimiento del WHI, que demostraron lo previamente dicho: con terapia estrogénica, disminución del 30% de la mortalidad en mujeres de 50-59 años (disminución de ECV, infarto de miocardio, y todos los cánceres) y no incremento de la misma con TH (estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona: EEC/MPA) pero sí incremento del riesgo de cáncer de mama en este último grupo.

2013: La posición de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) sugiere que en mujeres menores de 60 años, con menos de 10 años de menopausia, el uso de estrógenos solos podrá tener efectos cardioprotectores y eso no está tan claro cuando se adiciona progesterona. En mujeres mayores, la dosis estándar de TH puede precipitar un daño temprano cardiovascular.

Estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study): estudió a 727 mujeres con 3 años de PM, comparando el uso de 0.45 mg de EEC, 0.05 mg de estradiol transdérmico y placebo por 4 años (más 12 días por mes de 200 mg. de progesterona micronizada). Estudió el grosor de la carótida (íntima y media) y los depósitos de calcio. No encontró diferencias con placebo. Se considera que hubo un sesgo de selección, ya que todas las mujeres eran muy jóvenes y sanas para evidenciar diferencias en tan poco tiempo

Estudio ELITE (Early vs. Late Intervention Trial With Estradiol): estudió a 643 mujeres hasta 6 o de más de 10 años de menopausia. Se les prescribió estradiol oral vs. placebo (y estradiol intravaginal). Aumentó el grosor de la media de la

carótida en las mujeres mayores. Se confirmaría la hipótesis de que las mujeres jóvenes se benefician con los estrógenos mientras que las mayores se perjudican

Estudio DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study): estudió a 1006 mujeres que, al momento de la menopausia fueron tratadas con estradiol o estradiol con noretindrona vs. mujeres que no recibieron tratamiento. Se las siguió 16 años. Se encontró menor mortalidad e infartos de miocardio en el primer grupo, y con mayores beneficios a edades más jóvenes.

En resumen: los datos que tenemos hoy por hoy muestran un efecto beneficioso en mujeres jóvenes que reciben TH al momento de la menopausia pero no en mujeres mayores

### **Hacia dónde queremos ir**

Hacia una medicina personalizada, de la farmacogenómica, con herramientas genéticas y moleculares que nos permitan catalogar las personas con riesgo de CA de mama o TVP. Hoy por sabemos de BRCA 1 y 2, de polimorfismos en el receptor de esteroides que incrementan el CA de mama, de polimorfismos que afectan el metabolismo hepático de los E y aumentan el riesgo de TVP y de variantes en el Rea aumentan el riesgo de depresión PM....

Es un objetivo poder definir riesgos de enfermedad, y de acuerdo a ello realizar la intervención adecuada. Sabemos que en mujeres jóvenes sintomáticas, la elección de TH es clara, así como que todas las decisiones que tomemos y la selecciones que hagamos conllevan un riesgo a asumir.

Dra Marina Gelin Medica de la Sección Endocrinología Ginecológica y Climaterio  
del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Dra Alejandra Belardo Jefa de la Sección Endocrinología Ginecológica y  
Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires