

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Estrogenoterapia en la postmenopausia

* C. Fernández O.
* X. López del C.
** E. Arteaga U.

INTRODUCCION

De acuerdo al censo efectuado en Estados Unidos en el año 1979, la población femenina alcanzaba a 113 millones de habitantes. De éstas, 32 millones eran mujeres de cincuenta o más años y, en consecuencia, habían presentado, o en un breve lapso presentarían, su menopausia. Al considerar las expectativas de vida de la mujer podemos suponer que ellas vivirán otros veinticinco años. Si les sumamos el grupo de mujeres que siendo más jóvenes se ven frecuentadas a una detención de la función ovárica en forma espontánea o quirúrgica, existe un importante sector de la población femenina que vive aproximadamente un tercio de su vida sin actividad ovárica.

La administración de estrógeno en la postmenopausia se inicia luego de los estudios de Albright (1941), los que sugieren que el desarrollo de osteoporosis en la mujer postmenopáusica es, en gran parte, una consecuencia de la privación de estrógenos y que dicha condición puede ser prevenida con una adecuada estrogenoterapia. En los años que siguen a esta publicación el uso de estrógenos se hizo rutinario y universal, ya que se creyó que esta terapia sería también beneficiosa para diversos otros síntomas presentes en la postmenopausia.

**Departamento Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

***Departamento Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Luego de aproximadamente cincuenta años de uso de estrógenos en la postmenopausia, existe consenso que este tratamiento puede corregir muchos de los síntomas; sin embargo, su uso está asociado a efectos potencialmente dañinos.

En consecuencia, el aumento sostenido de la población postmenopáusica, el uso casi universal de estrógenos en este período y los potenciales efectos adversos de esta terapia, sugieren que el uso de estrógenos en la postmenopausia constituye un problema importante en salud pública.

En esta revisión se analizan los cambios endocrinológicos que tienen lugar en la postmenopausia, los síntomas del cese de la actividad ovárica, los efectos beneficiosos y colaterales esperados de la terapia estrogénica y finalmente, se revisa el manejo de la paciente postmenopáusica.

ENDOCRINOLOGIA DE LA MENOPAUSIA

En la mujer premenopáusica los estrógenos circulantes derivan de la secreción directa del ovario y de la conversión periférica de androstenediona en estrona. Aproximadamente el 60% del estrógeno circulante durante un ciclo menstrual normal, es estradiol secretado por los ovarios y el 40% restante, es estrona cuyo origen es principalmente la conversión periférica (la androstenediona es secretada por el ovario y por las glándulas suprarrenales). En la postmenopausia, la producción de estrógeno por parte del ovario es virtualmente nula, pero la conversión periférica de androstenediona a

estrona permanece intacta; por lo que la producción de estrona es similar o ligeramente menor en la postmenopausia. Por lo tanto, la producción total de estrógenos en la postmenopausia disminuye aproximadamente a un 40%, asistiéndose también a un cambio en términos del estrógeno predominante (de estradiol o estrona) y de una secreción cíclica se pasa a una producción continua de estrógenos.

El sitio extraglandular más importante de formación de estrógenos es el tejido adiposo, por lo que el porcentaje de conversión periférica en la mujer obesa está aumentado, presumiblemente como consecuencia de un aumento en el número de adipositos. Por lo tanto, la mujer postmenopáusica obesa tiene un promedio de producción diaria de estrógenos similar o mayor que la mujer premenopáusica, aunque el estrógeno predominante es la estrona, un estrógeno menos potente que el estradiol. Este efecto de la obesidad en la dinámica de la producción de estrógeno es la razón por la cual la metrorragia postmenopáusica es más frecuente en mujeres que presentan un sobrepeso significativo.

La secreción de hormonas de origen hipofisaria que regulan la función ovárica (FSH y LH) también aumenta el período de climaterio-menopausia, ya que están controladas por estrógenos en un mecanismo de retroalimentación negativo.

INDICACIONES RECONOCIDAS DE LA TERAPIA ESTROGENICA DE REEMPLAZO

- Tratamiento de la inestabilidad vasomotora.
- Tratamiento de la atrofia urogenital.
- Prevención de la osteoporosis.

Inestabilidad vasomotora: Comúnmente llamado bochornos, es el síntoma postmenopáusico más frecuente, presentándose en el 75% de las mujeres. El 80% los presenta por más de un año y el 25-50% por más de cinco años. El porcentaje de mujeres que requieren terapia varía según las series desde un 5% a un 80%.

La patogénesis de los bochornos permanece sin explicación; sin embargo, hay evidencias que la secreción de Gn Rh inducida por dismi-

nución estrogénica iniciaría la inestabilidad vasomotora.

No hay relación entre la ocurrencia, frecuencia o severidad de los bochornos y los niveles plasmáticos de gonadotrofinas o estrógenos.

La estrogenoterapia mejora los bochornos y disminuye la concentración de FSH sin que retorne a niveles basales premenopáusicos.

Atrofia urogenital: Es en frecuencia el segundo síntoma postmenopáusico. Los cambios se observan en el ovario, trompa, útero, vagina y tracto urinario bajo. Se caracteriza por síntomas urinarios bajos, dispareunia, ardor y prurito genital.

La estrogenoterapia mejora el trofismo vaginal (adelgazamiento del epitelio y acortamiento de la vagina) y las defensas locales contra traumatismos e infecciones (los cambios de pH de la vagina por pérdida de glicógeno).

Muchas mujeres mejoran con estrógenos de uso tópico, pero hay que recordar que éstos son absorbidos, observándose niveles plasmáticos de estrógenos similares a los observados con terapia oral. La atrofia genital en general no ocurre hasta la sexta década de la vida y en muchos casos se previene con actividad sexual regular.

Osteoporosis: La osteoporosis es el riesgo más importante de la postmenopausia. En Estados Unidos es considerado un problema de salud pública, ya que se estima que el 25% de las mujeres blancas sobre 60 años de edad tienen fracturas compresivas osteoporóticas. De un millón de fracturas anuales en mujeres mayores de 45 años, el 70% se debe a osteoporosis.

En Chile no se conoce la prevalencia de osteoporosis ni su impacto en las fracturas de pacientes postmenopáusicas. En 1982 hubo 2.006 hospitalizaciones por fractura de cuello de fémur en pacientes mayores de 50 años, el 70% de éstas ocurrió en mujeres.

Hasta los 50 años de edad, hombres y mujeres tienen una densidad ósea más o menos igual, luego la mujer comienza a perder mineral óseo a un ritmo tres veces superior al que pierde el hombre. El riesgo de osteoporosis también puede aumentar por factores tales como la inmovilización, la ingesta aumentada de alcohol, el tabaquismo crónico, la baja ingesta de calcio y

es más frecuente en mujeres delgadas y de raza blanca.

La pérdida de hueso da síntomas mínimos, pero en grados avanzados puede producir disminución del largo del esqueleto y fracturas.

Varios estudios indican que la estrogenoterapia a dosis bajas puede detener o retardar la pérdida de masa ósea. En Estados Unidos se analizaron 220 mujeres osteoporóticas tratadas con estrogenoterapia y se vio que la incidencia de fractura disminuye de 40 por mil pacientes por año a 3 por mil pacientes por año.

En otro estudio de la Clínica Mayo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, la fractura vertebral disminuyó de 834 por mil pacientes por año en mujeres no tratadas a 304 por mil pacientes por año tratadas con calcio más fluoruros, a 181 por mil pacientes por año tratadas con estrógeno más calcio y a 53 por mil pacientes por año en mujeres que recibían estrógenos más fluoruros más calcio. Si bien los fluoruros, el ejercicio y el aumento de la ingesta de calcio pueden ayudar a prevenir la osteoporosis, no se consideran estas alternativas como tratamiento primario, sino como coadyuvantes.

La estrogenoterapia debe iniciarse al comienzo de la deprivación de estrógenos y sería tratamiento por tiempo prolongado, por lo que debe considerarse especialmente en pacientes que tienen alto riesgo de osteoporosis y que no tengan contraindicación de su uso.

ANTECEDENTES CLINICOS DEL CANCER DE ENDOMETRIO

Estrógenos endógenos: Las mujeres sometidas a regímenes de hiperestrogenismo habitualmente sin aposición de progesterona, parecen tener mayor riesgo de cáncer de endometrio. Estas incluyen a mujeres con tumores productores de estrógeno, anovulación crónica y a mujeres obesas. La revisión efectuada por Braunstein (1981) establece que en las mujeres con tumores productores de estrógeno, el 22-65% desarrolla hiperplasia endometrial y entre un 3-23% desarrollan cáncer de endometrio. Por otra parte, en el síndrome de ovario poli-quístico, cuyo desarreglo endocrinológico se caracteriza por anovulación crónica los estudios

señalan que en aproximadamente 32% ocurre cáncer de endometrio. En las mujeres postmenopáusicas, obesas, el aumento de la conversión periférica de androstenediona a estrona sería responsable del aumento del riesgo relativo dos a nueve veces superior de desarrollar cáncer de endometrio.

Estrógenos exógenos: Dosis de estrógenos conjugado de 0,625 mg son capaces a lo largo del tiempo de desarrollar hiperplasia endometrial, la que puede progresar a hiperplasia adenomatosa y finalmente a hiperplasia atípica (premaligñas).

El estudio efectuado en el Johns Hopkins y publicado en 1974 por la doctora Wentz señala que si persiste el estímulo estrogénico a lo largo del tiempo en mujeres que presentan una hiperplasia adenomatosa, el 27% desarrollará cáncer, mientras que si la hiperplasia endometrial es atípica, el 82% desarrollará un cáncer de endometrio.

RELACION ENTRE ESTROGENOTERAPIA DE REEMPLAZO Y CANCER DE ENDOMETRIO

Cuando se analiza la tasa de cáncer de endometrio entre los años 1930 a 1970, se observa una prevalencia estable; sin embargo, a partir del año 1970 se observa una dramática elevación de la tasa de cáncer de endometrio coincidiendo con el aumento casi paralelo en la estrogenoterapia. Estudios efectuados entre 1975 y 1980 señalan un riesgo relativo para cáncer de endometrio entre 2-15 veces superior a los casos controles. Sin embargo, estudios posteriores a 1980 y corregidos para otros factores de riesgo, establecen un riesgo relativo 2-4 veces superior a sus controles. En términos absolutos esto significa que si el riesgo de cáncer de endometrio es de uno por mil por año en mujeres postmenopáusicas que no han sido sometidas a estrogenoterapia, un aumento de cuatro veces significa un riesgo en términos absolutos de cuatro por mil por año.

Al examinar dosis y duración de la estrogenoterapia se concluye lo siguiente:

— Cuando la estrogenoterapia se utiliza por un período superior a 3,5 años, los pacientes que ingieren más de 0,625 mg de estrógeno

tienen mayor riesgo de cáncer de endometrio que las que usan dosis inferiores.

- Cuando las pacientes usan estrógenos por menos de 3,5 años, independiente de la dosis, el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, comparado con las mujeres que no usan estrogenoterapia, es similar.

Para observar alguna tendencia, se requiere de por lo menos dos años de exposición a estrógenos. Por lo que se admite que los estrógenos pueden promover el desarrollo de cáncer de endometrio más que ser un carcinógeno directo.

Si bien se ha podido establecer un aumento del riesgo de cáncer de endometrio en mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógenos, la tasa de mortalidad por cáncer de endometrio ha permanecido estable. Este hecho pareciera tener su fundamentación en la observación de que el cáncer de endometrio en pacientes usuarias de estrógenos se diagnostica precozmente, en estadios tempranos, es mejor diferenciado y no presenta invasión miometrial, con lo que su pronóstico a cinco años es de alrededor de un 90% de sobrevivida.

USO DE PROGESTERONA EN LA ESTROGENOTERAPIA DE REEMPLAZO

La progesterona, sin ser un antagonista de estrógenos, modula su acción a través de una disminución en la síntesis de DNA en endometrio, con lo que disminuye el número de receptores nucleares de estrógeno, además aumenta la actividad de 17 B estradiol deshidrogenasa que actúa convirtiendo estradiol en estrona.

Los estudios clínicos demuestran que cuando se agrega progesterona a la estrogenoterapia, el porcentaje de hiperplasia quística, hiperplasia adenomatosa e hiperplasia atípica disminuye: Así lo establecen las investigaciones efectuadas por Paterson en 1980, quien describe la aparición de hiperplasia quística en un 14,8% y de hiperplasia atípica en un 4% en pacientes usuarias de altas dosis de estrógeno, porcentajes que se reducen a un 1,2% y un 0,6% respectivamente en mujeres postmenopáusicas usuarias de terapia de estrógeno más progesterona.

RIESGO DE CANCER DE MAMA Y ESTROGENOTERAPIA

El riesgo de desarrollar cáncer de mama en la población femenina norteamericana es elevado, estimándose que una de cada once mujeres desarrollará cáncer. Como la mama tiene receptores de estrógenos, interesa investigar el potencial riesgo de cáncer de mama en pacientes sometidas a estrogenoterapia. Los estudios son controvertidos: en primer lugar, las poblaciones estudiadas son relativamente pequeñas lo que da una potencia limitada a los análisis estadísticos y segundo, porque a diferencia del cáncer del endometrio, el período de observación requerido para el desarrollo de cáncer de mama parece ser más largo estimándose en aproximadamente 20 años. No se ha observado un riesgo relativo aumentado en pacientes postmenopáusicas sometidas a estrogenoterapia cuando se las compara con un grupo control.

CANCER DE OVARIO Y ESTROGENOTERAPIA DE REEMPLAZO

El cáncer ginecológico con mayor tasa de letalidad es el cáncer de ovario. Los estudios sólo han demostrado una relación temporal entre estrogenoterapia y ciertos tumores de ovario, en particular tumores de células claras y cáncer endometroide.

En resumen, la experiencia sugiere que:

- La estrogenoterapia de reemplazo es causa de cáncer de endometrio en algunas mujeres.
- Que el riesgo relativo aumenta en dos a cuatro veces y que este riesgo tiene directa relación con la dosis de estrógenos y la duración del tratamiento, siendo dos años el tiempo mínimo requerido para que se observe una tendencia superior.
- Es fundamental una selección adecuada de pacientes, lo que se consigue estableciendo la condición del endometrio previo a la iniciación del tratamiento.
- El uso de progesterona disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio.
- Se requiere de un tiempo mayor de observación para establecer con certeza si existe relación entre estrogenoterapia de reemplazo y

cáncer de mama; actualmente no parece existir un riesgo significativo.

- No se ha podido establecer más que una relación temporal entre estrogenoterapia de reemplazo y cáncer de ovario.

CONTRAINDICACIONES DE LA ESTROGENOTERAPIA DE REEMPLAZO

- Conocimiento o sospecha de tumores estrogendependientes (mama-útero).
- Genitorragia sin diagnóstico.
- Historia de tromboflebitis severa o enfermedad tromboembólica.
- Afecciones hepáticas agudas - función hepática deteriorada.

PRECAUCIONES

- Antecedentes de convulsiones.
- Hipertensión arterial.
- Enfermedad fibroquística mamaria.
- Miomatosis uterina.
- Hiperlipidemia familiar.
- Cefaleas del tipo migraña.
- Tromboflebitis crónica.
- Endometriosis.
- Colelitiasis - Colestasia intrahepática del embarazo.
- Porfiria ¿Diabetes Mellitus?

TRATAMIENTO

No se pueden dar pautas generalizadas de terapia hormonal de reemplazo en la postmenopausia; deben evaluarse los síntomas y los factores de riesgo de cada paciente en particular. Actualmente la terapia de reemplazo debe estar orientada a evaluar los bochornos, la atrofia urogenital y la prevención de osteoporosis.

Otros usos de estrogenoterapia deben abordarse con cautela hasta que las investigaciones demuestren el real efecto beneficioso.

El propósito de la terapia, determinaría cómo instituir el tratamiento estrogénico.

Los bochornos pueden ser tratados por períodos de 6-18 meses con reducción progresiva y gradual de la dosis.

De igual forma el tratamiento de la atrofia urogenital, en particular la uretrotrigonitis y la colpitis atrófica se tratará por períodos de 3 a 6 meses con dosis relativamente bajas, pudiéndose utilizar cremas de aplicación tópica.

La prevención de la osteoporosis, sin embargo, requiere de un tratamiento con estrógenos por tiempo prolongado. Antes de instituir un tratamiento de reemplazo con estrógenos debe efectuarse una cuidadosa y completa evaluación de la condición física de la paciente. Esta evaluación debe incluir:

Historia: Debe estar dirigida a la investigación de contraindicaciones y precauciones en relación al uso de estrógenos.

Examen físico: Evaluación física general incluyendo presión arterial, examen de mamas, examen ginecológico con Papanicolaou y, eventualmente, biopsia de endometrio.

Luego se hará un detenido análisis de los beneficios potenciales y de los riesgos de la terapia estrogénica de reemplazo en cada paciente en particular.

El estrógeno se debe administrar en forma cíclica utilizando la dosis más baja que sea efectiva para aliviar el síntoma a tratar. Aun cuando la dosis inicial requerida puede ser mayor, el médico tratante debe utilizar dosis de mantención que sean del orden de 0,625-0,3 mg de estrógenos conjugados. En forma práctica, se administrará estrógenos conjugados 0,625 mg diarios por períodos de 21-25 días. En la mujer con útero se agregará acetato de medroxiprogesterona, 10 mg diarios, durante los últimos diez días, con el objeto de disminuir el riesgo de adenocarcinoma de endometrio. Se prefieren los progestágenos del tipo C-21, como el acetato de medroxiprogesterona a los 19-Norderivados como la Noretindrona, porque estos últimos bloquean la elevación de HDL-Colesterol inducida por estrógenos, un efecto beneficioso de esta hormona. Dosis inferiores de progesterona tal vez reduzcan el riesgo de desarrollar lesiones premalignas de endometrio; sin embargo, esto no ha sido aún demostrado.

No hay información o estudios que señalen que el uso de progesterona sea de utilidad en pacientes histerectomizadas.

Si se indica tratamiento secuencial de estrógenos con progesterona, no es necesario efectuar una biopsia de endometrio previa a la iniciación de esta terapia, salvo que exista una indicación precisa para ello; tal como metrorragia postmenopáusica.

Como alternativa a la biopsia de endometrio se ha propuesto efectuar una prueba de progesterona; ésta consiste en administrar acetato medroxiprogesterona 10 mg diarios por diez días y si existe una metrorragia por deprivación, deberá efectuarse una biopsia formal de endometrio; de no existir sangramiento por deprivación, se considera que el endometrio no ha tenido una estimulación estrogénica significativa previa a la iniciación del tratamiento, con lo que se descarta la posibilidad de un cáncer de endometrio o de un estado de hiperplasia.

La paciente debe ser advertida que, como consecuencia de este tratamiento cíclico con estrógeno y progesterona, es posible que presente genitorragia por deprivación hormonal (durante los días que suspende su tratamiento) y debe advertírsele, además, de la naturaleza benigna de este sangrado. Sin embargo, cualquier sangramiento genital que aparezca mientras está tomando las tabletas, debe ser investigado con biopsia de endometrio para descartar cualquier alteración endometrial. Luego de dos años de terapia de reemplazo con estrógeno más progesterona, debe efectuarse biopsia de endometrio, aun cuando no exista genitorragia. Controles futuros estarán determinados por el resultado histológico de la biopsia y quedarán a criterio del médico tratante.

La presencia de hiperplasia en cualquiera de los controles biópsicos, determinará la suspensión de la terapia o el uso por tiempo más prolongado de progesterona.

Algunas pacientes pueden objetar o hacer cuestión de las genitorragias cíclicas y rechazar el uso de progesterona. La estrogenoterapia sin uso de progesterona encierra un aumento importante del riesgo de desarrollo de hiperplasia endometrial y, eventualmente, de cáncer de endometrio. Con esto en mente, se recomienda lo siguiente:

— La terapia estrogénica pura con estrógenos conjugados (0,625-0,3 mg) o equivalentes, debe prescribirse en forma cíclica por tres semanas y descanso de una semana; o los primeros 25 días de cada mes. Para la prevención de osteoporosis es necesario una dosis mínima estimada de 0,625 mg de estrógenos conjugados.

- Se recomienda una prueba de progesterona o una biopsia de endometrio antes de iniciar la terapia con estrógeno puro.
- Debe efectuarse una biopsia de endometrio en toda paciente que presente genitorragia a destiempo.
- Debe considerarse una biopsia de endometrio anual en las pacientes que estén en terapia estrogénica pura y cada dos años en aquellas con terapia de estrógenos más progesterona.

Las pacientes con estrogenoterapia deben ser controladas a intervalos de 3-12 meses, evaluándose respuesta de la terapia, presión arterial, mamas y examen ginecológico.

Se prefiere la administración oral de estrógenos más progesterona en forma cíclica a otras vías tales como la parenteral o vaginal, a pesar de la preocupación por el metabolismo hepático.

Si la terapia estrogénica está formalmente contraindicada en una mujer postmenopáusica con sintomatología, se podrán intentar otros tratamientos, por ejemplo, para la inestabilidad vasomotora, progesterona de depósito, sedantes, etc. Para la prevención de osteoporosis, estimular el ejercicio, uso de fluorados, regímenes que aporten calcio y vitamina D. Para la atrofia genital no hay una buena alternativa, sin embargo, se puede intentar el uso de cremas lubricantes no estrogénicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Estrogen replacement therapy. Measuring benefit vs. cardiovascular risk. *The Journal of Reproductive Medicine* 30:795, 1985.
2. Hanna, J.H.; Brady, W.K.; Hill, J.M.; Phillips, G.: Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147:872, 1983.
3. Hammond, C.B.; Maxson, W.S.: Current status of estrogen therapy for the menopause. *Fertil. Steril.* 37:5, 1982.
4. Judd, H.L.; Cleary, R.E.; Greasman, W.T.; Figge, D.C.; et al.: Estrogen replacement therapy. *Obstet. Gynecol.* 58:267, 1981.
5. Mosher, B.A.; Whelan, E.M.: Postmenopausal estrogen therapy: A review *Obstet. Gynecol. Survey.* 36:467, 1981.
6. Petersen, H.B.; Lee, N.; Rubin, G.L.: E.R.T.: What are the cancer risks? *Contemporary OB/GYN.* 26:55, 1985.