

El uso de estrógenos en la mujer post-menopáusica¹.

Kenneth, J. Ryan, M.D.², Elizabeth Barret-Connor, M.D.³, Daniel D. Federman, M.D.⁴, Gerald R. Gehringer, M.D.⁵, Gerald A. Glowacki, M.D.⁶, Saul B. Gusberg, M.D.⁷, Elizabeth D. Jones, M.S.W., C.S.W.⁸, Howard L. Judd, M.D.⁹, Stanley G. Korenaan, M.D.¹⁰, Anne M. Seiden, M.D.¹¹, Noel S. Weis, M.D.¹², Barbara S. Hulka, M.D., M.P.H.¹³, Isaac Shiff, M.D.², Milton C. Winstein, Ph.D.¹⁴ y B. Laurence Riggs, M.D.¹⁵

En los Institutos Nacionales de la Salud (INS) de los Estados Unidos de Norte América, se llevó a cabo recientemente una Conferencia para el Desarrollo de un Consenso sobre el uso de estrógenos en la mujer post-menopáusica. La reunión se convocó para explorar los riesgos y beneficios del uso de estrógenos, tema de gran interés para los muchos millones de mujeres post-menopáusicas, así como para sus médicos.

Entre los temas que se trataron, están los estrógenos en la osteoporosis; los peligros del uso de los estrógenos; los riesgos y beneficios relativos de los diversos tipos de terapia con estrógenos; los aspectos económicos; así como las indicaciones para el uso del estrógeno y contraindicaciones respecto al mismo.

En los INS las conferencias para el desarrollo de un consenso reúnen a científicos en el campo de la investigación biomédica, médicos, consumidores y personas que resulten apropiadas, en un esfuerzo por alcanzar un acuerdo general sobre la seguridad y eficacia de una determinada tecnología médica.

Esta puede ser una medicina, mecanismo o procedimiento médico quirúrgico.

Este resumen se basa en 3 trabajos preparados para su presentación ante la conferencia, en las respuestas del grupo y en la discusión general de los temas por parte del público, seguido todo del análisis hecho por el grupo y por otros participantes invitados a la conferencia. Todas las conclusiones a continuación, representan el consenso general obtenido.

Al encarar el tema, el grupo pasó revista primeramente a las pruebas de la eficacia de los estrógenos en el tratamiento de condiciones específicas relacionadas con la menopausia. Se aceptó el hecho que los estrógenos son más efectivos que los placebos para disminuir la frecuencia y/o la severidad de los síntomas vasomotores (las oleadas de calor y los sudores). Las cuestiones que quedan por contestar incluyen si los síntomas vasomotores representan una entidad homogénea, con una sola causa, y por qué algunas pacientes requieren dosis mucho más elevadas de lo normal para controlar esos síntomas. Se llegó al acuerdo general que la decisión sobre si iniciar la terapia o no, debe depender de la severidad de los síntomas y de la necesidad percibida por parte de la paciente que necesita alivio, y también que se deberá utilizar la dosis efectiva menor. Como las oleadas de calor declinan en forma natural a lo largo de un período de tiempo, se deberá evitar la prolongación innecesaria de la terapia.

Se reconoce que los estrógenos resultan efectivos para superar la atrofia del epitelio vaginal (la pared vaginal) y los síntomas asociados con ella, que pueden incluir sequedad, picazón y dolor durante el coito. Se sugirió la posibilidad de investigar más a fondo la posible relación entre síntomas del sistema urinario y la falta de estrógenos. Son comunes las tentativas de evitar los efectos generales, y tratar los síntomas vaginales con la aplicación local de cremas que contienen estrógenos. Sin embargo, existen pruebas que los estrógenos en las cremas se pueden absorber rápidamente en la corriente sanguínea. Las consecuencias biológicas de esta absorción no se han determinado y requieren estudio.

1. Resumen de la Conferencia para el Desarrollo de un Consenso. Institutos Nacionales de la Salud (INS), patrocinada por el Instituto Nacional del Envejecimiento y por la Oficina de Aplicaciones Médicas de la Investigación (INS).
2. Hospital de Boston para Mujeres, Boston, Massachusetts.
3. Universidad de California en San Diego, La Jolla, California.
4. Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.
5. Centro Médico de la Universidad del Estado de Louisiana, New Orleans, Louisiana.
6. Hospital de Franklin Square, Baltimore, Maryland.
7. Facultad de Medicina de Mt. Sinai, New York, New York.
8. Coordinadora, Servicio Informativo sobre Hormonas para la Mujer (WHISTLE), Shelburne, Vermont.
9. Universidad de California, Los Angeles, California.
10. Hospital de la Administración de Veteranos, Sepúlveda, California.
11. Hospital del Condado de Cook, Chicago, Illinois.
12. Escuela de Salud Pública y Medicina para la Comunidad, Seattle, Washington.
13. Universidad de North Carolina, Chapel Hill, North Carolina.
14. Universidad de Harvard, Cambridge, Massachusetts.
15. Facultad de Medicina Mayo, Rochester, Minnesota.

En la actualidad no hay evidencias que justifiquen el uso de los estrógenos en el tratamiento de los problemas psicológicos primarios. Los estudios han demostrado que no se establece una asociación específica o temporal de normas de sueño, rendimiento mental, estado de ánimo o psicológico con la menopausia o la carencia de estrógenos. Por otra parte, en estudios preliminares de intervención, que comparan los estrógenos con los placebos, se han notado efectos en estados latentes de sueño y en el sueño con movimientos rápidos de los ojos (rapid eye movement-REM). Ciertas mejoras en el bienestar mental de mujeres que reciben estrógenos pueden ser efectos secundarios del alivio de síntomas físicos.

El grupo reconoció la validez de 3 pruebas tomadas al azar, que indican que los estrógenos exógenos pueden retrasar la pérdida ósea si se administran en la época de la menopausia. A excepción del calcio en el régimen alimenticio, que parece hacer decrecer la pérdida ósea hasta cierto punto, no se ha demostrado que otras sustancias tengan el mismo efecto. Se infiere, pero no ha sido demostrado, que este retraso en la pérdida ósea impedirá el desarrollo eventual de la osteoporosis con las consiguientes fracturas. Los casos y los estudios sobre este tema que no se han publicado todavía, sin embargo se discutieron en la reunión, y se informa de una relación entre el uso de los estrógenos con una reducción en el riesgo de fracturas concomitantes con la osteoporosis. Sin embargo, se necesitan decididamente más datos antes de poder establecer la efectividad de los estrógenos en la prevención de fracturas. Se señaló una inconsistencia: que, en las pruebas hechas al azar, la pérdida ósea se aceleró después de interrumpir el uso de estrógenos, dando como resultado la pérdida de cualquier efecto favorable en la masa ósea, mientras que en los casos estudiados, el uso de los estrógenos en cualquier momento del pasado, proporcionaba cierto grado de protección contra las fracturas. Sería deseable la identificación de pacientes que presentan un riesgo mayor de sufrir osteoporosis por la gran posibilidad existente de una profilaxis exitosa. Un grupo de alto riesgo en el que se podrían estudiar los posibles beneficios del uso de estrógenos, consiste de pacientes que ya han sufrido fracturas y en las que ya se ha desarrollado la osteoporosis. La administración de estrógenos representa un enfoque prometedor en la prevención del problema de las fracturas de la cadera, que es muy frecuente.

No hay pruebas convincentes que los estrógenos, en las dosis acostumbradas, aumenten el riesgo de fenómenos tromboembólicos, hemiplejías o enfermedad del corazón, en mujeres que han pasado por una menopausia natural. Aun cuando en una época se tuvo la esperanza que el uso de los estrógenos protegería a las mujeres de edad avanzada contra los ataques al corazón, este efecto todavía no se ha demostrado. Un enfoque prometedor sería lograr un mecanismo más fisiológico para el reemplazo del estrógeno. Debido a que la administración por vía bucal da como resultado concentraciones supra fisiológicas de estrógenos en el hígado, se puede ejercer un efecto exagerado en el metabolismo lipoproteínico, en la coagulación de la sangre y en otros procesos de importancia.

El grupo luego pasó a las pruebas de efectos adversos asociados con el uso de estrógenos en la postmenopausia. En ausencia de estrógenos exógenos, la tasa de incidencia de cáncer del

endometrio es aproximadamente de 1 por 1 000 mujeres postmenopáusicas por año. Se reconoció que esta tasa aumenta, multiplicándose después de unos 2 a 4 años de uso de 0.625 a 1.25 mg de estrógenos conjugados diarios. Se presentaron pruebas que el riesgo de cáncer del endometrio aumenta con la duración del uso y declina una vez que se interrumpe el mismo. El estrógeno se asocia en mayor intensidad con lesiones de grado menor y en sus etapas más iniciales. De interés resulta la relación temporal entre el número de prescripciones de estrógeno y la incidencia de carcinoma en el endometrio: ambos aumentaron firmemente hasta 1976, y luego declinan en forma paralela. Aun cuando la incidencia de carcinoma del endometrio aumentó, la mortalidad causada por la enfermedad no lo hizo. Una parte considerable de esta discrepancia se puede atribuir al descubrimiento temprano y a la elevada tasa de curas.

La hiperplasia quística del endometrio, que se considera condición premaligna, se ha relacionado con el estrógeno sin oposición, ya sea endógeno (como en condiciones anovulatorias) o exógeno. Los análisis de los beneficios, en relación con el costo de tomar muestras del endometrio, para tratar de descubrir la hiperplasia del endometrio y el cáncer en mujeres que no presentan síntoma alguno y que reciben o pudieran recibir estrógenos, resultan inciertas en la actualidad. Se llegó al acuerdo que el curetaje por succión resulta efectivo en la evaluación del endometrio y que es necesario determinar la causa de cualquier pérdida de sangre. En la reunión se presentó un informe que indica que la pérdida de sangre uterina a veces puede estar ausente a principios de un cáncer del endometrio. De ahí que la prudencia aconseje que aun cuando no exista pérdida de sangre, se deberá examinar anualmente el endometrio antes y durante la terapia con estrógenos.

El uso de progestinas durante varios días en el curso del tratamiento con estrógenos reduce, según se ha demostrado, los casos de hiperplasia endométrica y también podría reducir el riesgo de causar cáncer en el endometrio. Antes de establecer la aplicación de la terapia combinada, se deberán evaluar adecuadamente los riesgos que presentan las varias progestinas.

Es bien conocida la vinculación entre los estrógenos y el cáncer de mama en animales. Una revisión cuidadosa de estudios de casos de control, bien conducidos, no ha revelado que exista semejante relación en los seres humanos. En 2 estudios complementarios de pacientes que recibieron estrógenos, se encontraron diversas vinculaciones. Comparados con los datos sobre la población en general, el primer estudio demostró un exceso de casos entre los 5 y los 9 años, pero el otro, solamente a los 15 años del uso de estrógenos. Las tasas de incidencia del cáncer de mama no han cambiado en forma paralela con el uso de estrógenos, como ha ocurrido con los casos de carcinoma del endometrio. Debido a la elevada incidencia y al pronóstico relativamente pobre del cáncer del seno, sigue siendo motivo de inquietud cualquier posible vínculo con el uso de estrógenos.

Los datos experimentales indican que los estrógenos pueden inducir la producción de bilis litogénica. En un estudio se observó un riesgo 2.5 veces mayor para el desarrollo de enfer-

medad de la vesícula, que se confirmó por medio de la intervención quirúrgica.

Se llegó al acuerdo que la paciente debe recibir toda la información que sea posible acerca de la evidencia de la efectividad del uso de estrógenos en el tratamiento de condiciones menopáusicas específicas, así como los riesgos que puede presentar su uso. A medida que se produzcan nuevos descubrimientos al respecto, se deberá mantener informadas a las pacientes. Debido a los conocimientos con que se cuenta en la actualidad, no se pueden hacer recomendaciones generales, aplicables a todas las mujeres post-menopáusicas.

Se expresó cierta preocupación por las mujeres que han experimentado la menopausia muchos años antes de la edad cuando por lo general se produce. Aunque la mayoría de los participantes tenían la idea, en forma intuitiva, que lo mejor sería aproximar en la mayor medida de lo posible el estado fisiológico normal por medio de una terapia de reemplazo de hormonas, no existen estudios cuidadosamente controlados que comparen los riesgos y beneficios bajo esas circunstan-

cias. Se expresó apoyo a la idea de mantener los ovarios de mujeres jóvenes, siempre que sea posible.

Se llegó a un consenso acerca del estado de los conocimientos, tal como han sido descritos. Está bien claro, sin embargo, que se necesita mucha más información adicional. Específicamente, es indispensable conocer más en forma sistemática acerca del curso natural de la menopausia en ausencia de una terapia con hormonas, de alternativas al uso de estrógenos, de la forma óptima de proporcionar los estrógenos si es que se han de usar, y de todos los aspectos de sus efectos benéficos y adversos. Se deberá prestar atención especial a los estudios que puedan determinar el uso adecuado de estrógenos en mujeres jóvenes que han sido sometidas a una ooforectomía 10 ó más años antes de la época natural de la menopausia. No se pueden hacer formulaciones generales en lo que respecta a terapia. Por el contrario, cada paciente individual debe basar su decisión en los valores relativos que ella misma asigne al alivio de síntomas, a las esperanzas de mejorar su salud y bienestar, y a los varios riesgos que presenta el proceso. Las actitudes con bases sociales y culturales hacia la menopausia podrán influir en estos valores y podrían necesitar una definición más detallada.