

Duración de la Terapia Hormonal en la Postmenopausia

Dr. Oscar González Campos

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina Universidad de Chile



Nuestro homenaje de
admiración y recuerdo a la
inolvidable Greta Garbo,
la actriz más bella de la
historia del cine

1905-1990





Indicación absoluta de TH: Menopausia Precoz Espontánea o Quirúrgica

La Menopausia Precoz ocasiona:

- **Síndrome Climatérico Severo**
- **Osteoporosis**
- **Aumento del Riesgo cardiovascular**
- **Atrofia genital**
- **Síndrome Depresivo**

Tienen indicación absoluta de TH al menos hasta la edad del inicio normal de la menopausia.



Efectos demostrados de los Estrógenos

Los estrógenos poseen más de 400 acciones demostradas:

- Efectos neuroprotectores
- Antidepresivos
- Sobre la reactividad vascular
- Síntesis de tejidos.

Estos ocurren vía:

- Regulación de canales de iones
- De receptores hormonales
- De transcripción y transporte DNA
- Liberación de neurotransmisores
- Estimulación de la actividad de la óxido nítrico sintetasa
- Efecto directo sobre el músculo liso



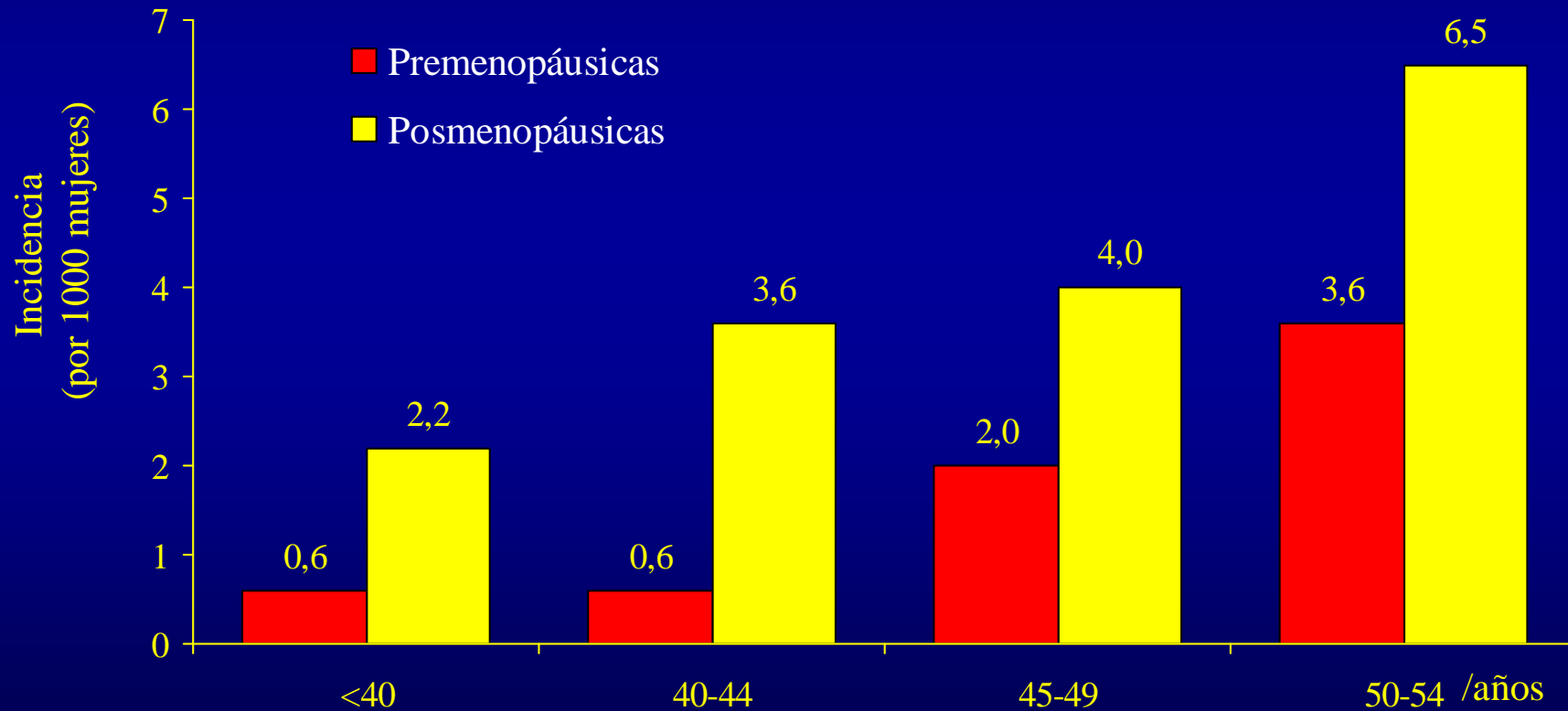
Efectos Clínicos demostrados de la TH

- Síndrome Climatérico : Unica terapia efectiva
 - Hueso: Reducción de osteoporosis y Fracturas
 - Cardiovascular: Prevención ECV si se inicia precozmente
 - Diabetes: Reducción de la incidencia en 20 %
 - Atrofia genital: Mejoría a los 10 días de inicio de la TH
 - Vida sexual: Mejora la Calidad
 - Síndrome Depresivo: Mejora la depresión climatérica y potencia la acción de los antidepresivos
-



Incidencia de Enfermedad Cardiovascular en mujeres de igual edad, con y sin menopausia

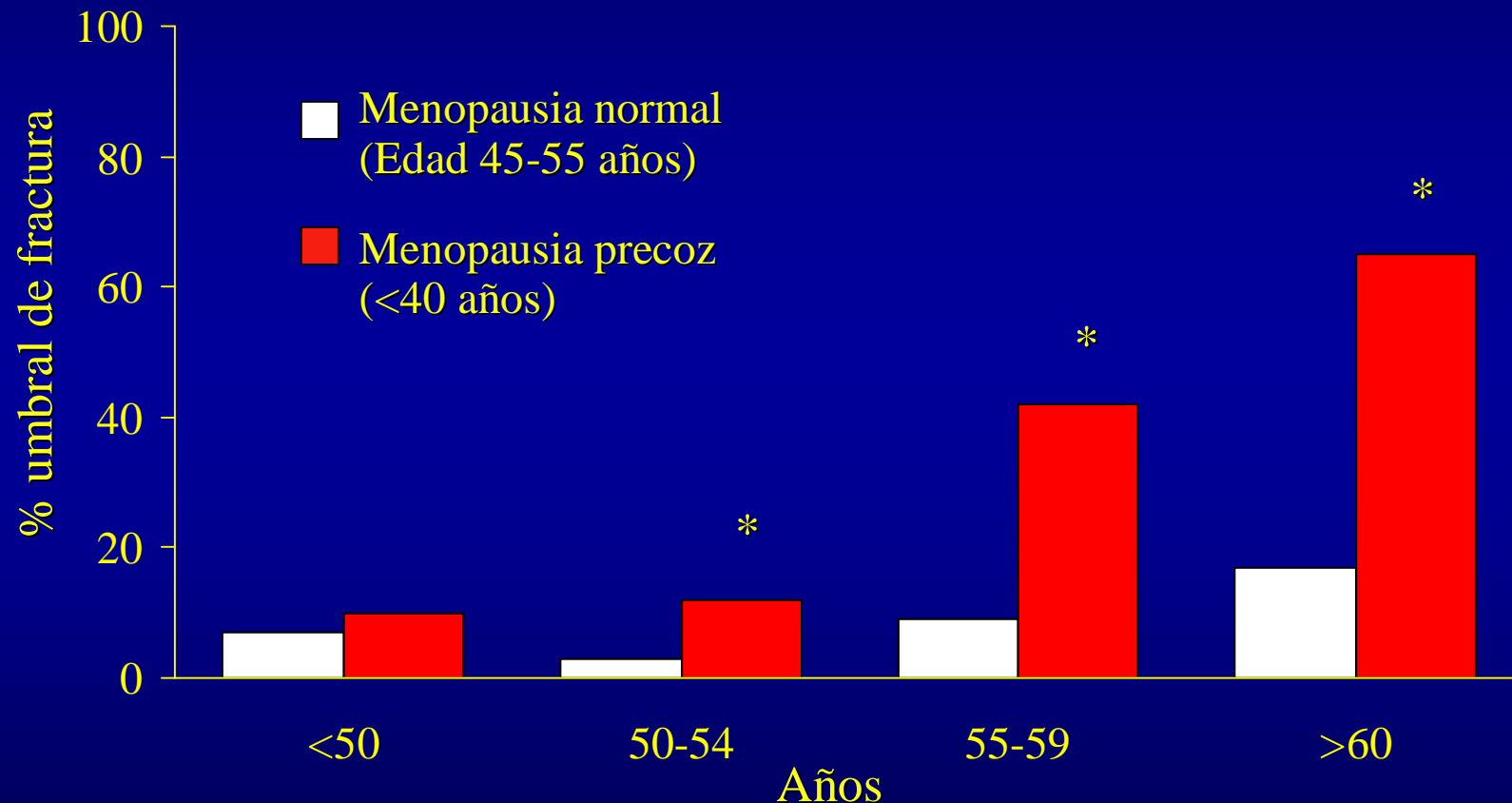
The Framingham Study



Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. Ann Intern Med. 1976;85:447-452.



Umbral de fractura en mujeres según edad de la Menopausia

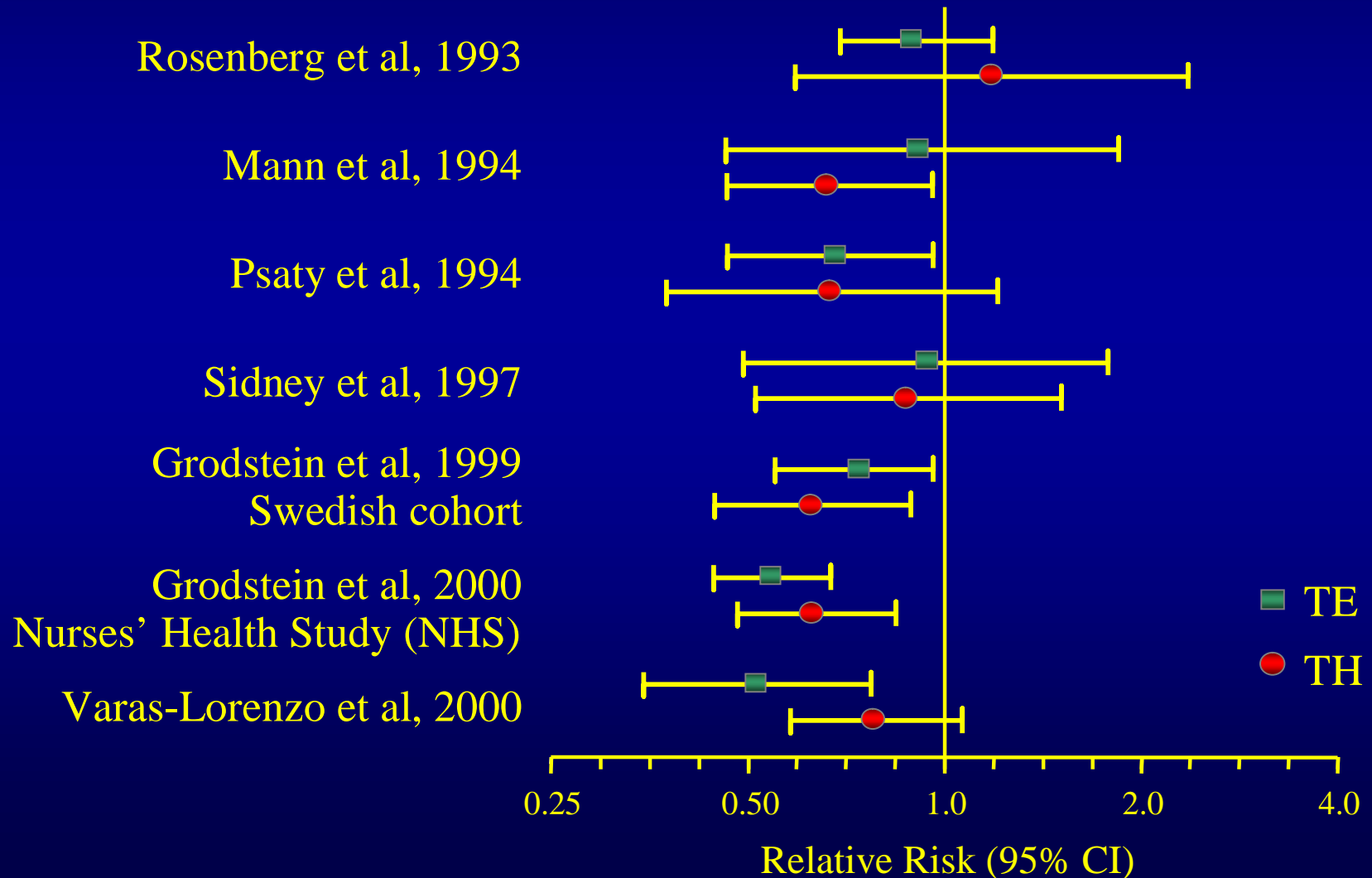


*) Umbral de fractura:
DMO L2-L4: 0.78 g/cm².

Pouillès JM, et al. J Bone Miner Res. 1994;9:311-5.



Estudios observacionales de Riesgo cardiovascular: TER comparada con THR





Los hechos que desencadenaron controversia

Los eventos
coronarios
aumentaron con
ECE+MPA en los
2 años iniciales

♥ HERS

♥ ERA

Ni los ECE
solos ni los
ECE + MPA
inhibieron la progresión
de la aterosclerosis
coronaria
(estenosis)

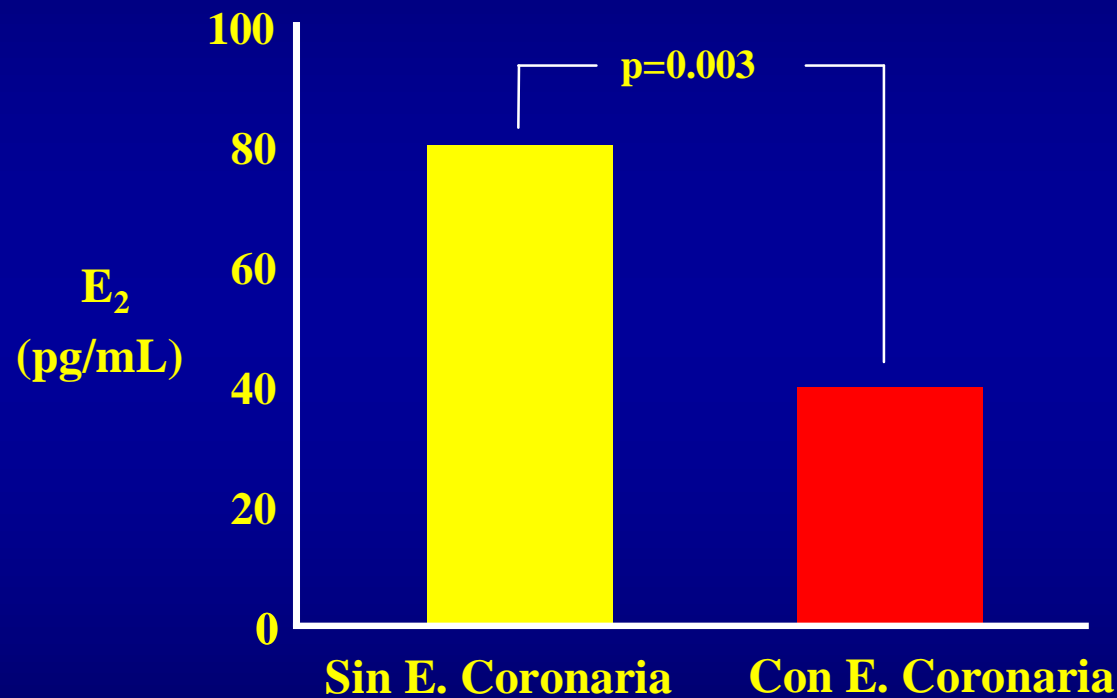
Ambos,
los ECE solos
y los ECE + MPA
aumentaron los eventos
coronarios, en mujeres
mayores, en los
años iniciales

♥ WHI

Los ECE + MPA
aumentaron los
cánceres de mama
Invasivos, pero no
los ECE solos



Concentración media de Estradiol en mujeres premenopáusicas con/sin Enfermedad Coronaria (WISE Study)

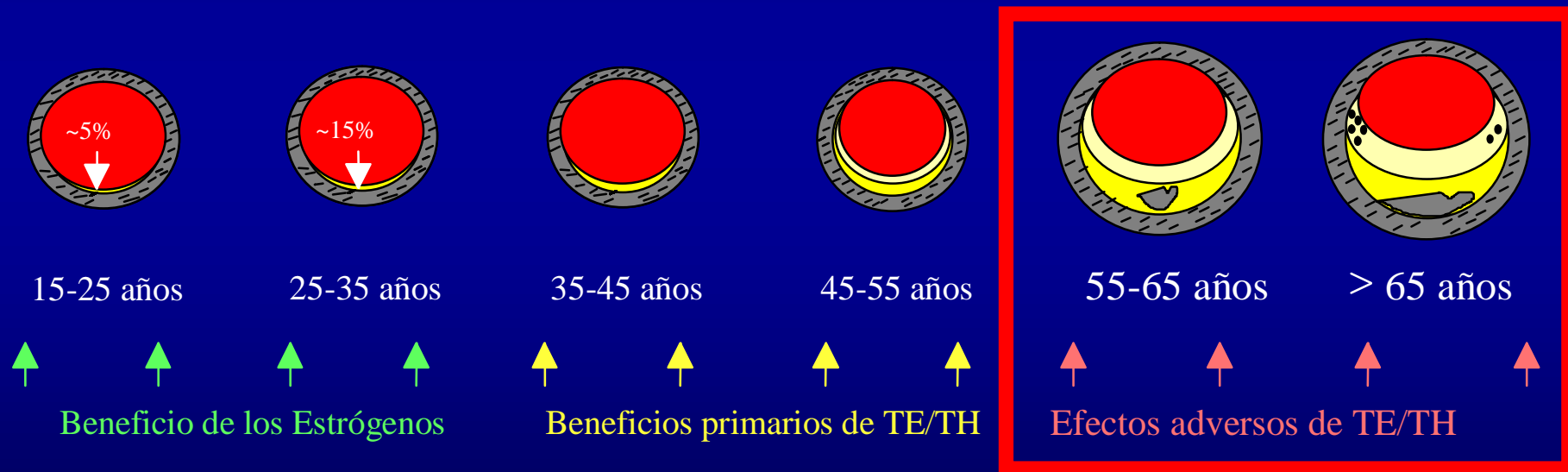


Enfermedad Coronaria: $\geq 70\%$ estenosis de al menos una arteria coronaria



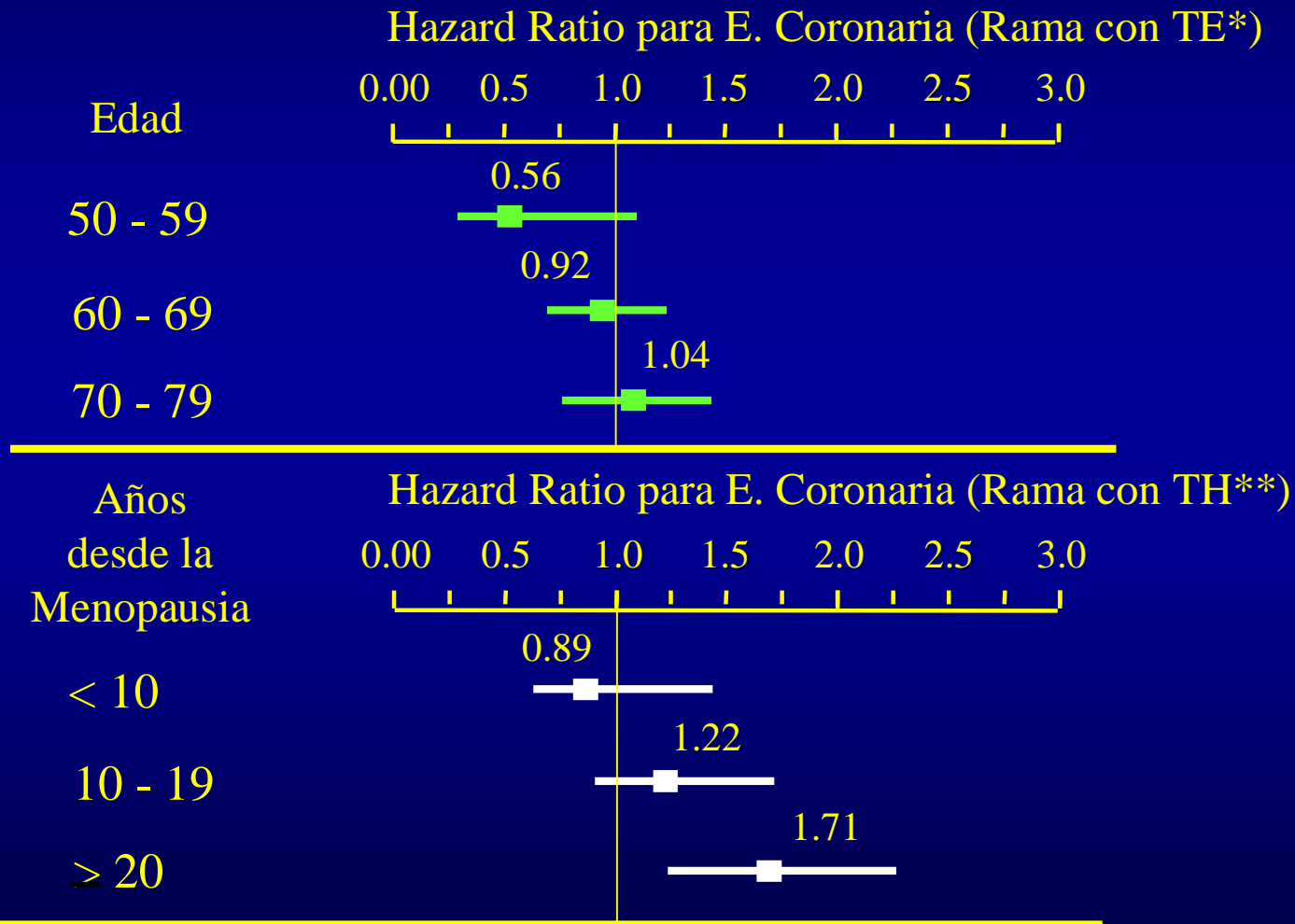
Etapas de la vida reproductiva, progresión de la Aterosclerosis coronaria y efecto de los Estrógenos solos y de los Estrógenos con Progestina

← Premenopausia → Perimenopausia ← Postmenopausia →





Efectos de los Estrógenos solos y de los Estrógenos/Medroxiprogesterona sobre la Enfermedad Coronaria en Mujeres Postmenopáusicas



*The Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA 2004

**Manson et al. N Engl J Med 2003

Kronos Early Estrogen Protection Study (KEEPS)	Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)
Investigadores Principales: Mitchell Harman Frederick Naftolin	Investigador Principal: Howard Hodis
Sujetos: Mujeres con menopausia inicial	Sujetos: Mujeres con menos de 6 años de menopausia Mujeres con 10 o más años de postmenopausia
Tratamiento: Dosis bajas de ECE (0.450 mg/d) + progesterona micronizada oral	Tratamiento: Estradiol micronizado oral (1 mg/d) + progesterona intravaginal
Objetivos: Medir cambios en Aterosclerosis coronaria y riesgo de infarto	Objetivos: Medir cambios en Aterosclerosis coronaria y riesgo de infarto

*Las convicciones son peores enemigas
de la verdad que las mentiras...*





WHI: Riesgo relativo y absoluto o beneficio en los grupos con Prempro® y placebo

Evento	RR total	Intervalo de Confianza		Incremento absoluto de Riesgo por 10,000 mujeres/año	Incremento absoluto de Beneficio por 10,000 mujeres/año
		Nominal 95%	Ajustado 95%		
Infarto del Miocardio	1.29	1.02–1.63	0.85–1.97	7	
Accidente Cerebrovascular	1.41	1.07–1.85	0.86–2.31	8	
Cáncer de Mama	1.26	1.00–1.59	0.83–1.92	8	
E. Venosa Tromboembólica	2.11	1.58–2.82	1.26–3.55	18	
Cáncer Colorrectal	0.63	0.43–0.92	0.32–1.24		6
Fractura de Cadera	0.66	0.45–0.98	0.33–1.33		5
Fracturas Totales	0.76	0.69–0.85	0.63–0.92		44

RR total:= RR versus Grupo con placebo a los 5,2 años. n= 16.608 para placebo y Prempro®.



Terapia con Estrógenos-Progestina y Riesgo de Cáncer de Mama

Resumen histórico de hallazgos

Investigadores	OR or RR (95% CI)	Tiempo uso de TH
Writing Group for WHI, 2002	1.26 (1.0–1.6)	5.2 años
Hulley et al, 2002	1.27 (0.84–1.94)	6.8 años
NHS, Grodstein et al, 2000	1.41 (1.0–1.6)	Siempre
Schairer et al, 2000	1.3 (1.0–1.6)	Siempre
Ross et al, 2000	1.2 (1.1–1.5)*	5 años
Magnusson et al, 1999	1.6 (1.4–1.9)*	Siempre
Brinton et al, 1998	1.0 (0.7–1.3)	Siempre
Collaborative Group, 1997	1.5 (no informado)	≥5 años
Stanford et al, 1995	0.9 (0.7–1.3)	Siempre
Newcomb et al, 1995	1.0 (0.8–1.3)	Siempre
Yang et al, 1992	1.2 (0.6–2.2)	Siempre

*P < .05.



Estrógenos con/sin Progestinas en diferentes estudios de Cancer de Mama

➤ El cáncer de mama produce su propio estradiol, utilizando diferentes vías enzimáticas

- La aromatasa activa en el estroma mamario es más alta en la vecindad del tumor.
- Los niveles de estradiol en el cancer de mama son mucho más altos que en la circulación sanguínea.
- La actividad de la aromatasa es mínima en el tejido mamario normal.
- Las variaciones en los niveles plasmáticos de estrógenos tienen poco efecto en los niveles de estradiol intratumoral.
- IL-6 y otras sustancias producidas por los macrófagos estimulan la aromatasa en el cancer de mama.



Hans Baldung Grien
1484-1545

Eva
1540



WHI: Riesgo Relativo de AVE con TH según edad

Edad al inicio	RR
50 – 59 años	1.46
60 – 69 años	1.35
70 – 79 años	1.26

Wassertheil-Smoller S et al. JAMA 2003;289 (20):2673-84



WHI: Tasa de eventos porcentual de AVE en grupo control anualizada por edad

Edad al inicio	AVE
50 – 59 años	0,10
60 – 69 años	0,23
70 – 79 años	0,48



AVE

- En pacientes postmenopáusicas entre 50 y 59 años, sin TH, se espera que ocurran 3 AVE por 1000 mujeres en 5 años.
 - 5 años de TH aportaría 1 caso adicional de AVE por 1000 mujeres.
-



Hans Baldung Grien
1484-1545

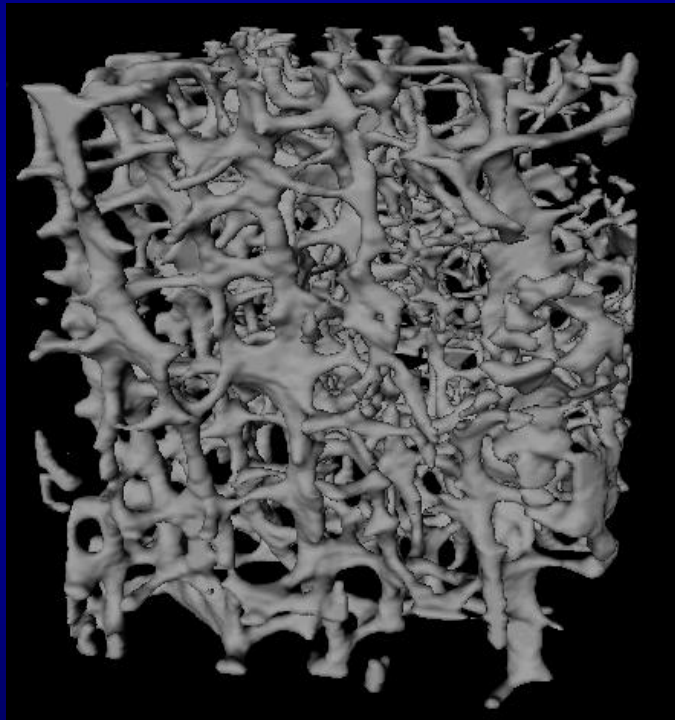
Prudencia

1542

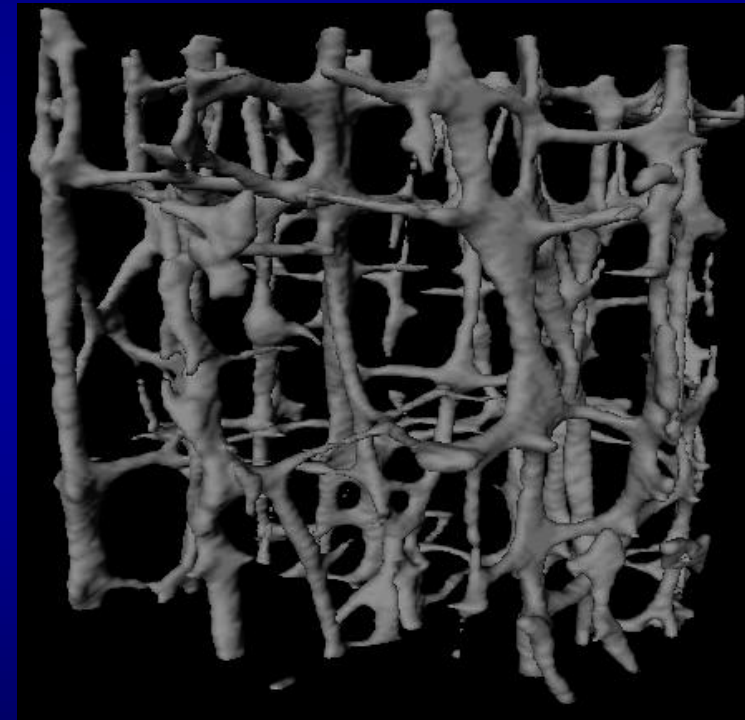


Cambios en la arquitectura trabecular vertebral

Mujer Normal



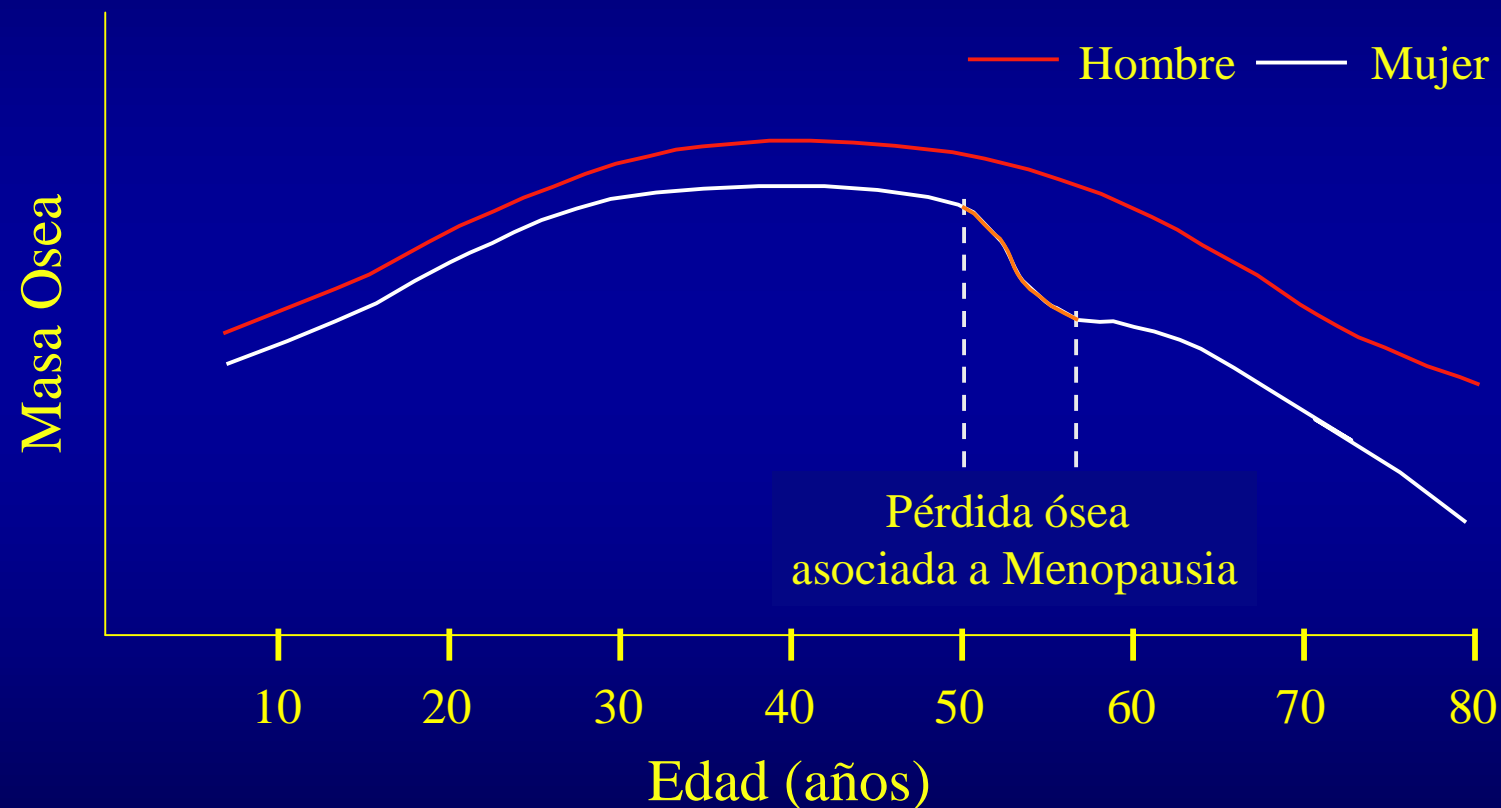
Mujer Osteoporótica



Pérdida de masa ósea y trabéculas horizontales

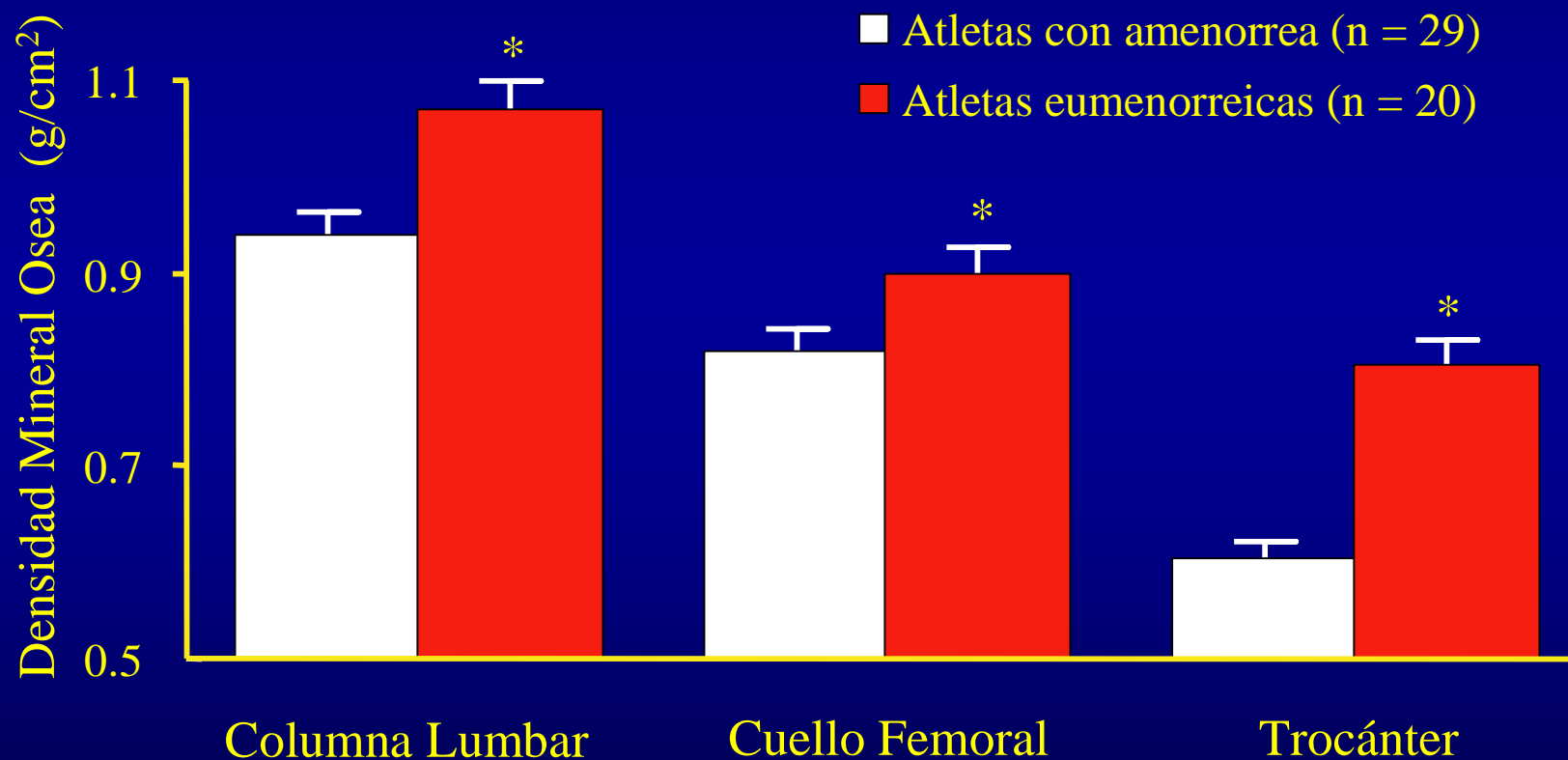


Masa ósea por edad y sexo



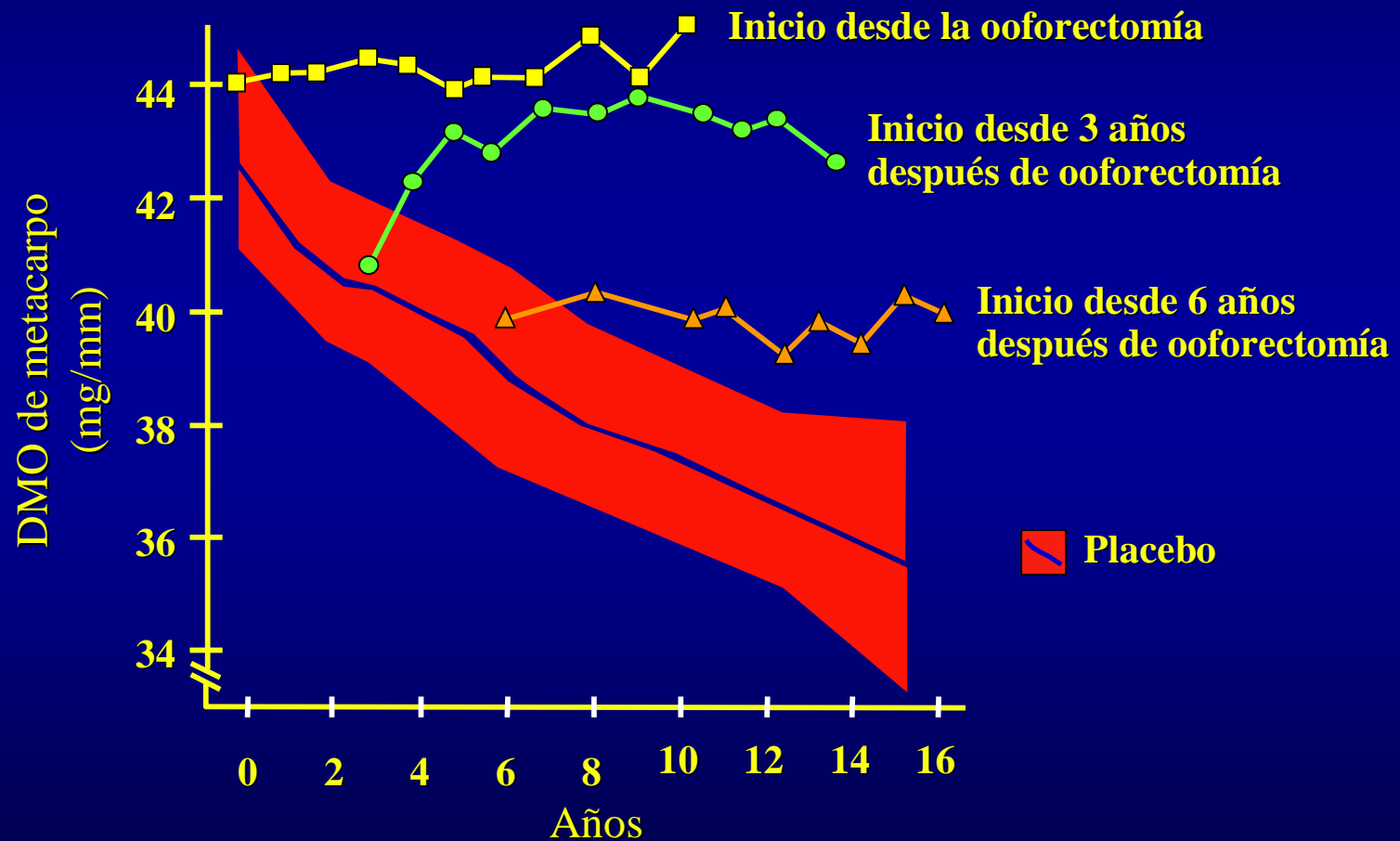


La deficiencia estrogénica a cualquier edad disminuye la DMO



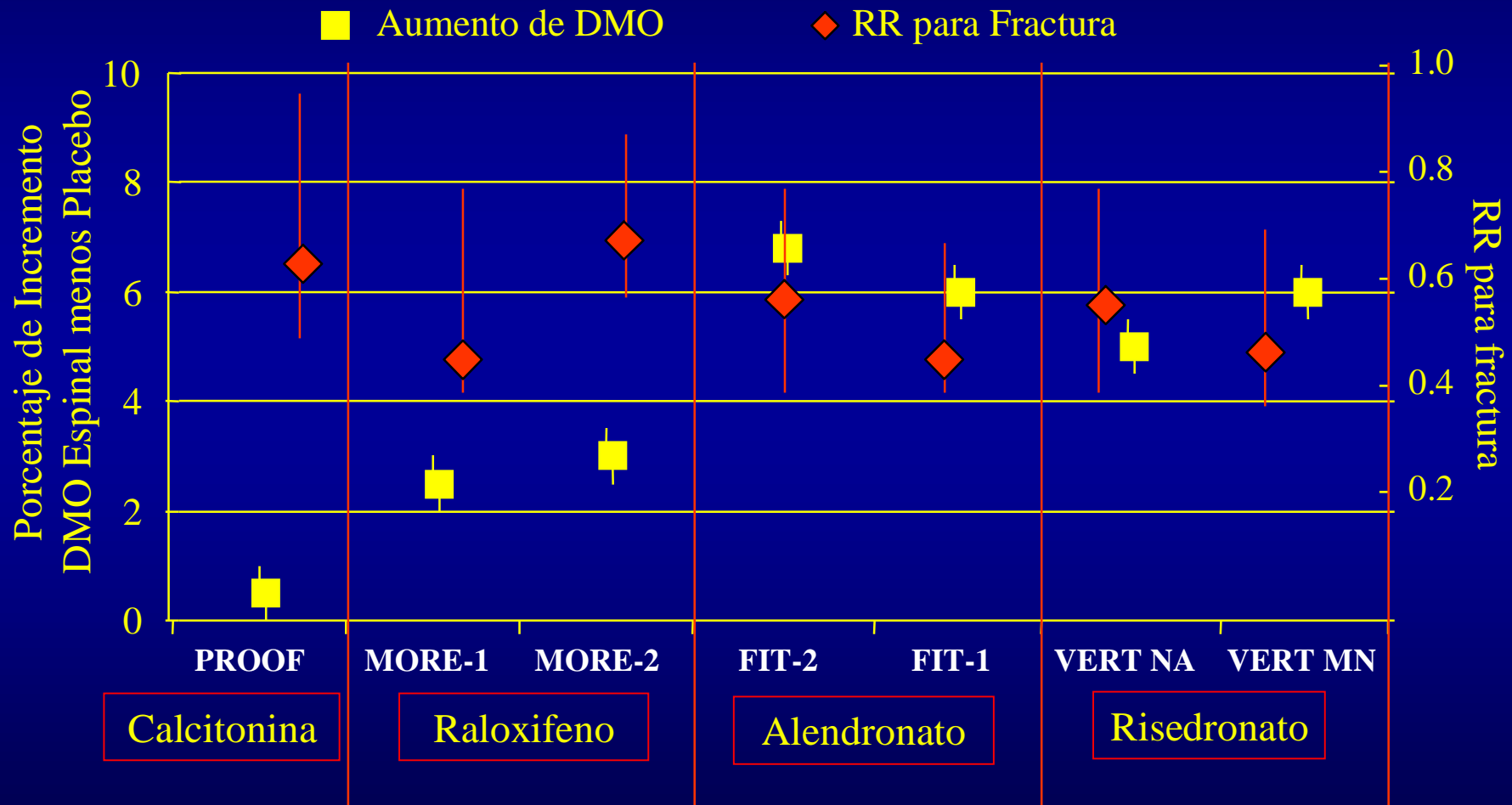


Efecto del retraso de Estrogenoterapia en la pérdida ósea



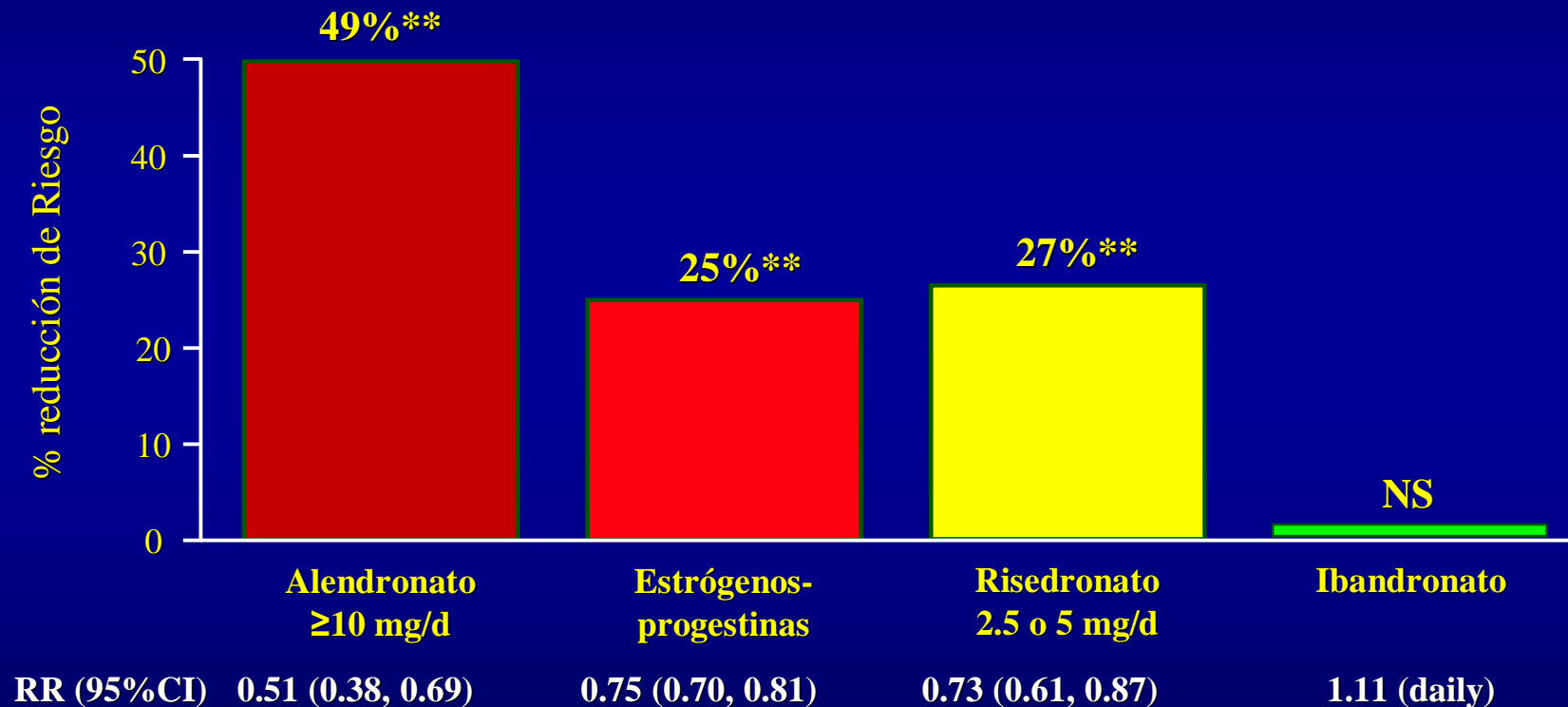


Los cambios en DMO vertebral no se correlacionan con la reducción del Riesgo de Fractura





Meta-análisis de terapias para prevención de fracturas no vertebrales



*Data not representative of head-to-head trials; **Results for alendronate, HRT, and risedronate were significant
Adapted from Liberman UA et al. Poster presented at ASBMR, September 23–27, 2005, Nashville, TN, USA.*



Reduccion de fracturas en osteoporosis postmenopausica. Evidencia de estudios clínicos

Agente	Fx Vertebral		Fracturas Cadera	Fracturas No vertebrales
	Nueva	1°		
Calcitonin (Miacalcin®)	✓		Sin efectos demostrados	
Raloxifene (Evista ®)	✓	✓	Sin efectos demostrados	
Ibandronate (Boniva®)	✓		Sin efectos demostrados	
Estrógenos/ Progestinas Premarin®/MPA®	✓	✓	✓	✓
Alendronate (Fosamax®)	✓	✓	✓	✓
Risedronate (Actonel ®)	✓	✓	✓	✓
Teriparatide (Forteo®)	✓		Sin efectos demostrados	✓



Rango fisiológico normal del recambio óseo



Primum non nocere

No dañar al paciente...

Ni por exceso ni por omisión.



Mi posición en resumen:

El desafío de comprender la menopausia

Se debe indicar terapia hormonal en la menopausia cuando está clínicamente indicado; si no hay una contraindicación formal.



Mi posición en resumen:

Terapia Hormonal y envejecimiento saludable

La terapia tiene por finalidad prevenir las patologías involutivas del envejecimiento, por lo que se debe indicar precozmente en la menopausia, a largo plazo -por un mínimo de 10 años- con controles anuales de los riesgos y beneficios.



¿Cuanto tiempo deben las mujeres tomar la terapia?

FDA:

“Las mujeres que toman estrógenos y estrógenos con progestinas, deben comunicarse regularmente con su médico para informarle sobre como están siguiendo el tratamiento, y si deben continuar.

Los estrógenos y progestinas deberían ser tomados por el tiempo más corto posible que permita alcanzar los objetivos del tratamiento.”

*La sabiduría está perdida en el
conocimiento y el conocimiento está
perdido en la información...*

Gilbert Keith Chesterton



