



La THM con estradiol percutáneo y progesterona micronizada oral provoca considerablemente menos expresión de genes en tumores mamarios que los estrógenos equinos conjugados orales asociados con acetato de medroxiprogesterona en las mamas de las mujeres sanas en vivo: resultados de los datos de micro-array y de PCR a partir de biopsias core.

AÑO 3/1 ABRIL DE 2015

# MENOPAUSE LINK BY GYNOPHARM



PUBLICACIÓN LATINOAMERICANA COLECCIONABLE DE CLIMATERIO, EXCLUSIVA PARA MÉDICOS ESPECIALISTAS DEL ÁREA



Administración de estradiol-drospirenona versus placebo: efectos clínicos en mujeres postmenopáusicas.

La vía de administración, dosis, la edad de inicio y la duración de la terapia

La necesidad de anticoncepción de la mujer perimenopáusica.



# Editorial



Nuevamente MenopauseLink nos trae una actualización, con sus respectivos comentarios, sobre algunos artículos publicados por las principales revistas del mundo relacionadas con la salud de la mujer climatérica los cuales destacan por la originalidad de sus resultados o por la profundidad de los conceptos que nos entregan. En este número viene un estudio de lectura algo compleja, pero de indudable interés; la terapia hormonal de la menopausia que usa actualmente, estradiol transdérmico y progesterona micronizada, a diferencia de la terapia empleada en el estudio WHI que usaba estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona, provoca una menor tendencia a la carcinogénesis mamaria. Esta, es una nueva información que muestra que haber extendido los resultados del WHI a todas las terapias de la menopausia ha sido un error que las mujeres han pagado con mala calidad de vida y, como ha señalado Sarrel, con mayor mortalidad. ¡No hay dudas! No todas las terapias hormonales de la menopausia son iguales. La Dra.

**EDITOR GENERAL**

Dr. Juan Enrique Blümel M.

**COMENTARIOS CIENTÍFICOS**

Dra. María Soledad Vallejo M.

Novella Russo en otro estudio, muestra la mejoría de la calidad de vida que se logra con el uso de estradiol oral y drospirenona, agregando que las mujeres con hipertensión arterial leve muestran una disminución de la presión arterial sistólica. Este estudio podría dar respaldo al uso de esta terapia en mujeres con hipertensión arterial. Un tercer artículo, de Dr. John Stevenson, analiza en forma global distintos aspectos del manejo terapéutico del climaterio, y en una síntesis genial nos entrega pautas del manejo clínico de la menopausia. Vale la pena leer el texto completo, es una pequeña enciclopedia de la terapia hormonal de reemplazo en la cual en forma resumida nos entrega pautas que reflejan la sabiduría y experiencia del autor. Otro tema que no pierde vigencia es el uso de anticonceptivos orales en la transición menopáusica; no hay duda que algunas pacientes requieren algún método anticonceptivo, pero las ventajas que pueden tener los anticonceptivos hormonales orales en cuanto a anticoncepción y a mejoría de la calidad de vida deberán ser aprovechadas sólo en las mujeres que no tengan riesgo cardiovascular elevado... que no son pocas. Finalmente, en este número de MenopauseLink, un médico referente de la endocrinología ginecológica,

el Dr. Rogelio Lobo nos invita en su artículo a recorrer los cambios que ha tenido la terapia hormonal de la menopausia a lo largo de los años. Nos señala que en el futuro la genética nos indicará los caminos para una terapia personalizada. Resumiendo, MenopauseLink les mostrará en forma muy sucinta el presente y hacia dónde se dirige la terapia hormonal de la menopausia en el futuro.

Enrique Blümel M.  
Editor Jefe MenopauseLink  
Coordinador REDLINC

# La THM con estradiol percutáneo y progesterona micronizada oral provoca considerablemente menos expresión de genes en tumores mamarios que los estrógenos equinos conjugados orales asociados con acetato de medroxiprogesterona en las mamas de las mujeres sanas en vivo: resultados de los datos de micro-array y de PCR a partir de biopsias core.

Söderqvist Gunnar, Murkes Daniel, Lalitkumar PGL. Karolinska Hospital / Institutet, Instituto Karolinska.

Setenta y siete mujeres sanas fueron asignadas al azar a recibir terapia hormonal secuencial con dos ciclos de 28 días de 0.625 mg estrógenos equinos conjugados orales (CEE) o a 2,5 g (1,5 mg) de gel con E2 0,06% por vía transdérmica diariamente, con la adición de 5 mg por vía oral de acetato de medroxiprogesterona (MPA); o, 200 mg de progesterona micronizada por vía oral, 14 de 28 días por ciclo. Análisis de micro-array (Chip de DNA o micro-matriz) se realizó en las biopsias core de 8 pacientes antes y después de 2 meses. En la base de datos IPA se encontraron 225 genes que están involucrados en el desarrollo de tumores mamarios, 198 genes para CEE/MPA y 34 para E2/P. La base de datos IPA encontró 14 genes de que aumentaban más el tumor mamario con CEE/MPA que con E2/P versus 4 genes que aumentaban más el tamaño tumoral con E2/P que con CEE/MPA. En 30 pacientes, (15 + 15) con suficiente mRNA, RT-PCR se realizó a partir de las biopsias core basal y después de 2 meses para evaluar el cambio en la expresión de 16 genes. Resultados: PCR análisis mostraron un incremento significativo en la expresión génica del MKi-67 ( $p < 0,05$ ) en la CE/MPA pero no el grupo E2/P, grupo en el cual se reprimió la expresión del gen de prolactina ( $p < 0,05$ ) y de Bcl-2 ( $p = 0,05$ ). Para CEE/MPA pero no para E2/P, existe una correlación positiva entre la expresión del gen IGF1 y la proteína Ki-67 MIB1 durante el tratamiento, así como también una marcada activación del gen PGR B en los casos con alto % de células Ki-67 MIB1, mientras que hubo una tendencia a la represión de genes protectores como Cav-1 y FBX-4. Conclusión: el análisis de PCR confirma los datos de micro-array de un aumento en la expresión génica de MKi-67 ( $p < 0,05$ ) con un aumento concomitante en la proteína Ki-67 ( $p < 0,05$ ) en el grupo con CEE/MPA pero no el grupo con E2/P. Una reducción en los genes Bcl-2 y de prolactina (proliferativo) en el grupo E2/P, se suma a los datos que muestran que el tratamiento con E2 transdérmico en combinación con progesterona micronizada oral induce una menor proliferación y expresión de genes que regulan la proliferación, la apoptosis y la tendencia a la carcinogénesis de las células mamarias.

## Comentario

Este estudio vuelve a confirmar algo señalado ya hace varios años: la medroxiprogesterona induce más riesgo oncogénico en mamas que la progesterona micronizada. Primeramente el WHI señaló que los estrógenos conjugados (EC) asociados a acetato de medroxiprogesterona (AMP) podrían provocar un incremento estadísticamente no significativo del riesgo de cáncer de mama (HR 1.26; IC 95% 1.00-1.59)<sup>1</sup>, pero publicaciones posteriores del mismo grupo mostraron que el uso de EC solos disminuía significativamente dicho riesgo (HR 0.77; IC 95% 0.62-0.95)<sup>2</sup>. Estos datos apuntaron de inmediato a AMP como sospechoso de incrementar el riesgo de cáncer de mama. Posteriormente, el estudio EPIC señaló en Europa que las mujeres que usaban estrógenos+progestinas sintéticas (AMP) tenía mayor riesgo de cáncer de mama (HR 1.40; IC 95% 1.20-1.70); mas no así, las que usaban progesterona micronizada (HR 0.90; IC 95% 0.70-1.20)<sup>3</sup>. Estudios experimentales señalaron que AMP era proliferativo en células mamarias de cáncer de mama; en cambio, progesterona micronizada contrariamente era pro-apoptótica<sup>4</sup>. Estudios genéticos confirmaron que estas progestinas eran bastante diferentes; Purmonen señaló que mientras AMP actuaba en 30 genes la progesterona micronizada lo hacía en 27; solamente compartían su acción en sólo unos pocos genes<sup>5</sup>. El estudio que analizamos ahora vuelve a mostrar las diferencias entre estas progestinas mediante estudios genéticos, concluyendo que la progesterona micronizada tiene menor riesgo de cáncer de mama que el AMP ya que a diferencia de la AMP no actúa o reprime a genes que favorecen la carcinogénesis. Todos estos estudios nos muestran que los resultados del WHI sólo son aplicables a mujeres que usan ECE más acetato de medroxiprogesterona. La progesterona micronizada es un fármaco distinto.

## Referencias.

- 1.- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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(3):321-33.
- 2.- LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305(13):1305-14.
- 3.- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer 2005; 114(3):448-54.
- 4.- Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. Maturitas 2003; 46 Suppl 1:S55-8.
- 5.- Purmonen S, Manninen T, Pennanen P, Ylikomi T. Progestins regulate genes that can elicit both proliferative and antiproliferative effects in breast cancer cells. Oncol Rep 2008; 19(6):1627-34.

# GINODERM<sup>®</sup> GEL

La seguridad  
de la terapia  
transdérmica  
con tecnología  
superior



**Gynopharm**



The primary support  
for the woman's health specialist

# Administración de estradiol-drospirenona versus placebo: efectos clínicos en mujeres postmenopáusicas.

Russo Novella (IT) Demetra Centro Médico

**OBJETIVOS:** Evaluar el efecto de la baja dosis de THM sobre la presión arterial, el índice de masa corporal, el dolor en las articulaciones, la lubricación vaginal y la calidad de vida. **MÉTODOS:** mujeres posmenopáusicas sintomáticas no tratadas con THM en los últimos 12 meses fueron asignadas aleatoriamente a suplementación con carbonato de calcio (1.200 mg/día) + Colecalciferol (800 UI/día) o a 17-Beta Estradiol (1 mg/día) más drospirenona (2 mg/día). La presión arterial, el IMC, la calidad de vida, el dolor en las articulaciones y la lubricación vaginal fueron evaluados antes y después de 12 semanas de tratamiento. **RESULTADOS:** La calidad de vida evaluada por Women's Health Questionnaire (WHQ) mostró una mejoría significativa en el grupo de mujeres tratadas con THM en comparación con el grupo tratado con calcio. El dolor en las articulaciones, referido por las pacientes, mejoró; pero no alcanzó la significación estadística. El IMC se mantuvo sin cambios. La lubricación vaginal aumentó, referido por las pacientes; y fue confirmada por la evaluación del índice de maduración de células vaginales. Las mujeres con presión arterial sistólica normal-alta (130-139mmHg) mostraron una disminución significativa mientras que los valores de presión arterial diastólica no se modificaron. El grupo tratado con calcio/vitamina D no mostró una mejoría estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros analizados. **CONCLUSIÓN:** mujeres posmenopáusicas sintomáticas responden adecuadamente al tratamiento con E2-DRSP evaluadas por el positivo efecto en la calidad de vida, pero en particular, este tratamiento debe ser considerado el estándar de oro en situaciones de aumento de los valores de presión arterial sistólica de normal/normal alta o en presencia de una historia familiar de hipertensión.

## Comentario

Esta presentación vuelve a confirmar la buena respuesta de la sintomatología climaterica a la terapia hormonal de la menopausia (THM) con estradiol y drospirenona, reforzado en este estudio por el uso de un cuestionario específico de calidad de vida para mujeres de 45 a 65 años<sup>1</sup>. Un reciente estudio aleatorizado y controlado obtuvo, con la misma terapia hormonal, similares resultados sintomáticos, incluyendo el efecto antihipertensivo<sup>2</sup>. Este último aspecto es lo destacable, ya que la hipertensión arterial es un fuerte factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres<sup>3</sup>. Desde el lanzamiento de la THM con drospirenona se mencionó que la acción anti-mineralocorticoidea era la responsable de este positivo efecto<sup>4</sup>; sin embargo, éste puede también estar vinculado al aumento del óxido nítrico<sup>5</sup> o un mejor balance adrenérgico provocado por la THM<sup>6</sup>. Igualmente, no se analiza en esta presentación cuánto pudo haber influido la disminución de los síntomas del climaterio en la mejoría de la presión arterial. Así por ejemplo, un estudio canadiense muestra que la ansiedad se asocia a un aumento de 4 veces en el riesgo de hipertensión arterial<sup>7</sup>. Otro estudio, japonés, señala que hay asociación entre los bochornos y la elevación de la presión arterial<sup>8</sup>. Igualmente, la mala calidad de sueño se vincula a hipertensión arterial, e incluso resistencia al tratamiento antihipertensivo<sup>9</sup>. Probablemente la mejoría de estos síntomas climatericos pudo jugar algún rol en el efecto antihipertensivo de la THM que analizamos. Por ello, no es sorprendente que otras THM sean igualmente efectivas en mujeres con hipertensión arterial<sup>10</sup>. Sin embargo, la acción anti-mineralocorticoidea es un efecto muy importante y específico que tiene la Drospirenona. Independientemente de los mecanismos involucrados, este positivo efecto de esta combinación hormonal en las mujeres con hipertensión es bienvenido.



# ClinOmat®

*Equilibrio metabólico en el climaterio*

- **Entrega beneficios cardiovasculares**
- **Evita la retención de líquido**
- **Favorece la normotensión**



**Gynopharm**

*The primary support  
for the woman's health specialist*



# La vía de administración, dosis, la edad de inicio y la duración de la terapia

Stevenson John C (GB). Imperial College de Londres

La terapia hormonal de la menopausia (THM) tiene efectos beneficiosos que superan con creces los riesgos, siempre que se indique de manera apropiada. Esto significa que se indica considerando la edad de inicio, la dosis y la vía de administración, y la duración del tratamiento. Por ejemplo, diferentes estudios han demostrado que los efectos potencialmente beneficiosos en la enfermedad cardíaca coronaria se observa en mujeres que inician la THM bajo la edad de 60 años, pero no se apreciará en las que inician la THM sobre la edad de 70 años. Una dosis correcta para una mujer de 50 años de edad, puede ser una sobredosis para una de 70 años. Aunque esto puede ser debido en parte a la menor capacidad de respuesta en las mujeres mayores, es más probable que sea debido a las diferencias en los requerimientos de dosis. La vía de administración puede traer ventajas y desventajas en términos de efectos metabólicos y hemostáticos, aunque tales diferencias pueden ser pequeñas a dosis muy bajas y no hay diferencias en cuanto a las respuestas sintomáticas y óseas. La duración de la terapia depende únicamente de los objetivos del tratamiento; y, no debe haber límites arbitrarios. THM sólo podrá ser requerido en el corto plazo para el alivio inmediato de los síntomas, pero puede ser necesaria por varios años para la prevención de la osteoporosis y de las enfermedades del corazón.



## Comentario

Aunque este estudio dice cosas conocidas, precisa aspectos que son fundamentales que por ser tan obvios pueden pasar desapercibidos. Una, es que la THM no es una sola. Los efectos metabólicos del tipo de estrógenos que se indique y de la vía de administración, pueden ser completamente diferentes. Los estrógenos por vía oral pueden mejorar el perfil lipídico, pero en mujeres mayores de 60 años o en las portadoras de trombofilias pueden incrementar el riesgo trombótico<sup>1</sup>; en cambio, los estrógenos transdérmicos van a tener menos efectos lipídicos, pero no aumentan el riesgo vascular<sup>2</sup>. Ahora, si el déficit de estrógenos en la postmenopausia produce deterioro de la calidad de vida y aumento del riesgo de enfermedades crónicas<sup>3</sup> lo obvio es tratar de acercarse lo más posible a la fisiología y tratar de reemplazar el déficit hormonal en la forma más natural posible y esto se logra mejor con el uso de estradiol transdérmico asociado a progesterona. Un segundo aspecto que parece fundamental destacar es la necesidad de prolongar en algunos casos por más de cinco años la terapia. Un estudio sueco señaló que a los 85 años el 16% de las mujeres continuaban con síntomas vasomotores y requería continuar la THM<sup>4</sup>. El límite de 5 años de TH se basaba en estudios que usaban principalmente medroxiprogesterona y que mostraban que más allá de ese lapso aumentaba el riesgo de cáncer de mama<sup>5</sup>; pero, con el uso de progesterona micronizada parece no observarse ese riesgo<sup>6</sup>. Finalmente, se echa de menos en esta presentación que no se mencione la necesidad de tratar a las mujeres con menopausia natural o con histerectomía hasta por lo menos la edad de la menopausia natural para evitar los daños que se asocian con estas condiciones<sup>7</sup>. En ellas, como lo ha demostrado el WHI, el análisis costo beneficio es francamente favorable al uso de la THM<sup>8</sup>. Resumiendo, la óptima relación costo beneficio parece obtenerse mejor si se usa la terapia hormonal tempranamente en la perimenopausia y con el estradiol por la vía transdérmica y con progesterona micronizada asociada<sup>9</sup>.

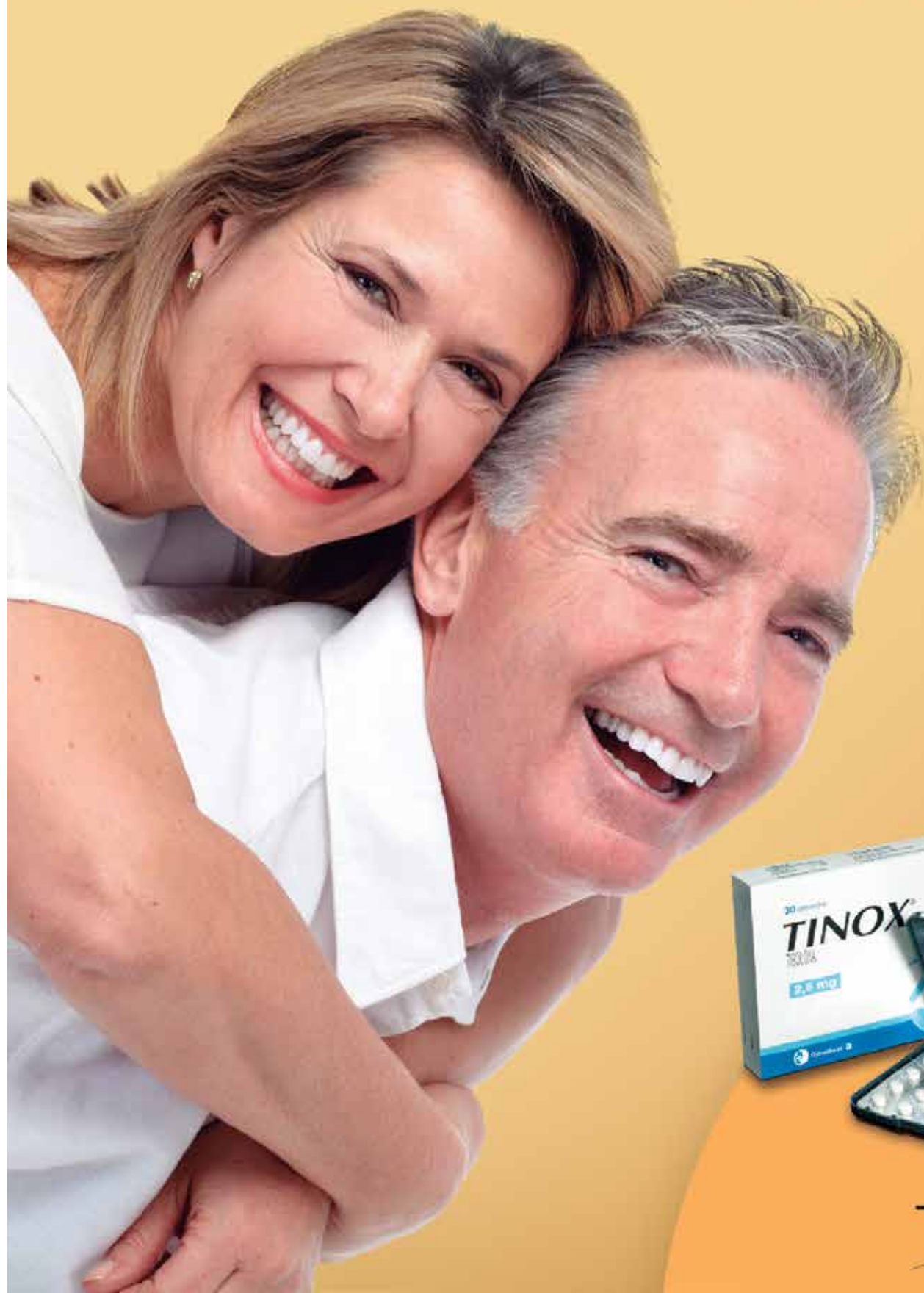
### Referencias

- 1.- Stevenson JC. Metabolic effects of hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc* 2004; 10(4):157-61.
- 2.- Roach RE1, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1):124-31.
- 3.- van der Mooren MJ, Kenemans P. Postmenopausal hormone therapy: impact on menopause-related symptoms, chronic disease and quality of life. *Drugs* 2004; 64(8):821-36.
- 4.- Vikström J1, Spetz Holm AC, Sydsjö G, Marcusson J, Wressle E, Hammar M. Hot flushes still occur in a population of 85-year-old Swedish women. *Climacteric* 2013;16(4):453-9.
- 5.- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350(9084):1047-59.
- 6.- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114(3):448-54.
- 7.- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65(2):161-6.
- 8.- LaCroix AZ1, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(13):1305-14.
- 9.- L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric* 2013; 16 Suppl 1:44-53.

# Tinox



*Plenitud en todos los sentidos*



Tinox 



Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Jun 5. [Epub ahead of print]

# La necesidad de anticoncepción de la mujer perimenopáusica.

Hardman SM, Gebbie AE.

Las mujeres perimenopáusicas tienen baja fertilidad pero si están sexualmente activas aún deben ser aconsejadas para utilizar un método anticonceptivo hasta que se alcance la esterilidad natural. Los patrones de uso de anticonceptivos varían en los diferentes países del mundo. Los métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada ofrecen una anticoncepción confiable y pueden ser una alternativa a la esterilización. Los métodos hormonales confieren beneficios no anticonceptivos importantes, y cada mujer debe sopesar los beneficios y riesgos de un método en particular. Ningún método anticonceptivo está contraindicado por la edad por sí sola, aunque la anticoncepción hormonal combinada y los progestágenos inyectables no se recomiendan para las mujeres mayores de 50 años. Al igual que los anticonceptivos de baja dosis, los métodos intrauterinos tienen ventajas particulares no sólo por su eficacia, sino que también porque ofrecen un control de los sangrados menstruales y protección endometrial en las mujeres que requieren de reemplazo de estrógeno. Los condones se recomiendan para la protección personal contra las infecciones de transmisión sexual con nuevas parejas. La terapia de reemplazo hormonal estándar no es un método anticonceptivo.

## Comentario

El porcentaje de embarazos no deseados en mujeres mayores de 40 años es alto. Un estudio realizado en EE.UU. y representativo de todo ese país muestra que en el año 2006 el 48% de los embarazos en ese grupo etario no fue deseado<sup>1</sup>. Por lo tanto, el tema de la anticoncepción mantiene vigencia hasta la menopausia y el estudio que analizamos tiene importancia en este contexto. Nos parece importante que los autores del estudio que analizamos recalquen, la norma de la OMS<sup>2</sup>, que el uso de contraceptivos hormonales debe usarse solo hasta los 50 años; no es tan raro en Latinoamérica que mujeres mayores de esa edad usen este tipo de anticoncepción; el estudio REDLINC I con casi 9000 mujeres de 50 o más años de 51 ciudades de Latinoamérica muestra que el 2.5% de esas mujeres usa contraceptivos orales. El estudio de Hardman también menciona los beneficios no vinculados con la anticoncepción. Entre ellos, la muy extendida creencia de la protección de las fracturas con los contraceptivos no puede ser aceptada ya que un meta-análisis de Cochrane concluye que con los estudios disponibles no se puede concluir que disminuyan el riesgo de fractura<sup>3</sup>. Pero, en relación con la calidad de vida, el aumento de 21 a 26 días de uso de etinilestradiol disminuye significativamente los síntomas vasomotores, mejora el ánimo y disminuye la cefalea<sup>4</sup>. Uno de los riesgos que aumenta significativamente en la perimenopausia es el tromboembolismo; un estudio Danés señala que las mujeres de 45 a 49 años usuarias de ACO tienen tres veces más riesgo que las de 20 a 24 años de edad<sup>5</sup>. No es clara la influencia de los ACOs en el riesgo de cáncer de mama<sup>6</sup>. Podríamos concluir señalando que los contraceptivos hormonales orales se pueden usar hasta los 50 años, pero hay que evitarlos en pacientes de alto riesgo cardiovascular. No se deben olvidar los beneficios no vinculados con la anticoncepción que tienen los anticonceptivos hormonales en la mujer perimenopáusica.



## Referencias

- 1.- Finer LB1, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception* 2011; 84(5): 478-85.
- 2.- World Health Organisation. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Department of Reproductive Health,WHO; 2010.
- 3.- Lopez LM, Chen M, Mullins S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD009849.
- 4.- Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause* 2001; 8:286-9.
- 5.- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423.
- 6.- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-32.



**Daf**<sup>®</sup>  
Regula tu vida

*Soluciones únicas para regular la vida  
de su paciente con un producto Único*

Climacteric. 2014 Jul 17:1-21. [Epub ahead of print]

# ¿Qué depara el futuro para las mujeres después de la menopausia: dónde hemos estado, dónde estamos y hacia dónde queremos ir?

Lobo RA.

## Referencias.

- 1.- Wilson RA. Feminine forever – the amazing new breakthrough in the sex life of women. New York: Evans, 1966.
- 2.-Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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(3):321-33.
- 3.- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med 2006; 21(4):363-6.
- 4.-LaCroix AZ1, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305(13):1305-14.
- 5.- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonic MB, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation 2005;112 (22):3495-500.
- 6.- Rudolph A, Hein R, Lindström S, et al; Breast Cancer Association Consortium. Genetic modifiers of menopausal hormone replacement therapy and breast cancer risk: a genome-wide interaction study. Endocr Relat Cancer 2013; 20(6):875-87
- 7.- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2009.

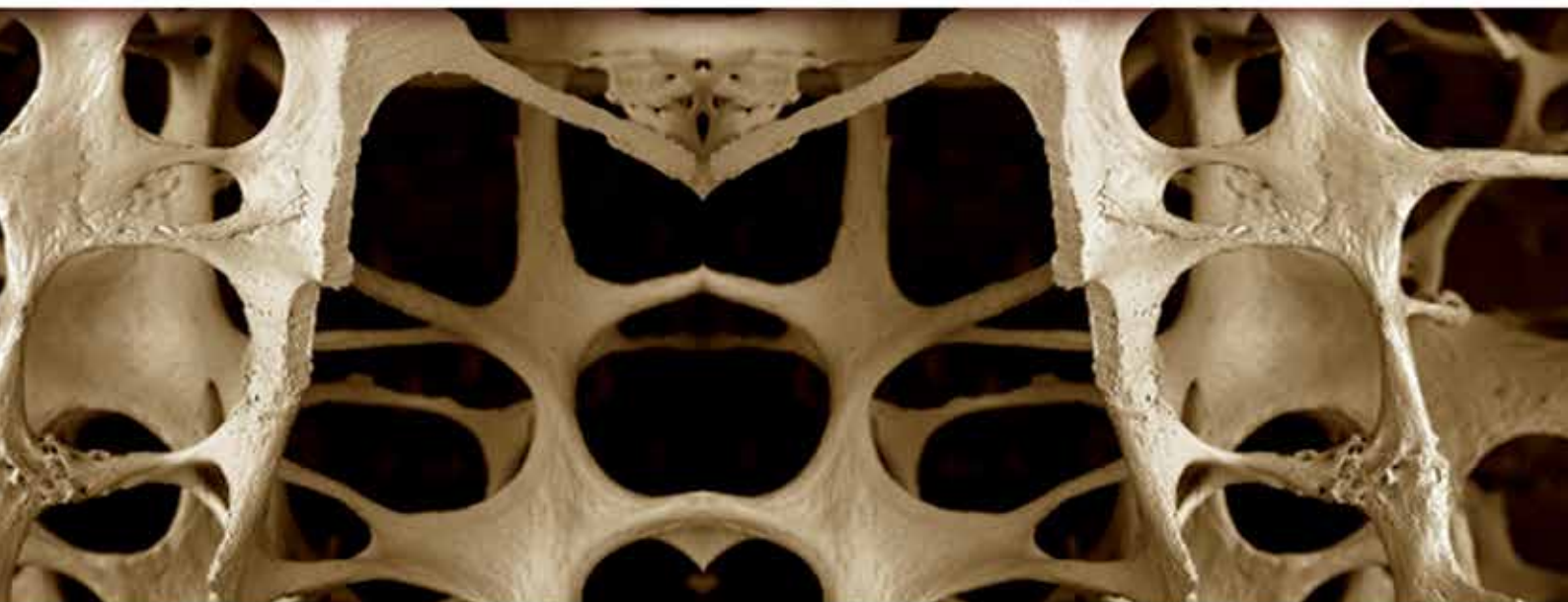
**RESUMEN** Con una población mundial cada vez mayor de mujeres posmenopáusicas, los proveedores de atención de salud deben centrarse en mejorar de la calidad de vida, así como también en la longevidad de las mujeres. Esta revisión hace hincapié en la importancia del cuidado de la salud para las mujeres postmenopáusicas, particularmente el papel de la terapia hormonal de la menopausia (THM) desde la perspectiva de dónde hemos estado, dónde estamos ahora, y donde podemos esperar estar en el futuro. El uso de THM aumentó dramáticamente en la década de 1980 y luego cayó abruptamente en la década de 2000 con las publicaciones de diversos estudios aleatorios, incluyendo el de Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI). Las publicaciones recientes de WHI con 13 años de seguimiento son diferentes de los informes iniciales y no muestran un aumento del riesgo cardiovascular en ningún grupo de edad (con la excepción de la trombosis venosa). El riesgo de cáncer de mama aumentó marginalmente con la terapia de estrógeno/progestágeno en relación con la duración del uso; pero con estrógeno solo, el riesgo de cáncer de mama disminuyó significativamente al igual que la mortalidad. Para las mujeres más jóvenes que recibieron estrógeno solo existe una gran coherencia entre todos los ensayos aleatorios, incluyendo WHI y los estudios observacionales que muestran un beneficio coronario y una disminución en la mortalidad por cualquier causa. Los datos recientes confirman también la "hipótesis del tiempo" lo que sugiere que las mujeres más jóvenes se benefician de THM, mientras que las mujeres mayores no presentan este efecto. En el futuro, vamos a tener muchas más herramientas genéticas y moleculares para guiar la terapia y la evaluación del riesgo, a medida que avanzamos hacia una era de la medicina personalizada. Una importante oportunidad se presenta en el inicio de la menopausia para prevenir enfermedades que por lo general se producen unos 10 años más tarde. Parte de esta estrategia preventiva puede implicar a la THM.

## Comentario

La THM cumple cabalmente con una frase de gran filósofo alemán Arthur Schopenhauer: "El cambio es la única cosa inmutable". Desde que se comenzó a usar la THM la opinión médica y pública ha fluctuado desde una terapia maravillosa (Feminine for ever)<sup>1</sup> hasta un fármaco inductor de cáncer de mama (WHI)<sup>2</sup>. Sin embargo, hay que agradecer al "malévolo" estudio WHI que nos ha obligado a pensar y a plantear el manejo de la mujer climaterica en forma más racional. En la actualidad, no podemos negar los beneficios de la THM en la calidad de vida y en la salud vaginal. Igualmente cada día parece más claro que son indudables los beneficios cardiovasculares si indicamos la THM antes de los 60 años<sup>3</sup>. También, podemos decir que el uso de estrógenos en mujeres histerectomizadas no aumenta, más bien disminuye, el riesgo de cáncer de mama<sup>4</sup>. El estudio de Lobo nos señala que la biología molecular será un arma diagnóstica que nos permitirá seleccionar más adecuadamente la THM. Hoy sabemos que las trombofilias, trastornos genéticos de la coagulación poco frecuente, incrementan fuertemente el riesgo de trombosis con el uso de estrógenos orales, pero no así, con los transdérmicos<sup>5</sup>. Igualmente, pareciera que algunos subgrupos poblacionales con polimorfismo vinculados a genes que intervienen en el metabolismo de las mitocondrias, en las señales de transmembrana y en la activación de células inmunes pudieran incrementar el riesgo de cáncer de mama en pacientes usuarias de THM<sup>6</sup>. Sin embargo, la mayor parte de la población no tiene estos riesgos y tendrá beneficios en la calidad de vida y en el envejecimiento con la THM. Los estudios genéticos podrán detectar la presencia de subpoblaciones con riesgo y permitirá tratar a la gran mayoría de mujeres que requieran terapia y que no tienen riesgos. El enfoque molecular será determinante, pero hoy podemos usar los antecedentes familiares como un instrumento de riesgo, algo primitivo, pero que orienta sobre los riesgos genéticos. Finalmente, el médico que trata mujeres en el periodo de climaterio debe tener claro que la THM es un arma más para mejorarle la salud, pero además debe preocuparse de los estilos de vida de sus pacientes y tratar de aumentar la actividad física y mejorar la dieta. La OMS ha estimado que la inactividad física es la causa principal de aproximadamente 21–25% de los cánceres de mama y de colon, 27% de la diabetes, y aproximadamente un 30% de las cardiopatías isquémicas<sup>7</sup>.

# Recaxin DUO

*Prevenir hoy  
las fracturas de mañana*



Gynopharm 